

pCONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE **"EL PROTOCOLO"**, QUE CELEBRAN **POR UNA PARTE** EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE **"EL INSTITUTO"**, REPRESENTADO EN ESTE ACTO, POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, POR UNA **SEGUNDA PARTE** NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V., EN ADELANTE **"EL PATROCINADOR"**, REPRESENTADO POR LA LIC. KAREN LIZETTE ORIVIO NAVARRO Y LA LIC. GARBINE NUÑEZ SAEZ DE OCARIZ CON LA INTERVENCIÓN DE UNA **TERCERA PARTE**, REPRESENTADA POR EL DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET, EN SU CALIDAD DE COORDINADOR DEL PROYECTO E INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE **"EL INVESTIGADOR"**, A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ **"LAS PARTES"**, MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES **DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:**

## DECLARACIONES

### I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:

**I.1.** Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º, 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

**I.2.** Que **"EL INSTITUTO"** realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos



1

externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.

**I.3.** Que los fondos externos o recursos que **"EL INSTITUTO"** percibirá de **"EL PATROCINADOR"** para la realización **"EL PROTOCOLO"** de Investigación Científica, no son gravables y por ende no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

**I.4.** Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en **"EL PROTOCOLO"** número **CAIN457Q12301**, titulado **"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa"**, el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

**I.5.** Que el Doctor David Kershenobich Stalnikowitz, en su calidad de Director General de **"EL INSTITUTO"** cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

**I.6.** Que **"EL INSTITUTO"** tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

**I.7.** Que **"EL INSTITUTO"** cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

## **II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SUS APODERADOS.**

**II.1.** Que su representada es una Sociedad mercantil debidamente constituida y existente de conformidad con las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, según consta en la escritura pública número 38,204 de fecha 29 de abril de 2005, otorgada ante la fe del Lic. Francisco Xavier Arredondo Galván, titular de la Notaría 163 de la Ciudad de México, cuyo primer testimonio se encuentra debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio en el Folio Mercantil número 216-1194 el 30 de enero de 2004

**II.2.** Que el objeto social principal de su representada es la producción, distribución y venta de productos farmacéuticos, manifestando que cuenta con la experiencia,



2

conocimientos, recursos, personal y elementos propios y suficientes, para la celebración del presente contrato.

**II.3.** Que la Lic. Karen Lizette Orivio Navarro y la Lic. Garbiñe Núñez Saez de Ocáriz ambos en su calidad de Apoderados o Representantes Legales, cuentan con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública número 68,599 y 66,304 de fechas 05 de noviembre de 2018 y 06 de julio de 2017, respectivamente; mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

**II.4.** Que su representada tiene interés en celebrar con **"EL INSTITUTO"** el presente Convenio de Concertación con el objeto de encomendarle la realización de **"EL PROTOCOLO"** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, **"EL PATROCINADOR"** gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 203300912X2041/2021 de fecha 09 de abril de 2021, signada por América Azucena Orellana Sotelo, Comisionada de Autorización Sanitaria; documento en el que se autoriza a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado: **"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa"** de fecha 11 de octubre del 2019, versión en español.

De igual manera, se hace mención que **"EL PATROCINADOR"** gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 20330140A0114/2021 de fecha 11 de marzo de 2021, suscrita por América Azucena Orellana Sotelo, Comisionada de Autorización Sanitaria.

**II.5** Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en el ubicado en Calzada de Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco, Alcaldía Coyoacán 04120, Ciudad de México, México. Y su Registro Federal de Contribuyentes es NFA971101EDA, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

**II.6** Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a **"EL INSTITUTO"** para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

**II.8.** Que **"EL PATROCINADOR"** tiene pleno conocimiento de que **"EL INSTITUTO"** actualmente es un Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, por lo que entiende y comprende que el inicio y la ejecución del presente proyecto de investigación puede verse impactado en tal situación.



**II.9.** Que **"EL PATROCINADOR"** comprende y entiende que, por lo mencionado en la declaración anterior, deberá ajustarse al cumplimiento de las medidas de seguridad extraordinarias para el seguimiento de **"EL PROTOCOLO"** de investigación.

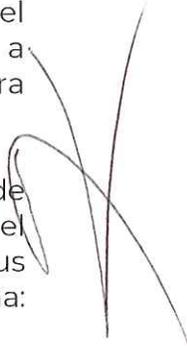
**II.10.** Que **"EL PATROCINADOR"** puso a disposición de **"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"** el contenido y alcance de lo establecido en su Código de Conducta, así como en sus políticas internas como son, P3, Conflicto de Intereses, Anti – Soborno y el Código para Proveedor de **"EL PATROCINADOR"** entre otros códigos, políticas y lineamientos relacionados con proveedor a través de la página <https://www.novartis.com/about-us/corporate-responsibility/resources/codes-policies-guidelines#ui-id-1=3>.

### **III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.**

**III.1.** Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio. 

**III.2.** Que actualmente ejerce la profesión de médico, en la especialidad de Nefrología, y que actualmente se encuentra adscrito a la Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral de **"EL INSTITUTO"**, por lo cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

**III.3.** Que conoce el contenido de **"EL PROTOCOLO"** así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en **"EL INSTITUTO"** para tales efectos.

**III.4.** Que manifiesta conocer el contenido y alcance de lo establecido en el Código de Conducta, políticas internas como son, P3, Conflicto de Intereses, Anti – Soborno y el Código para Proveedor de **"EL PATROCINADOR"**, entre otros códigos, así como sus políticas y lineamientos relacionados con proveedor a través de la página: <https://www.novartis.com/about-us/corporateresponsibility/resources/codes-policies-guidelines#ui-id-1=3>. 

En este sentido **"EL INVESTIGADOR"**, se obliga a informar al personal que colabore con él en el desarrollo del Proyecto de Investigación, el contenido de dichas disposiciones, en caso de no hacerlo, esto será causa de rescisión inmediata del presente contrato.

### **IV. DECLARAN "AMBAS PARTES"**

**IV.1.** Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen 





pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

## V. DEFINICIONES:

**V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN:** Es el instrumento que se celebra entre **"EL INSTITUTO"** y **"EL PATROCINADOR"**, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a **"EL INSTITUTO"** por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

**V.2. INSTITUTO:** Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**V.3. LINEAMIENTOS:** Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

**V.4. DICTAMEN COFEPRIS:** El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (**COFEPRIS**) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**V.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

**V.6. PATROCINADOR:** Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a **"EL INSTITUTO"** los recursos para la realización del **"EL PROTOCOLO"**.

**V.7. RECURSOS:** Serán las aportaciones que entregará **"EL PATROCINADOR"** al **"EL INSTITUTO"** para la realización de **"EL PROTOCOLO"**, los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

**V.8. EL INVESTIGADOR:** Será el profesionalista que estará a cargo de la realización y



supervisión de **“EL PROTOCOLO”**.

**V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO:** Será el personal médico y clínico de apoyo, que **“EL INSTITUTO”** asignará para que se lleve a cabo **“EL PROTOCOLO”**.

**V.10. INSTALACIONES:** Será el lugar donde se conduce o ejecuta **“EL PROTOCOLO”**, incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

**V.11. LAS PERSONAS PARTICIPANTES:** Serán las personas físicas, sanas o enfermas, elegidas como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

**V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES:** Será el consentimiento por escrito de **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** en **“EL PROTOCOLO”**, que deberá obtener **“EL INVESTIGADOR”** o la persona que designe **“EL INSTITUTO”** para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

**V.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES:** Serán los recursos aportados por **“EL PATROCINADOR”** para sufragar los gastos de **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

**V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN:** Son los encargados de aprobar y supervisar **“EL PROTOCOLO”**, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

**V.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS:** Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar **“EL PROTOCOLO”**, los cuales, serán proporcionados por **“EL PATROCINADOR”**, conforme a los límites y pautas establecidas en **“EL PROTOCOLO”**.

**V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL:** Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de **“EL PROTOCOLO”** y que se generen como resultado de la ejecución



del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por **"EL INSTITUTO"**.

**V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** Será el derecho que tiene **"EL INVESTIGADOR"** responsable para publicar los resultados de **"EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"** a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud

**V.18. CONACYT:** Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

**V.19. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA:** Es aquella con la que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.

**V.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD:** Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.

**V.21. SECRETARÍA:** A la Secretaría de Salud.

**V.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO:** es **"EL INVESTIGADOR"** que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de **"EL INSTITUTO"**.

**V.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales de **"EL INSTITUTO"**, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

**V.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN:** Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

**V.25. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO/OIC):** Aquella persona física o moral contratada por un patrocinador, a la cual se le transfiere mediante un contrato, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de todas las actividades permanece con el patrocinador.

Que en este acto comparecen **"LAS PARTES"**, quienes se reconocen mutuamente la



personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes

## CLÁUSULAS

**PRIMERA. OBJETO:** En virtud de que **"LAS PARTES"** han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**), el cual se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A, "EL INSTITUTO"** se compromete a llevar a cabo el desarrollo del Protocolo de investigación científica denominado **"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa"** con número de Protocolo: **CAIN457Q12301** y **Ref. 3307** en materia de Investigación Clínica que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en **"EL PROTOCOLO"**, mediante los recursos que le proporcione **"EL PATROCINADOR"**, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del Instituto, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

**SEGUNDA: "LAS PARTES"** acuerdan que se llevará a cabo **"EL PROTOCOLO"** conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **"EL PROTOCOLO"**.

**"LAS PARTES"** acuerdan que **"EL PROTOCOLO"** será conducido de acuerdo con toda la legislación vigente y aplicable, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, así como las regulaciones y guías internacionales relevantes, tales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las leyes y regulaciones aplicables sobre la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.

Cualquier modificación a **"EL PROTOCOLO"** que proponga alguna de **"LAS PARTES"**, deberá ser por escrito y aceptada por escrito de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités y de COFEPRIS, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.

**TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN:** **"EL PATROCINADOR"** entregará a **"EL**



**INSTITUTO** los recursos para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el **Anexo D**, que forma parte integrante del presente Convenio.

**"EL PATROCINADOR"** se compromete a entregar todos los insumos necesarios para el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"**, precisado en este convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que **"EL PATROCINADOR"** entregue a **"EL INSTITUTO"** para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**.

El **Anexo D** del presente convenio, especificará las aportaciones que **"EL PATROCINADOR"** o la persona que esta designe pagarán por el Estudio, el momento de tales aportaciones y el destinatario, así como el monto a cubrir por las actividades efectivamente realizadas tanto por **"EL INSTITUTO"** como por **"EL INVESTIGADOR"**. Dichas aportaciones representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Estudio clínico y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

Las aportaciones deberán contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos
- 2) Porcentaje a favor de **"EL INSTITUTO"**
- 3) Gastos de carácter urgente
- 4) Gastos de operación
- 5) Apoyos económicos al personal participante en el proyecto de investigación

**"LAS PARTES"** acuerdan que las aportaciones que debe cubrir **"EL PATROCINADOR"** a **"EL INSTITUTO"** por el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"**, se deberán efectuar mediante transferencia bancaria a la siguiente cuenta:

<b>NOMBRE DE LA CUENTA</b>	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.</b>
<b>Banco</b>	HSBC México S.A.
<b>Sucursal</b>	29 Huipulco
<b>N° de cuenta</b>	04064773096
<b>Clave Bancaria estandarizada</b>	021180040647730964
<b>Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)</b>	BIMEMXMM

Al realizar la transferencia **"EL PATROCINADOR"** se compromete a:



9

- a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado)
- b) Enviar el comprobante por correo electrónico a **“EL INVESTIGADOR”** principal y al siguiente contacto financiero en **“EL INSTITUTO”**: teresa.ramirez@incmnsz.mx
- c) Indicar nombre, correo y teléfono de la persona a la que se le enviará los archivos del complemento de pago, una vez recibido el mismo. Dicha información deberá ser enviada al siguiente correo electrónico: lourdes.martinez@incmnsz.mx.

**CUARTA. VIGENCIA:** **“EL INSTITUTO”** conviene con **“EL PATROCINADOR”** que este contrato tendrá una vigencia de **3 (tres) años** a partir de la última fecha de firma de **“LAS PARTES”**, misma que podrá ser modificada de común acuerdo entre **“LAS PARTES”**, mediante Convenio Modificatorio por escrito y debidamente firmado por éstas, siempre y cuando cualquiera de **“LAS PARTES”** le notifique por escrito, a la otra parte, la necesidad de su modificación, con (30) treinta días hábiles de anticipación.

Las siguientes disposiciones seguirán vigentes a la terminación o expiración de éste Contrato: Cláusula Décima Séptima (Propiedad Intelectual) y Cláusula Décima Octava (Confidencialidad), así como cualesquiera otras disposiciones que se sobreentienda que por sus términos sobrevivirán a la terminación o expiración de este Contrato.

**QUINTA. CIERRE ADMINISTRATIVO Y FINANCIERO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** El cierre del proyecto podrá realizarse posterior a la fecha de terminación de vigencia del presente convenio, derivado de las últimas revisiones, conciliaciones y ajustes que deba realizar **“EL PATROCINADOR”** en conjunto con **“EL INVESTIGADOR”** para emitir los pagos finales a favor de **“EL INSTITUTO”** acorde a lo pactado en este acto consensual.

#### **SEXTA. LAS OBLIGACIONES DE “EL PATROCINADOR”:**

**1** **“EL PATROCINADOR”** aportará a **“EL INSTITUTO”**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el **Anexo D**, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **“EL PROTOCOLO”** no se suspenda.

a). En el supuesto de que se suspenda **“EL PROTOCOLO”** porque **“EL PATROCINADOR”** de los recursos no los suministre y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del Instituto como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique, y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.



b). Cuando **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, situación que será notificada a **"EL PATROCINADOR"** con 30 días hábiles de anticipación.

c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

2 Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, para lo cual, en caso de requerirse se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.

3 Reconocer que los bienes adquiridos por **"EL INSTITUTO"** con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.

4 En el caso de que el término de **"EL PROTOCOLO"** exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de **"EL INVESTIGADOR"**, lugar donde se realizó la investigación.

5 **"EL PATROCINADOR"** se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de **"EL PROTOCOLO"** con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión **"EL INVESTIGADOR"**.

**SÉPTIMA. MEDIDAS DE SEGURIDAD EXTRAORDINARIAS PARA EL SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** Con el objetivo de garantizar la seguridad de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, **"EL PATROCINADOR"** y **"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"** se obligan al cumplimiento de las siguientes medidas de seguridad adicionales a las inherentes de **"EL PROTOCOLO"**:

- a) Que, en caso de resultar viable, se contemplen o ajusten las visitas programadas de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** mediante el uso de tecnologías, siempre y cuando cuente con el consentimiento informado para tal efecto, así como la tecnología necesaria para tal efecto, garantizando la confidencialidad.
- b) Posponer el reclutamiento de nuevas **"PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, en caso de poner en riesgo la seguridad de las mismas.



- c) Garantizar el acceso al medicamento estableciendo alguna estrategia para que **“LA PERSONA PARTICIPANTE”** pueda continuar con su tratamiento, preferentemente sin que acuda a **“EL INSTITUTO”**. Deberá asegurarse que el medicamento va a ser manejado bajo los criterios de Buenas Prácticas Clínicas.
- d) Si a **“LA PERSONA PARTICIPANTE”** se le tiene que realizar por seguridad un estudio (únicamente conforme a los procesos detallados dentro del cronograma 8.1 del protocolo), se tomarán las medidas necesarias para que no se exponga a **“LA PERSONA PARTICIPANTE”**, pudiendo **“EL PATROCINADOR”**, en caso de que **“EL INSTITUTO”** esté imposibilitado para realizar tal estudio, o que de llevarlo a cabo se pusiera en riesgo la seguridad de **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**, contar también, con la participación del laboratorio alterno de su elección para que realice los estudios referidos, cubriendo **“EL PATROCINADOR”** los gastos que con motivo de ello se derive.
- e) En caso de existir algún riesgo para **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** deberá implementar inmediatamente cualquier enmienda relativa a la seguridad del sujeto de investigación, de acuerdo al Plan de Mitigación del Riesgo y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 10.3.

Las enmiendas a los documentos de **“EL PROTOCOLO”** generadas por la situación anterior, aunque ya se hayan implementado, deberán ingresarse ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) mediante la homoclave COFEPRIS-09-012.

**OCTAVA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO:** **“EL INSTITUTO”** se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con **“EL PROTOCOLO”**, financiados con recursos en este caso, otorgados por **“EL PATROCINADOR”**, se sujetaran a lo siguiente:

- a). Deberán ser autorizados por el Director General de **“EL INSTITUTO”**, previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de **“EL PROTOCOLO”**.
- b). **“EL INSTITUTO”**, a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, dos veces al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.
- c). La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación de **“EL INSTITUTO”**, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario



de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de **"EL INSTITUTO"** informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales, en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.

En materia de investigación biomédica, **"EL INSTITUTO"** se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

**NOVENA. IMPUESTOS:** Los Recursos que **"EL PATROCINADOR"** entregará a **"EL INSTITUTO"** para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**, se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, **"LAS PARTES"** están de acuerdo en que para efectos de que **"EL PATROCINADOR"** pueda acreditar la aportación de los Recursos a **"EL PROTOCOLO"**, el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

**DÉCIMA. DEL PROTOCOLO:** **"EL INSTITUTO"** conviene previamente con el **"EL PATROCINADOR"**, que **"EL PROTOCOLO"**, mediante el cual se desarrollarán los procedimientos establecidos en la investigación, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo B**, pasando a formar parte integrante del presente



Convenio.

**“EL INVESTIGADOR”** llevará a cabo cada Estudio clínico estrictamente de acuerdo con **“EL PROTOCOLO”** aprobado por **“EL PATROCINADOR”**, por los Comités Correspondientes y por **“COFEPRIS”**, con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio y las instrucciones de **“EL PATROCINADOR”**.

**“EL INVESTIGADOR”** garantizará que todas **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** inscritas en el Estudio clínico sean informadas, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el Estudio clínico, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

**“LAS PARTES”** convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre el Protocolo y el presente Convenio de Concertación, **“EL PROTOCOLO”** prevalecerá con respecto a los procedimientos o metodología para la realización de **“EL PROTOCOLO”** cuestiones de ciencia, práctica médica y seguridad de **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**. En todos los demás asuntos prevalecerá lo acordado en el Convenio de Concertación.

**DÉCIMA PRIMERA. DEL INVESTIGADOR: “EL INVESTIGADOR”** se obliga a llevar a cabo **“EL PROTOCOLO”** y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Numeral 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

Así mismo **“EL INVESTIGADOR”** deberá ajustarse a lo siguiente:

- a) **“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”** se obliga a asegurarse que **“LA PERSONA PARTICIPANTE”** al momento de su reclutamiento no se encuentra participando en otro Protocolo de Investigación, de resultar que durante la ejecución de **“EL PROTOCOLO”** se tiene conocimiento que participa en algún otro, deberá informarlo a **“EL PATROCINADOR”**.
- b) Verificar y cerciorarse que cualquier persona que pretenda reclutarse para que sea **“PERSONA PARTICIPANTE”** se encuentre en capacidad de consentir su participación en **“EL PROTOCOLO”** y de comprensión respecto de los alcances del mismo, que le permitan decidir si consiente o no participar.

**DÉCIMA SEGUNDA. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN: “LAS PARTES”** han obtenido las autorizaciones del o de los Comités correspondientes para iniciar **“EL PROTOCOLO”**, autorizaciones que se adjunta al presente como **Anexo E**.

**DÉCIMA TERCERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. “EL INSTITUTO”** se compromete a que durante la realización de **“EL PROTOCOLO”**, se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la “Conferencia Internacional de Armonización (ICH)” de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en



materia de Investigación clínica.

**DÉCIMA CUARTA. RECLUTAMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES.** Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, **"EL INSTITUTO"** comenzará el reclutamiento de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** conforme a lo establecido en **"EL PROTOCOLO"** que forma parte integrante del presente Convenio.

**DÉCIMA QUINTA. CONSENTIMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES.** Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de **"EL PROTOCOLO"**, **"EL INVESTIGADOR"** o la persona que designe **"EL INSTITUTO"**, deberá obtener por escrito el consentimiento de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**. Esta obligación también se hace extensiva para aquellas **"PERSONAS PARTICIPANTES"** que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** es obtener su consentimiento informado, de acuerdo a lo que se determina en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y lo que prevé la NOM-004-SSA3-2012 referente al expediente clínico y a los principios éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki Finlandia, de junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975; a la 35ª Asamblea Médica Mundial, efectuada en Venecia Italia en octubre de 1983; a la 41ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Hong Kong en septiembre de 1989; a la 48ª Asamblea General Somerset West que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y a la 52ª Asamblea General que se efectuó en Edimburgo Escocia en octubre de 2000, Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

**DÉCIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO.** **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"**, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos razonables derivados del cuidado médico requerido por **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en **"EL PROTOCOLO"**, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a **"EL PROTOCOLO"**, siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **"EL PROTOCOLO"**, en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de **"EL PROTOCOLO"** o por no cumplir **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del Proyecto o Protocolo de Investigación, los gastos



que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** del Proyecto o Protocolo de Investigación.

**“EL PATROCINADOR”** también responderá de aquellos daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas imputables a **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**.

**DÉCIMA SÉPTIMA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: “EL PATROCINADOR”** conviene con **“EL INSTITUTO”** que proporcionará los fármacos (productos en investigación) molécula **“AIN457”** en las cantidades necesarias para la realización de **“EL PROTOCOLO”**.

**“EL INSTITUTO”** a través de **“EL INVESTIGADOR”** salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento del Proyecto de Investigación y será el Investigador Responsable quien llevará a cabo la contabilidad del medicamento recibido por **“EL PATROCINADOR”** para aplicarse y administrarse a **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** de acuerdo a los requerimientos. **“EL INVESTIGADOR”** será quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por **“EL PATROCINADOR”**, incluyendo, pero no limitando a los equipos, de conformidad con **“EL PROTOCOLO”**.

Todo el medicamento del Estudio, material y equipos suministrados por **“EL PATROCINADOR”** a **“EL INSTITUTO”** para realizar **“EL PROTOCOLO”** no podrá ser utilizado para ningún otro fin que no sea el establecido en este Convenio, y se utilizarán fármacos, materiales y equipo de Investigación para el estudio solo en estricta conformidad con **“EL PROTOCOLO”**, y/o cualquier instrucción escrita de **“EL PATROCINADOR”**.

A la terminación de este convenio o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, **“EL INSTITUTO”**, a través de **“EL INVESTIGADOR”**, devolverá o eliminará, a petición de **“EL PATROCINADOR”**, cualquier medicamento no utilizado, en su caso, **“EL PATROCINADOR”** costeará los gastos que con motivo de ello se derive.

Una vez que concluya **“EL PROTOCOLO”**, y si el fármaco proporcionado al participante tuvo resultados benéficos en su salud, **“EL PATROCINADOR”**, en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándoselo en la medida de sus posibilidades, para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada; el tiempo que sea necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que **“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”** determine acorde con **“EL PROTOCOLO”**.

**DÉCIMA OCTAVA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: “EL INSTITUTO”** conviene con **“EL PATROCINADOR”** que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todas **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** de **“EL PROTOCOLO”**, entre otros los expedientes



clínicos, por un período de **5 (cinco) años**, a partir de la conclusión de **"EL PROTOCOLO"**.

Una vez finalizado el periodo mencionado anteriormente, **"EL INSTITUTO"** deberá facilitar la entrega de la documentación, mencionada en el párrafo anterior, a **"EL PATROCINADOR"**, por lo que **"EL PATROCINADOR"** determinará cómo custodiarla y conservarla el tiempo que la ley establezca.

**"EL INSTITUTO"** no será responsable por cualquier incumplimiento a las obligaciones estipuladas en la presente cláusula, si éste se origina por la actualización y/o existencia, de algún o alguna circunstancia de, caso fortuito o fuerza mayor.

**DÉCIMA NOVENA. PROPIEDAD INTELECTUAL:** En caso de que **"EL PATROCINADOR"** sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de **"EL PROTOCOLO"** serán propiedad de **"EL PATROCINADOR"** y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a **"EL INSTITUTO"**, ni a **"EL INVESTIGADOR"**.

En el supuesto que, de **"EL PROTOCOLO"** se deriven invenciones o mejoras, **"EL PATROCINADOR"** tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que **"EL INSTITUTO"** le proporcionará toda información y/o documentación que requiera para talefecto.

Adicionalmente **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** manifiestan que, considerando que la investigación encomendada en virtud del presente convenio la realiza en conjunto con **"EL PATROCINADOR"**, los resultados de la misma pertenecerán a éste último y convienen en no reservarse ningún derecho sobre los mismos.

**"EL INVESTIGADOR"** y/o **"EL INSTITUTO"**, en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable y necesaria para la realización de todas aquellas actividades para que **"EL PATROCINADOR"** o su designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este convenio, de los cuales **"EL PATROCINADOR"** será el único titular.

**"LAS PARTES"** no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

**VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD:** **"LAS PARTES"** durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de **"EL PROTOCOLO"** y del presente Convenio ("Información Confidencial"), por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **"EL PROTOCOLO"**, a menos que dicha información sea



requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a **“EL INSTITUTO”**.

Por su parte, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 163 y 166 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial.

La obligación de confidencialidad y de reserva para **“EL INSTITUTO”** se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a **“EL INVESTIGADOR”** o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de **“EL PATROCINADOR”**.

**“EL INVESTIGADOR”** instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio.

Durante el desarrollo de **“EL PROTOCOLO”**, **“EL INVESTIGADOR”** y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a **“EL PATROCINADOR”** o quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a las personas beneficiarias bajo este Acuerdo para los siguientes propósitos: (a) la conducción y del **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, (b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras a **“EL PATROCINADOR”**, sus agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar, e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción.

En virtud del presente convenio, **“EL PATROCINADOR”** revelará información de su propiedad considerada como confidencial respecto al producto objeto del estudio encomendado, y a las políticas y procedimientos internos, misma que **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a mantener secreta y a no revelar al menos que cuente con autorización escrita de **“EL PATROCINADOR”**, por todo el tiempo que la información confidencial mantenga ese carácter, de acuerdo a la ley que sea aplicable.

Cualquier contravención por parte de **“EL INSTITUTO”** y/o de **“EL INVESTIGADOR”** a lo dispuesto en la presente cláusula, generará responsabilidad a cargo de **“EL**



**INSTITUTO** y/o de **“EL INVESTIGADOR”**, por los daños y perjuicios que se le ocasionen a **“EL PATROCINADOR”**, si así lo determina la autoridad competente, así como de las sanciones en que incurran por violaciones a la legislación en materia autoral, penal y/o de propiedad industrial, previa declaración de autoridad competente que se determine en una sentencia con la calidad antes descrita.

Para la ejecución del presente convenio, **“EL PATROCINADOR”** revelará información de su propiedad considerada como confidencial, la cual comprende de manera enunciativa más no limitativa: **(I)** Todas las fórmulas, procesos, procedimientos, ideas, inventos, descubrimientos, conceptos, dibujos, programas, listas e información; **(II)** Otra información secreta, la cual no sea de conocimiento general en el tráfico comercial, que ha sido diseñada y desarrollada para el uso exclusivo de alguna de las partes, en beneficio de sus respectivos clientes y distribuidores; **(III)** la información relativa al equipo, productos, sistemas o servicios diseñados, desarrollados, manufacturados, producidos, comercializados o vendidos por alguna de las partes; **(IV)** y el presente contrato, anexos y futuros que se llegarán a celebrar con motivo de la ejecución del objeto del contrato también se considera información confidencial.

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** reconocen que las operaciones de **“EL PATROCINADOR”**, involucran el uso de información de naturaleza confidencial, que constituye un activo de sustancial valor. En consecuencia, se obliga a no revelar o a permitir sin autorización de **“EL PATROCINADOR”**, la revelación a persona alguna, compañía, organización o empresa de la información confidencial proporcionada, para lo cual **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se apegarán a la legislación aplicable.

Asimismo, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** reconocen que los apuntes, memoranda, archivos, dibujos, especificaciones, programas, datos o cualquier otro material, ya sean grabados de forma mecánica, manual o electrónica, o de cualquier otra naturaleza que involucre información confidencial, que esté o haya estado en posesión de alguna de **“LAS PARTES”** por los servicios que presta a **“EL PATROCINADOR”** son de la propiedad exclusiva de éste; en consecuencia deberá entregar de inmediato, todos los originales y sus copias de los archivos antes descritos. Esta prohibición no impide el uso de la información que de forma lícita se ha hecho pública.

En caso de que se lleve a cabo la rescisión o terminación anticipada del presente contrato o cuando se termine la vigencia del mismo, **“EL INVESTIGADOR”**, se obliga a devolver y a no hacer uso para sí o para terceras personas, de todos los resultados obtenidos durante y/o al final de la investigación, así como **“EL PROTOCOLO”** que le fue proporcionado por **“EL PATROCINADOR”** para la realización de la investigación; el material y equipo proporcionado, el medicamento no utilizado, así como cualquier clase de información confidencial entregada por **“EL PATROCINADOR”**.

La obligación de **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** consiste en no revelar la información señalada en esta cláusula, sin el consentimiento de **“EL PATROCINADOR”**.



**"EL INVESTIGADOR"** se obliga a no usar de ninguna manera la información confidencial de **"EL PATROCINADOR"** para su propio beneficio, o el de algún tercero, situación que deberá acontecer de igual manera por **"EL PATROCINADOR"**.

**"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** se obligan a no tomar ninguna acción que pueda causar daño o menoscabar los derechos sobre la información confidencial, incluyendo la validez y ejecución de patentes, marcas, derechos de autor o cualquier otro derecho de propiedad intelectual que sea propiedad o esté bajo licencia de **"EL PATROCINADOR"**.

**"EL INVESTIGADOR"** se obliga a manejar la información confidencial, con absoluta discreción, hasta que dicha información se convierta en pública; o bien sea autorizada a revelarla por **"EL PATROCINADOR"**, siempre que el revelarla no sea obligación que se derive de requerimiento de autoridad o por Ley.

**"EL INVESTIGADOR"** se compromete a tomar todas las medidas prudentes, para asegurarse de que todas las personas con acceso a la información confidencial observen los términos establecidos en la presente cláusula. La presente cláusula estará vigente por todo el tiempo en que la información considerada confidencial mantenga dicha naturaleza.

**VIGÉSIMA PRIMERA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:** Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, **"EL PATROCINADOR"** proporcionará a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"** la autorización para publicar los resultados de **"EL PROTOCOLO"** reconociendo el derecho de ambos.

Ni **"EL INSTITUTO"** ni **"EL INVESTIGADOR"** publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros hasta que se cumpla alguno de los siguientes supuestos: (a) **"EL PATROCINADOR"** publicará los resultados de todos los sitios que participan en el Estudio, (b) **"EL INSTITUTO"** recibirá notificación de **"EL PATROCINADOR"** de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o (c) dieciocho (18) meses después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deben proporcionar primero a **"EL PATROCINADOR"** una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. **"EL PATROCINADOR"** podrá solicitar y **"EL INSTITUTO"** e **"EL INVESTIGADOR"** deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o presentación se demore hasta por sesenta días adicionales para permitir que **"EL PATROCINADOR"** presente solicitudes de patente.

**"LAS PARTES"** no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

**"LAS PARTES"** reconocerán a **"EL INVESTIGADOR"** que al efecto se designe, su



derecho de figurar como autor en todo aquello que legalmente le corresponda, sin embargo, los derechos patrimoniales originarios, en su caso, corresponderán en todo momento a **"EL PATROCINADOR"**.

**VIGÉSIMA SEGUNDA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD:** **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"** que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Proyecto o Protocolo de Investigación, por lo que **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** facilitarán el acceso a toda información resultante de **"EL PROTOCOLO"**, incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

**"EL INSTITUTO"**, previa notificación, proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con **"EL PROTOCOLO"**, siempre que lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en materia de salud, y cuando **"EL PATROCINADOR"** y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el Proyecto de Investigación objeto de este convenio, notifiquen a **"EL INSTITUTO"** con al menos **diez (10)** días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.

**"EL INVESTIGADOR"**, en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a **"EL PATROCINADOR"** dentro de las **veinticuatro (24)** horas de cualquier solicitud de auditoría o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** objeto de este Convenio y permitir que **"EL PATROCINADOR"** asista a **"EL INSTITUTO"** a responder a cualquier solicitud.

**"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, serán informadas que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por **"EL PATROCINADOR"** y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

El anonimato de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"** será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

**VIGÉSIMA TERCERA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS:** **"LAS PARTES"** convienen que **"EL INVESTIGADOR"** deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que **"EL PATROCINADOR"** señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de **"EL PROTOCOLO"**. La información transcrita al formato de reporte de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

**VIGÉSIMA CUARTA. INCLUSIÓN DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES:** La fecha límite para la inclusión de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el estudio clínico es **20 de septiembre de 2023**. **"EL INVESTIGADOR"** hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de sujetos de Estudio (el "Máximo de inscriptos") antes de la Fecha



establecida para la finalización de la inscripción.

**"EL PATROCINADOR"** podrá modificar la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del **"EL INSTITUTO"** o **"EL INVESTIGADOR"** en cualquier momento, siempre que notifique por escrito a **"EL INSTITUTO"**. Por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio.

**"EL INVESTIGADOR"** no inscribirá más sujetos de Estudio que los que especifique el Máximo de inscritos descrito en **"EL PROTOCOLO"** del estudio, para **"EL INSTITUTO"** y **"EL PATROCINADOR"** no estará obligado a efectuar ninguna aportación por los sujetos que excedan el Máximo de inscritos de **"EL INSTITUTO"**.

**VIGÉSIMA QUINTA. RECOLECCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO:** Si el Estudio incluye la recolección por parte de **"EL INSTITUTO"** de material de muestras biológicas por parte de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio para uso de investigación, **"EL INSTITUTO"** cumplirá con todas las leyes aplicables, reglamentos, regulaciones y códigos de práctica y guías relacionadas a la recolección, almacenamiento, uso, envío y disposición de material biológico humano en el desarrollo del Estudio con respecto a material biológico humano del Estudio en posesión de **"EL INSTITUTO"**.

**VIGÉSIMA SEXTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS:** **"EL INSTITUTO"** conviene con **"EL PATROCINADOR"** que, en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, **"EL PATROCINADOR"** enviará a **"EL INVESTIGADOR"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"EL INVESTIGADOR"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

**VIGÉSIMA SÉPTIMA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS:** **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas y así como a **"EL PROTOCOLO"**, se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación, sin que para tal efecto requiera autorización alguna por parte de **"EL PATROCINADOR"**

El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 (veinticuatro) horas después de que **"EL INVESTIGADOR"** haya tenido conocimiento del evento.

**"EL INSTITUTO"**, hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio que lo requieran en caso de eventos adversos relacionados con el Estudio, la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida. **"EL INSTITUTO"** cuenta con instalaciones para internación de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio cuando así fuera necesario.



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and a smaller one, and the number 22.

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que **"EL INSTITUTO"** brinde a los Sujetos de Estudio, serán asumidos por **"EL PATROCINADOR"**, quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a **"EL INSTITUTO"**, independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por **"EL INSTITUTO"**.

En el caso que, por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser brindada por **"EL INSTITUTO"**, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a asegurarla a los sujetos de investigación que presenten efectos adversos relacionados con el fármaco, para que la Institución médica de su elección brinde dicha atención, bajo el entendido de que los gastos que con motivo de ello se generen serán cubiertos por **"EL PATROCINADOR"**.

**VIGÉSIMA OCTAVA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR"** conviene con **"EL PATROCINADOR"** que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de **"LAS PARTES"** de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en **"EL PROTOCOLO"** y por lo tanto, cada una de **"LAS PARTES"** en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.

**VIGÉSIMA NOVENA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO":** **"EL PATROCINADOR"** se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"** de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **"EL PROTOCOLO"**.

**"EL PATROCINADOR"** también se obliga a responder si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el **"EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"** y que el daño haya sido causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa; por la combinación de sustancias o por procedimientos de diagnóstico previstos y acordados en **"EL PROTOCOLO"**.

**"EL PATROCINADOR"** también responderá de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, siempre que exista sentencia firme dictada por autoridad competente que así lo determine.

En tal virtud, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra



cualquiera de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** derivadas directamente del cabal cumplimiento de **"EL PROTOCOLO"**, que **"EL INSTITUTO"** tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

Ni **"EL PATROCINADOR"**, ni **"EL INSTITUTO"** serán responsables por los daños causados a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de **"EL INVESTIGADOR"** con **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de **"EL PROTOCOLO"**.
- b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de **"EL INVESTIGADOR"**.
- c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en **"EL PROTOCOLO"** por parte de **"EL INVESTIGADOR"**.
- d) Por violación a los lineamientos de **"EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"** por parte de **"EL INVESTIGADOR"**.

En estos casos, **"EL INVESTIGADOR"** será el responsable directo ante **"EL INSTITUTO"**, **"EL PATROCINADOR"**, **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, o cualquier **TERCERO**, por lo que será responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, que **"EL PATROCINADOR"** o **"EL INSTITUTO"** tuvieran que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

**TRIGÉSIMA. REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES"** acuerdan, autorizan y facultan a **"EL INSTITUTO"** para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de **"EL PROTOCOLO"**, los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de **"EL PROTOCOLO"**.

**TRIGÉSIMA PRIMERA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: "LAS PARTES"** convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre **"LAS PARTES"** y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre **"LAS PARTES"** con respecto a la materia del presente documento, y ningún **Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente** podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para **"LAS PARTES"**, a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de **"LAS PARTES"**. Está expresamente acordado por **"LAS PARTES"** que este documento, y sus anexos **A, B, C, D, E** y **F** constituyen el único Convenio entre **"LAS PARTES"** y que no existen otros Convenios o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

**TRIGÉSIMA SEGUNDA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL**



**CONVENIO:** Ninguna de **"LAS PARTES"** podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

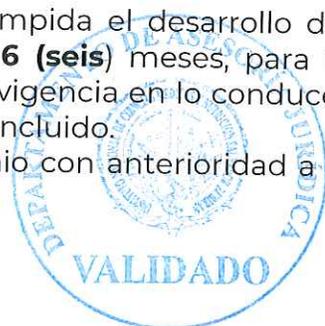
**"EL PATROCINADOR"** se reserva el derecho de ceder a sus Afiliadas o procurar que éstas ejecuten algunos o todos los derechos y obligaciones derivados de este Convenio, incluyendo el pago o cobro de los importes que puedan devengarse en virtud del mismo, previa notificación a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y formalización del Convenio Modificadorio que corresponda donde se establecerá el vínculo jurídico de **"EL PATROCINADOR"** con la filial que corresponda.

**TRIGÉSIMA TERCERA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE "EL PROCOLO": "LAS PARTES"** acuerdan que el desarrollo de **"EL PROCOLO"** podrá ser suspendido por parte de **"EL INSTITUTO"** cuando:

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en quienes se realice la investigación.
- b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de **"EL PROCOLO"** objeto de desarrollo.
- c) Cuando **"EL PATROCINADOR"** de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Sexta del presente convenio.
- d) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio en las obligaciones a su cargo, para lo cual se estará a lo señalado en la cláusula Trigésima Quinta.

**TRIGÉSIMA CUARTA. CAUSAS DE TERMINACIÓN ANTICIPADA: "LAS PARTES" convienen** que se podrá dar por terminado de manera anticipada el presente Convenio en los siguientes supuestos:

- a) Siempre y cuando **"EL PATROCINADOR"** no haya comunicado por escrito a **"EL INSTITUTO"** cuál ha sido la causa que motivó la suspensión en el suministro de los recursos, **"EL INSTITUTO"** previa valoración y justificación por escrito podrá dar por terminado el Estudio y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Sexta del presente convenio.
- b) Por **"EL PATROCINADOR"** en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación anticipada de **"EL PROCOLO"**, si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.
- c) Que **"LAS PARTES"** lo acuerden por escrito.
- d) Que el plazo llegue a su término y **"LAS PARTES"** no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.
- e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a **6 (seis)** meses, para lo cual, **"LAS PARTES"** podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.
- f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la



vigencia del presente instrumento.

- g) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a **6 (seis)** días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

En cualquiera de los supuestos anteriores, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar efectivamente devengadas, conforme al importe fijado en el Convenio.

Asimismo, **"EL PATROCINADOR"** se compromete a reembolsar a **"EL INSTITUTO"** los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de **"EL PROTOCOLO"**, etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente convenio.

**TRIGÉSIMA QUINTA. CASO FORTUITO O FUERZA MAYOR.** **"LAS PARTES"** no serán responsables del incumplimiento total o parcial de las obligaciones pactadas en el presente Convenio que tengan origen en causas de fuerza mayor o caso fortuito, entendiéndose por esto a todo acontecimiento presente o futuro, ya sea fenómeno de la naturaleza o que este fuera del dominio de la voluntad del hombre, que no pueda preverse o que aun previendo no puede evitarse. En este sentido, ninguna de **"LAS PARTES"** tendrá responsabilidad civil por daños y perjuicios que pudieran causarse a la contraparte con motivo del incumplimiento del presente Convenio.

Una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan **"LAS PARTES"** acorde a la situación actual en el momento que se reanuden.

**TRIGÉSIMA SEXTA. COHECHO Y CORRUPCIÓN.** **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción, y demás disposiciones legales aplicables.

**"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a **"EL PATROCINADOR"**, **"LA CRO"** o a **"EL**



**INSTITUTO**” o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** manifiestan que, en la medida de sus posibilidades, evitarán que el personal incurra en alguna actividad que esté prohibida por la Legislación Anticorrupción aplicable, incluyendo sobornos, corrupción, recompensas u otras prácticas comerciales corruptas.

**TRIGÉSIMA SÉPTIMA. ANEXOS:** Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

**Anexo A:** Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.

**Anexo B:** Protocolo de Investigación.

**Anexo C:** Contrato de Comodato.

**Anexo D:** Uso de los Recursos.

**Anexo E:** Autorización de los Comités Pertinentes.

**Anexo F:** Consentimiento Informado.

**TRIGÉSIMA OCTAVA. DOMICILIOS:** Todos los avisos y notificaciones que **“LAS PARTES”** deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, **“LAS PARTES”** señalan como sus domicilios los siguientes:

El Patrocinador: Que el Patrocinador tiene su domicilio en Calzada de Tlalpan Número 1779, Colonia San Diego Churubusco, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04120, Ciudad de México.

El Instituto: Que el Instituto tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

El investigador: Que el Investigador tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

**TRIGÉSIMA NOVENA. CONFLICTO DE INTERESES.** **“LAS PARTES”** manifiestan que, a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.

Para **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”**, conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las funciones de los



Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de **“EL PROTOCOLO”** en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, **“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”** y los investigadores colaboradores, al formar parte de **“EL INSTITUTO”** y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con **“EL PATROCINADOR”** para el desarrollo de **“EL PROTOCOLO”** y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a **“EL INSTITUTO”** y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

**CUADRAGÉSIMA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA:** Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, **“LAS PARTES”** se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales, ubicados en la Ciudad de México, por lo tanto, renuncian al fuero que, por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas **“LAS PARTES”** que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México, el 17 de mayo de 2021.

**POR EL INSTITUTO**

**DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
DIRECTOR GENERAL**

**POR EL PATROCINADOR**

**LIC. KAREN LIZETTE ORIVIO  
NAVARRO  
REPRESENTANTE LEGAL**

**ASISTE**

**DR. GERARDO GAMBA AYALA  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN**

**LIC. GARBIÑE NÚÑEZ SAEZ DE  
OCARIZ  
REPRESENTANTE LEGAL**

**DR. RICARDO CORREA ROTTER  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO  
MINERAL**



**DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET**  
**INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL**  
**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

<b>REVISIÓN JURÍDICA</b>	<b>VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO</b>
<b>LCDa. LIZET OREA MERCADO</b> <b>JEFA DEL DEPARTAMENTO DE</b> <b>ASESORÍA JURÍDICA</b>	<b>L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO</b> <b>PINEDA</b> <b>DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN</b>

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A DE C.V Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.



ANEXO A  
DICTAMEN DE COFEPRIS



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

"2021: Año de la Independencia".

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.  
Rancho San Javier S/N Lote Fusión 2 y 3,  
Nave 9, Interior 3 Col. Ex Hacienda San Miguel,  
C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

203301410A0114/2021  
Ciudad de México, a 11 de marzo de 2021.

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 203301410A0114 de fecha 22 de junio de 2020, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto, 8°, 14 y 16 párrafo primero y segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1°, 2° fracción I, 14, 16, 17, 26, y 39 fracciones XV, XXI, XXIV y XXVII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1 primer párrafo, 2, 3, 15 y 15-A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 2° fracción VII, 3° fracciones IX, XXII y XXIII, 4° fracción III, 13 Apartado A fracciones IX y X, 17 bis fracción IV, VI y XIII, 102, 194 primero y último párrafo, 194 bis, 197 párrafo primero, 204 párrafo primero, 205, 210, 221, 222 bis, 223, 224, 224 bis, 229, 230, 231, 262, 271, 282 bis, 315, 316, 317, 317 bis, 317 bis 1, 318, 319, 368, 369, 371, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1, 2 inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1° a 7°, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 98, 99, 101, 109, 110, 111, 113, 116, 117 y 118 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 2° fracción II, III, VII Bis 1, VII Bis 2, VII Bis 3, X Bis, XI, XIII Bis 1, XIII Bis 2, XIII Bis 3, XIV Bis, XV, XVIII, 6°, 7° fracción I, II, 8°, 16, 39, 81, 88, 157 primer párrafo, 177 bis del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 3 fracciones I inciso b, k, VII, XII y XIII, 4° fracción II inciso c y último párrafo, 11 fracción VI, XI, XVIII y 14 fracción I, VIII y XIV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011 y su modificación del 01 de julio de 2013.

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación:

<b>Título</b>	"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa"
<b>No. de protocolo</b>	CAIN457Q12301
<b>Patrocinador</b>	Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

Centro(s) de investigación participante(s):

1) **Medical Care and Research S.A. de C.V.**

Dirección: Calle 32 No. 217 entre calle 11 y 13, Col. García Ginerés, C.P. 97070, Mérida, Yucatán.

Institución para la atención de urgencias médicas: Clínica de Mérida, S.A. de C.V.

Dirección: Calle 32 # 242, Col. Gracia Ginerés, C.P. 97070, Mérida, Yucatán.

Investigador principal: Dr. Ángel Alejandro Castillo Ortiz.

Comité de Ética en Investigación (CEI): Medical Care and Research, S.A. de C.V.

Dirección: Calle 32 POR 11-A, número 217, Col. García Ginerés, C.P. 97070, Mérida, Yucatán.

Dictamen avalado por: Maricruz Elizabeth Ortégón Uicab, Presidente del Comité.

Fecha: 17 de marzo de 2020.

Comité de Investigación (CI): Medical Care and Research, S.A. de C.V.

Dirección: Calle 32 No. 217, Col. García Ginerés, C.P. 97070, Mérida, Yucatán.

Dictamen avalado por: Lic. Mario Alberto Martínez Rodríguez, Secretario del Comité.

Fecha: 17 de marzo de 2021.

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s), de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores:

1. Protocolo del estudio clínico CAIN457Q12301 versión 00, de fecha 11 de octubre de 2019.
2. Manual del Investigador CAIN457Q12301 Edición 19 de fecha 15 de agosto de 2019.
3. Documento de Consentimiento Informado\_México\_Dr. Castillo Ortiz\_v0.0.0\_09-Mar-2020.

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
1 de 3

CAS-DEAPE

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810



COF 014298

**ESTADOS UNIDOS MEXICANOS**  
**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS**  
**COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA**

"2021: Año de la Independencia".

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**  
 Rancho San Javier S/N Lote Fusión 2 y 3,  
 Nave 9, Interior 3 Col. Ex Hacienda San Miguel,  
 C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

203301410A0114/2021  
 Ciudad de México, a 11 de marzo de 2021.

4. Documento de Consentimiento Informado para Biomarcadores\_México\_Dr. Castillo Ortiz\_v0.0.0\_09-Mar-2020.
5. Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Castillo Ortiz\_v0.0.0\_09-Mar-2020.
6. Documento de Consentimiento Informado para Farmacogenética\_México\_Dr. Castillo Ortiz\_v0.0.0\_09-Mar-2020.

**Objetivo principal:** Demostrar que secukinumab 300 mg es superior a placebo en la tasa de respuesta renal completa (RRC) en la semana 52 en sujetos con nefritis lúpica activa (ISN/RPS clase III o IV, con o sin características clase V coexistentes) en combinación con terapia estándar de tratamiento de base.

**Diseño del estudio:** Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, con control placebo para evaluar en la semana 52 la eficacia y seguridad de secukinumab en comparación con placebo en sujetos con NL activa que también reciben esquema estándar de tratamiento de base. La eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo se registrarán hasta 2 años.  
 El esquema SoC consistirá en tratamiento de inducción con MPA o CYC, seguido de tratamiento de mantenimiento con MPA. La elección del tratamiento SoC de inducción será a criterio del investigador. En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo). La meta será tener un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibiendo tratamiento de inducción basado en CYC. Además, se administrarán esteroides en bolos i.v. seguidos de las dosis orales diarias descritas en la terapia estándar de tratamiento de base (SoC).

El estudio consiste en las siguientes partes:

- I. Selección (hasta 42 días/6 semanas)
- II. Periodo de inducción (opcional): Los sujetos que van a recibir MPA como tratamiento estándar de inducción de acuerdo con la decisión del investigador y que todavía no están recibiendo MPA en la selección, la dosis de MPA la iniciarán durante el periodo de inducción antes de la aleatorización (hasta por 4 semanas antes de la primera dosis de secukinumab)
- III. Periodo de tratamiento: Duración de 104 semanas de tratamiento con secukinumab/placebo además de tratamiento estándar (la última dosis administrada en la semana 100)
- IV. Periodo de seguimiento: Duración de 8 semanas (última visita realizada 12 semanas después de la última dosis de medicamento del estudio).

Grupo(s) de Tratamiento		Forma Farmacéutica y Concentración (Presentación)	Dosis y frecuencia de Administración	Duración del Tratamiento por Sujeto	Vía de Administración
Brazo 1	Secukinumab (AIN457)	Solución de secukinumab (AIN457) con 150mg/1.0mL <sup>1</sup>	Es un esquema con 300 mg al inicio, semanas 1, 2, 3, 4, seguida de dosificación cada 4 semanas.	Duración de 104 semanas de tratamiento	Subcutánea
Brazo 2	Placebo de Secukinumab	Solución de placebo con 0.0mg/1.0mL <sup>2</sup>			

<sup>1</sup>Solución para inyección en jeringa prellenada en blister de 1 jeringa cada uno.

<sup>2</sup>Solución para inyección en jeringa prellenada en blister de 1 jeringa cada uno.

**Tamaño de muestra:** Se planea incluir aproximadamente 460 sujetos de investigación (hombres y mujeres de 18 a 75 años). En México se incluirán 12 sujetos.

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
2 de 3

**CAS-DEAPE**

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810



COF 014299



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
 COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
 COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

"2021: Año de la Independencia"

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.  
 Rancho San Javier S/N Lote Fusión 2 y 3,  
 Nave 9, Interior 3 Col. Ex Hacienda San Miguel,  
 C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

203301410A0114/2021  
 Ciudad de México, a 11 de marzo de 2021.

Pruebas o procedimientos:

Signos vitales, Examen físico, talla y peso, biopsia renal, prueba para tuberculosis, detección del virus de hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hemoglobina, hematocrito, cuenta de eritrocitos, recuento de leucocitos con diferencial (neutrófilos incluyendo bandas, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos) y recuento de plaquetas., ECG, Velocidad de sedimentación globular (ESR), urea, creatinina, hemoglobina Alc (HbA1c), bilirrubina total (BT), AST (transaminasa glutámico oxalacética sérica [SGOT]), ALT (transaminasa glutámico pirúvica sérica [SGPT]), gamma glutamiltransferasa (GGT), Fosfatasa alcalina (ALP), sodio, potasio, bicarbonato, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, lipasa, amilasa y ácido úrico, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol y triglicéridos, tiempo de protrombina (TP), el tiempo de parcial de tromboplastina activado (aPTT) y el índice internacional normalizado (INR), Análisis de orina (gravedad específica, proteínas, glucosa, pH, sangre en orina con tira reactiva (no hemolizada), sangre en orina (hemolizada), bilirrubina, cetonas y leucocitos, anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-dsDNA, anticuerpos aPL, anticoagulante lúpico (LAC), anti-cardiolipina (aCL) y antiB2-gluco proteina 1 (aB2GPI), Componentes séricos (C3, C4 y CH50), inmunoglobulinas circulantes (Ig) y diferenciadas por isotipos (IgA, IgM e IgG), prueba de B-hCG en Suero, radiografía de tórax estándar, Inmunogenicidad y farmacocinética.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales.

El estudio involucra toma de muestras para estudios de biomarcadores y farmacogenética, solo en caso del consentimiento del sujeto.

Los listados de insumos que integran la solicitud de autorización sólo se consideran de conocimiento y no de autorización.

El protocolo involucra un medicamento de origen biotecnológico, por lo que con fundamento en el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos 2 fracción XIII Bis 2, 81, 177 y 177 Bis 1, el Comité de Moléculas Nuevas a través del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos previo a la solicitud de registro sanitario determinará si los estudios clínicos son suficientes para demostrar seguridad, calidad y eficacia, en su caso podrá requerir la ampliación o modificación de los estudios correspondientes.

Se reitera el compromiso de enviar los reportes de sospechas de eventos y reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Deberá notificar a esta Comisión de Autorización Sanitaria la conclusión del estudio, anexando los datos sobresalientes y conclusiones.

Deberá registrar la información complementaria de su investigación a través del portal del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) en la sección de "protocolos de investigación en seres humanos" disponible en la página web de COFEPRIS, en un plazo no mayor a 5 días hábiles a partir de la recepción del presente.

Para efectos de validez de la autorización, si se señala "D.F." o "Distrito Federal", deberá entenderse como "Ciudad de México"

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN  
 COMISIONADA DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

AMERICA AZUCENA ORELLANA SOTELO

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
 3 de 3

COF 014300

CAS-DEAPE



Ordaltema No. 14, Col. Nabeles, Benito Juárez Ciudad de México, México, C.P. 03810

32



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS**  
**COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA**

"2021: Año de la Independencia"

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**  
**Rancho San Javier S/N Lote Fusión 2 y 3,**  
**Nave 9, Interior 3 Col. Ex Hacienda San Miguel,**  
**C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.**

**203300912X2041/2021**  
 Ciudad de México, a 09 de abril de 2021

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 203300912X2041 de fecha 24 de agosto de 2020, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo tercero, 8°, 14° y 16° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17°, 39° fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3°, 15°, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 3° fracciones I, XXII y XXV, 4° fracción III, 13° Apartado A fracciones IX y X, 17° bis fracción IV, 102°, 194° último párrafo, 194° bis, 204°, 262°, 315°, 316°, 317°, 317° bis, 317° bis 1, 318° y 319° del Título Décimo Cuarto, 368° y 371° de la Ley General de Salud; 1°, 2° inciso C fracción X y 36° del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 13°, 14°, 16°, 21°, 22°, 62°, 64°, 67°, 73°, 98° y 116° fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 155°, 156° y 184° del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4° fracción II inciso c y 14° fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7°, 8°, 9°, 10° y 11° del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la inclusión del centro para el protocolo de investigación:

<b>Título</b>	"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300 mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa".
<b>No. de protocolo</b>	CAIN457Q12301
<b>Patrocinador</b>	Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.
<b>Autorización Inicial</b>	203301410A0114/2021.

Centro(s) de investigación participante(s):

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**  
 Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Distrito Federal.  
 Urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.  
 Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Distrito Federal.  
 Investigador principal: Dr. Juan Manuel Mejía Vilet.  
 Comité de Ética en Investigación (CEI) de: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.  
 Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
 Dictamen avalado por: Sergio César Hernández Jiménez, Secretario del Comité.  
 Fecha del dictamen: 28 de abril de 2020.  
 Comité de Investigación (CI) de: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.  
 Dirección: Vasco de Quiroga #15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
 Dictamen avalado por: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Presidente del Comité.  
 Fecha del dictamen: 28 de abril de 2020.

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s), de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores:

- Documento de Consentimiento Informado México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0.0\_03-Abr-2020.
- Documento de Consentimiento Informado para Biomarcadores México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0.0\_19-Feb-2020.

CAS-CAS-P-01-POI-03-F-02  
 REV.00  
 1 de 2

CAS-DEAPE

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810



COF 015033



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
 COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
 COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

"2021: Año de la Independencia"

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.  
 Rancho San Javier S/N Lote Fusión 2 y 3,  
 Nave 9, Interior 3 Col. Ex Hacienda San Miguel,  
 C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

203300912X2041/2021  
 Ciudad de México, a 09 de abril de 2021

3. Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_ Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020.
4. Documento de Consentimiento Informado para Farmacogenética\_México\_ Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020.

Documento(s) presentado(s) y previamente autorizado(s) en el oficio 203301410A0114/2021 de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores.

1. Protocolo del estudio clínico CAIN457Q12301 versión 00, de fecha 11 de octubre de 2019.
2. Manual del Investigador CAIN457Q12301 Edición 19 de fecha 15 de agosto de 2019.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes, ni inmortales.

El estudio involucra toma de muestras para estudios de biomarcadores y farmacogenética, sólo en caso del consentimiento del sujeto.

Este oficio no justifica la importación definitiva de insumos, por lo que, en caso de así requerirlo, deberá remitirse al oficio de autorización inicial.

Se reitera el compromiso de enviar los reportes de sospechas de eventos y reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Deberá notificar a esta Comisión de Autorización Sanitaria la conclusión del estudio, anexando los datos sobresalientes y conclusiones.

Para efectos de validez de la autorización, si se señala "D.F." o "Distrito Federal", deberá entenderse como "Ciudad de México".

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN  
 COMISIONADA DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

AMÉRICA AZUCENA ORELLANA SOTELO

ALDY/DFP/LVJP

COF 015034

CAS-CAS-P-01-PO1-03-F-02  
 REV.00  
 2 de 2

CAS-DEAPE

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Santa Juarez, Ciudad de México, México. C.P. 03810



**ANEXO B  
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Novartis Investigación y Desarrollo

Secukinumab (AIN457)

Protocolo de estudio clínico CAIN457Q12301

**Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300 mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa**

Tipo de documento: Protocolo de estudio clínico  
Número de EUDRACT: 2019-003211-57  
Número de versión: 00 (Protocolo original)  
Fase del estudio clínico: III  
Fecha de publicación: 11-oct-2019

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No puede ser utilizado, divulgado, publicado o comunicado de cualquier forma sin el consentimiento de Novartis

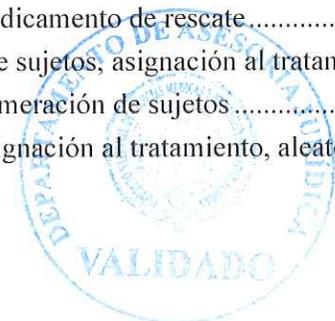
Plantilla de protocolo de estudio clínico, versión 2.0 con fecha 01-ago-2018



35

## Índice

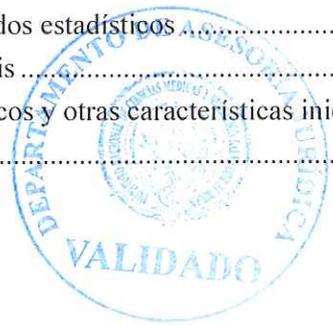
Índice	36
Lista de tablas	40
Lista de figuras	40
Lista de abreviaturas	41
Glosario de términos	44
Resumen del protocolo	46
1 Introducción	53
1.1 Antecedentes	53
1.1.1 Nefritis lúpica	53
1.1.2 Justificación científica para dirigirse a IL-17 en la nefritis lúpica	54
1.1.3 Secukinumab	55
1.2 Objetivo	55
2 Objetivos y criterios de valoración	56
3 Diseño del estudio	60
4 Justificación	62
4.1 Justificación del diseño del estudio	62
4.1.1 Justificación de la elección del tratamiento de base	63
4.2 Justificación de la dosis/esquema y duración del tratamiento	63
4.3 Justificación de la elección de medicamentos control (comparador/placebo) o combinación de medicamentos	64
4.4 Objetivo y cronología de los análisis provisionales/adaptaciones de diseño	64
4.5 Riesgos y beneficios	65
5 Población	65
5.1 Criterios de inclusión	66
5.2 Criterios de exclusión	66
6 Tratamiento	68
6.1 Tratamiento del estudio	68
6.1.1 Medicamentos en investigación y de control	68
6.1.2 Tratamientos del estudio adicionales	69
6.1.3 Terapia estándar de tratamiento de base	69
6.1.4 Brazo/grupo de tratamiento	71
6.1.5 Duración del tratamiento	71
6.2 Otros tratamientos	71
6.2.1 Tratamiento concomitante	71
6.2.2 Medicamentos prohibidos	73
6.2.3 Medicamento de rescate	73
6.3 Numeración de sujetos, asignación al tratamiento, aleatorización	73
6.3.1 Numeración de sujetos	73
6.3.2 Asignación al tratamiento, aleatorización	73



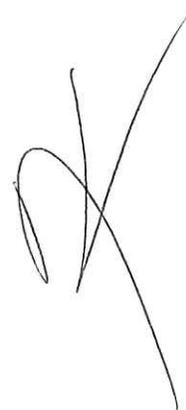
6.4	Cegamiento del tratamiento .....	74
6.5	Aumento y modificación de la dosis .....	75
6.5.1	Modificaciones de la dosis .....	75
6.5.2	Seguimiento de toxicidades .....	75
6.6	Guías de tratamiento adicional .....	75
6.6.1	Apego al tratamiento .....	75
6.6.2	Tratamiento recomendado de los eventos adversos .....	76
6.6.3	Desciframiento del código del tratamiento asignado por urgencia .....	76
6.7	Preparación y distribución .....	76
6.7.1	Manejo del tratamiento del estudio y del tratamiento adicional .....	77
7	Procedimientos de consentimiento informado .....	78
8	Programa de visitas y evaluaciones .....	79
8.1	Selección .....	85
8.1.1	Información a recopilar sobre los pacientes no seleccionados .....	85
8.1.2	Repetición del proceso de selección .....	85
8.2	Características demográficas/otras características iniciales de los sujetos .....	86
8.2.1	Características demográficas .....	86
8.2.2	Historia clínica/diagnóstico de LES/NL .....	86
8.2.3	Medicamentos y tratamiento previos para LES/NL .....	86
8.2.4	Biopsia renal .....	86
8.2.5	Terapia estándar de tratamiento de inducción .....	87
8.2.6	Antecedentes de tabaquismo .....	87
8.2.7	Historia clínica cardiovascular .....	87
8.2.8	Historia clínica relevante/ cuadro clínico actual .....	87
8.2.9	Medicamentos previos y concomitantes .....	87
8.2.10	Determinación del estado de tuberculosis .....	87
8.2.11	Detección del virus de hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) .....	88
8.2.12	Electrocardiograma (ECG) .....	88
8.3	Eficacia .....	89
8.3.1	Respuesta renal completa (RRC) .....	89
8.3.2	Respuesta renal parcial (RRP) .....	89
8.3.3	Dosis diaria promedio de corticosteroides .....	89
8.3.4	Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica – Fatiga (FACIT-Fatigue©) .....	89
8.3.5	Forma abreviada de la Encuesta de Salud (SF-36) .....	90
8.3.6	Calidad de vida en lupus (LupusQoL) .....	90
8.3.7	Sedimento urinario .....	90
8.3.8	Idoneidad de las evaluaciones de eficacia .....	90
8.4	Seguridad .....	91
8.4.1	Exploración física .....	91



8.4.2	Signos vitales .....	92
8.4.3	Talla y peso .....	92
8.4.4	Evaluaciones de laboratorio .....	92
8.4.5	Embarazo y evaluaciones de fertilidad.....	94
8.4.6	Otras evaluaciones de seguridad .....	94
8.4.7	Idoneidad de las mediciones de seguridad .....	94
8.5	Evaluaciones adicionales .....	95
8.5.1	Resultados reportados por el paciente (PRO) .....	95
8.5.2	Resultados reportados por el médico (CRO).....	95
8.5.3	Cuestionario de retroalimentación del estudio (TFQ).....	97
8.5.4	Inmunogenicidad.....	97
8.5.5	Farmacocinética .....	98
8.5.6	Biomarcadores.....	99
9	Suspensión y finalización del estudio .....	101
9.1	Suspensión .....	101
9.1.1	Suspensión del tratamiento del estudio .....	101
9.1.2	Retiro del consentimiento informado.....	102
9.1.3	Pérdida de contacto durante el seguimiento.....	103
9.1.4	Terminación prematura del estudio por parte del patrocinador .....	103
9.2	Finalización del estudio y tratamiento posterior al estudio.....	103
10	Monitoreo y reporte de seguridad .....	104
10.1	Definición de eventos adversos y requisitos de reporte .....	104
10.1.1	Eventos adversos.....	104
10.1.2	Eventos adversos serios.....	105
10.1.3	Reporte de EAS.....	106
10.1.4	Reporte de embarazos .....	107
10.1.5	Reporte de errores de tratamiento del estudio incluyendo el uso indebido/abuso .....	107
10.2	Monitoreo de seguridad adicional.....	107
10.2.1	Monitoreo de seguridad hepática .....	107
10.2.2	Comité de Monitoreo de Datos .....	108
10.2.3	Comité directivo.....	108
11	Recolección de datos y administración de la base de datos .....	109
11.1	Recolección de datos.....	109
11.2	Manejo de la base de datos y control de calidad .....	109
11.3	Monitoreo del centro .....	110
12	Análisis de datos y métodos estadísticos .....	110
12.1	Grupos de análisis .....	110
12.2	Datos demográficos y otras características iniciales de los sujetos.....	111
12.3	Tratamientos.....	111



12.4	Análisis de los criterios de valoración primarios .....	112
12.4.1	Definición de criterio de valoración primario .....	112
12.4.2	Modelo estadístico, hipótesis y método de análisis.....	112
12.4.3	Manejo de valores ausentes/censura/suspensiones .....	112
12.4.4	Análisis de sensibilidad y de apoyo .....	112
12.5	Análisis de los criterios de valoración secundarios.....	113
12.5.1	Estrategia de pruebas.....	113
12.5.2	Criterios de valoración de seguridad.....	117
12.6	Análisis de los criterios de valoración exploratorios.....	118
12.6.1	Resultados reportados por el paciente.....	119
12.6.2	Farmacocinética .....	120
12.6.3	ADN y ARN.....	120
12.6.4	Biomarcadores.....	120
12.6.5	Relaciones PK/PD.....	121
12.7	Análisis provisionales .....	121
12.8	Cálculo del tamaño de la muestra .....	122
12.8.1	Criterios de valoración primarios.....	122
12.8.2	Criterios de valoración secundarios .....	122
13	Consideraciones éticas y procedimientos administrativos.....	124
13.1	Cumplimiento con las normas reglamentarias y éticas .....	124
13.2	Responsabilidades del investigador y el IRB/IEC .....	124
13.3	Publicación del protocolo y resultados del estudio .....	124
13.4	Control de calidad y aseguramiento de calidad.....	124
14	Apego al protocolo.....	124
14.1	Enmiendas al protocolo.....	125
15	Referencias.....	126
16	Apéndices.....	130
16.1	Criterios del ACR para el diagnóstico de LES.....	130
16.2	Clasificación de NL de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003 .....	132
16.3	Cálculo de la TFGe por el CKD-EPI .....	134
16.4	Diagrama recomendado para la administración del estándar de tratamiento .....	134
16.5	Guías para la administración de PRO .....	136
16.6	SLEDAI-2000 .....	138
16.7	Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso cutáneo (CLASI).....	140
16.8	DAS28-CRP.....	142
16.9	Definiciones de eventos hepáticos y desencadenantes de laboratorio y requisitos de seguimiento .....	142
16.10	Valores de laboratorio clínicamente notables .....	146



## Lista de tablas

Tabla 2-1	Objetivos y criterios de valoración relacionados .....	56
Tabla 6-1	Medicamento en investigación y control .....	68
Tabla 6-2	Tratamiento de base .....	69
Tabla 6-3	Guía para la disminución progresiva de corticosteroides (equivalente a prednisona).....	70
Tabla 8-1	Programa de evaluaciones.....	80
Tabla 8-2	Registro de muestras IG .....	98
Tabla 8-3	Registro de muestras PK .....	99
Tabla 10-1	Guía para capturar errores de tratamiento del estudio incluyendo uso indebido/excesivo.....	107
Tabla 12-1	Potencia para el criterio de valoración primario .....	122
Tabla 12-2	Resumen de la potencia para los criterios de valoración secundarios binarios	122
Tabla 12-3	Resumen de potencia o criterios de valoración continuos .....	123
Tabla 12-4	Resumen de la potencia para los criterios de valoración de tiempo hasta el evento .....	123
Tabla 16-1	Definiciones de evento hepático y desencadenante de laboratorio .....	142
Tabla 16-2	Requisitos de seguimiento para eventos hepáticos y desencadenantes de laboratorio .....	143
Tabla 16-3	Análisis de seguridad: Límites ampliados y criterios notables .....	146

## Lista de figuras

Figura 3-1	Diseño del estudio .....	61
Figura 12-1	Estrategia de pruebas.....	114



### Lista de abreviaturas

aCL	anticardiolipina
ACR	American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología)
EA	Evento adverso
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCOVA	Análisis de covarianza
anti-dsDNA	Anti-ADN de doble cadena
aPL	Anticuerpos antifosfolipídicos
TTPa	Tiempo parcial de tromboplastina activado
AST	Aspartato aminotransferasa
a $\beta$ 2GPI	anti- $\beta$ 2 glucoproteína I
IMC	Índice de Masa Corporal
CFR	Código de Reglamentos Federales
CHMP	Comité de Medicamentos para Uso Humano
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CLASI	Índice del Área de Enfermedad y Severidad de Lupus Eritematoso Cutáneo
ICN	Inhibidores de calcineurina
COA	Evaluaciones de resultados clínicos
CRF	Forma de reporte/registro del caso (papel o electrónica)
CRO	Resultados reportados por el médico
RRC	Respuesta renal completa
CYC	Ciclofosfamida
DAS28	Índice de la actividad de la enfermedad-28
DMC	Comité de Monitoreo de Datos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CE	Comité de Ética
ECG	Electrocardiograma
EDC	Captura electrónica de datos
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
ELISA	Análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos)
ERA-EDTA	<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i> (Asociación Europea Renal-Asociación Europea de Diálisis y Trasplante)
ERT	Enfermedad renal terminal
EULAR	European League Against Rheumatism (Liga Europea Contra el Reumatismo)
FACIT-Fatigue®	Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica – Fatiga
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

1

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



GCP	Buenas prácticas clínicas
GGT	Gamma glutamiltransferasa
h	hora
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina A1c
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud
hsCRP	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
i.v.	Intravenoso, por vía intravenosa
ICH	Conferencia internacional de armonización de requisitos técnicos para el registro de fármacos para uso en humanos
CEI	Comité independiente de ética
Ig	inmunoglobulina
INR	Índice internacional normalizado
CRI	Consejo de Revisión Institucional
IRT	Tecnología de respuesta interactiva
ISN	International Society of Neurology (Sociedad Internacional de Neurología)
ACL	Anticoagulante lúpico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
PFH	Prueba de función hepática
LLDAS	Estado de baja actividad de la enfermedad por lupus
LIN	Límite inferior del normal
LIC	Límite inferior de cuantificación
NL	Nefritis lúpica
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
RRCm	Respuesta renal completa modificada
MedDRA	Diccionario de términos médicos para actividades regulatorias
mg	Miligramo
mL	Mililitro
ml	Mililitro
MMF	Micofenolato de mofetilo
MMRM	Modelo de efectos mixtos para medidas repetidas
MPA	Ácido micofenólico
NGAL	Lipocalina asociada a la gelatinasa neutrófila
o.d.	Una vez al día
p.o.	Por vía oral
PCS	Resumen del componente físico
PD	Farmacodinámico, farmacodinamia
SLP	Jeringa precargada
PhGA	Evaluación global del médico



✓

PK	Farmacocinética
RRP	Respuesta renal parcial
TP	Tiempo de protrombina
PY	Años-paciente
Eri	Eritrocitos
ARN	Ácido ribonucleico
RPS	Renal Pathology Society (Sociedad de Patología Renal)
s.c.	Subcutáneo
EAS	Evento adverso serio
DE	Desviación estándar
SF-36	Encuesta de salud de resultados médicos, forma abreviada (36)
SGOT	Transaminasa glutámico oxalacética sérica
SGPT	Transaminasa glutámico pirúvica sérica
LES	Lupus eritematoso sistémico
SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico
SoC	Tratamiento habitual / estándar de tratamiento
SUSAR	Sospecha de reacción adversa seria e inesperada
BLT	Bilirrubina total
EADT	Evento adverso derivado del tratamiento
TFQ	Cuestionario de retroalimentación del estudio
TWEAK	Inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral
UACR	Relación albúmina/creatinina en orina
LSN	Límite superior del normal
LSC	Límite superior de cuantificación
UPCR	Relación proteína/creatinina en orina
Leu	Leucocitos
OMS	Organización Mundial de la Salud

*(Handwritten mark)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*



*(Handwritten mark)*

*(Handwritten mark)*

## Glosario de términos

Evaluación	Procedimiento utilizado para generar datos que requiere el estudio
Cohorte	Un grupo específico de sujetos que reúnen ciertos criterios
Medicamento control	Un medicamento del estudio que se usa como un comparador para reducir el sesgo en la evaluación, conservar el ciego del medicamento en investigación, evaluar la validez interna del estudio y/o evaluar los efectos comparativos del medicamento en investigación.
Dosis	Dosis del tratamiento del estudio administrado al sujeto en una unidad de tiempo (por ejemplo, 100 mg una vez al día, 75 mg dos veces al día)
Reclutamiento	Punto/momento de ingreso del sujeto al estudio en el que debe obtenerse el consentimiento informado (es decir, antes de iniciar cualquiera de los procedimientos descritos en el protocolo)
Medicamento en investigación	Medicamento del estudio cuyas propiedades se prueban en el estudio; esta definición concuerda con el US CFR 21 Sección 312.3 y Directriz 2001/20/EC y es sinónimo de "nuevo medicamento en investigación" o "sustancia de prueba"
Tratamiento en investigación	Todos los medicamentos en investigación cuyas propiedades se están probando en el estudio así como sus controles de tratamiento asociados. Esto incluye a cualquier placebo, cualquier control activo, así como medicamentos aprobados utilizados fuera de su indicación/dosis aprobada o probada en una combinación fija. Por lo general el tratamiento en investigación no incluye otros tratamientos administrados como terapia de fondo concomitante requerida o permitida por el protocolo cuando se utiliza dentro de la indicación/dosis aprobada
Número de medicamento	Un identificador único en la etiqueta de cada caja de medicamento de estudio en estudios que surten el medicamento usando un sistema IRT.
Parte	Un solo componente de un estudio que contiene diferentes objetivos o poblaciones dentro de ese estudio. Las partes comunes de un estudio son: una parte con dosis única y una parte con múltiples dosis, o una parte en pacientes con enfermedad establecida y en aquellos con enfermedad recién diagnosticada.
Periodo	Una subdivisión menor del cronograma del estudio; divide las fases en segmentos funcionales más pequeños como Selección, Inicio, Ajuste de la dosis, Lavado, etc.
Número de aleatorización	Identificador único asignado a cada paciente aleatorizado, correspondiente a la asignación a un grupo de tratamiento específico
Sujeto no seleccionado	Sujeto al que se realizan las pruebas de selección pero no es tratado o aleatorizado
Estadio	Una subdivisión mayor del cronograma del estudio; empieza y termina con etapas importantes del estudio como reclutamiento, aleatorización, terminación del tratamiento, etc.
Finalización del estudio	Punto/momento en el que el sujeto acudió para una visita final de evaluación o cuando se suspendió el medicamento del estudio, lo que suceda después



Handwritten signatures and initials in blue ink.

Tratamiento del estudio	Cualquier medicamento administrado a los participantes del estudio como parte de los procedimientos requeridos del estudio; incluye medicamentos en investigación, controles o medicamentos no investigados
Suspensión del tratamiento del estudio	Punto/momento cuando el paciente suspende permanentemente el tratamiento del estudio por cualquier motivo; también puede o no ser el punto/momento de retiro prematuro del paciente.
Sujeto	Una persona que acepta participar en este estudio. El término Sujeto se puede utilizar para describir ya sea un voluntario sano o un paciente.
Número de sujeto	Número único asignado a cada sujeto al firmar el consentimiento informado. Este número es el identificador único y definitivo del sujeto y se debe usar para identificarlo durante todo el estudio, en todos los datos recopilados, etiquetas de muestras, etc.
Variable	Información utilizada en el análisis de datos; derivada directa o indirectamente de los datos recopilados por medio de evaluaciones especificadas en puntos de valoración especificados.
Retiro del consentimiento (WoC)	El retiro del consentimiento del estudio es cuando un sujeto ya no desea seguir participando en el estudio y no permite que se sigan recopilando más datos personales

X

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten mark]*

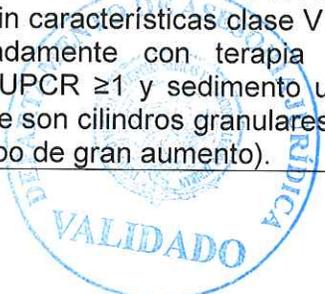
*[Handwritten mark]*

## Resumen del protocolo

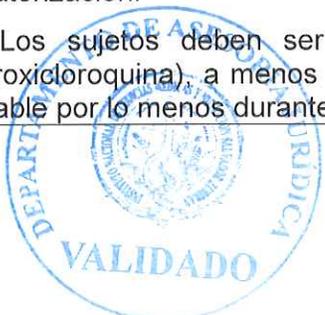
<b>Número de protocolo</b>	CAIN457Q12301
<b>Título completo</b>	Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300 mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa
<b>Título abreviado</b>	Estudio de seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab contra placebo en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa
<b>Patrocinador y fase clínica</b>	Novartis Fase III
<b>Tipo de investigación</b>	Biológica
<b>Tipo de estudio</b>	De intervención
<b>Objetivo y justificación</b>	<p>El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de secukinumab subcutáneo 300 mg en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento (SoC) en sujetos con nefritis lúpica activa (ISN/RPS Clase III o IV, con o sin características clase V coexistentes). La terapia estándar de tratamiento de base consistirá en tratamiento de inducción con ácido micofenólico (MPA) (que se refiere a micofenolato de mofetilo (MMF) (Cellcept® o genérico equivalente), o MPA sódico con capa entérica (Myfortic® o genérico equivalente) a dosis equivalentes (orales), o ciclofosfamida (CYC) (i.v.), seguido de tratamiento de mantenimiento con MPA (MMF, MPA sódico con capa entérica o sus genéricos). Además, todos los sujetos recibirán corticosteroides i.v. y/u orales.</p> <p>El objetivo del estudio es demostrar la eficacia y seguridad de secukinumab en la NL que permitirá el registro de la indicación de nefritis lúpica.</p>
<b>Objetivos primarios</b>	El objetivo primario es demostrar que secukinumab 300 mg es superior a placebo en la tasa de respuesta renal completa (RRC) en la semana 52 en sujetos con nefritis lúpica activa (ISN/RPS clase III o IV, con o sin características de clase V coexistentes) en terapia estándar de tratamiento de base.
<b>Objetivos secundarios</b>	<p>Objetivo 1: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio desde el inicio en la UPCR de 24 horas en la semana 52</p> <p>Objetivo 2: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la proporción de sujetos que logran respuesta renal parcial (RRP) en la semana 52</p>



	<p>Objetivo 3: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52</p> <p>Objetivo 4: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la proporción de sujetos que logran RRP en la semana 24</p> <p>Objetivo 5: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr la RRC</p> <p>Objetivo 6: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr la RRP</p> <p>Objetivo 7: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr una relación proteínas-creatinina (UPCR) <math>\leq 0.5</math> mg/mg en la primera orina de la mañana</p> <p>Objetivo 8: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio en la puntuación de la Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica – Fatiga (FACIT-Fatigue®) en la semana 52</p> <p>Objetivo 9: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la puntuación de calidad de vida relacionada con la salud del paciente de la forma abreviada de la Encuesta de salud de resultados (SF-36 resumen del componente físico [PCS]) en la semana 52</p> <p>Objetivo 10: Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio en la puntuación de LupusQoL (salud física) en la semana 52</p> <p>Objetivo 11: Evaluar la seguridad y tolerabilidad de secukinumab s.c. como complemento de la terapia estándar de tratamiento en sujetos con nefritis lúpica</p> <p>Objetivo 12: Estimar la proporción de sujetos con respuesta renal mantenida en la semana 104</p> <p>Objetivo 13: Estimar la proporción de sujetos con respuesta renal mejorada o mantenida en la semana 104</p>
<p><b>Diseño del estudio</b></p>	<p>Este es un estudio decisivo, aleatorizado, doble ciego, con control placebo para evaluar en la semana 52 la eficacia y seguridad de secukinumab oral en comparación con placebo en sujetos con nefritis lúpica activa que también reciben esquema estándar de tratamiento de base. Además, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo se registrarán hasta 2 años.</p>
<p><b>Población</b></p>	<p>La población del estudio estará compuesta por varones y mujeres adultos en el rango de edad de 18 a 75 años con una biopsia renal (resultados actuales o en los seis meses anteriores a la selección) que demuestra glomerulonefritis activa clase III de la OMS o ISN/RPS o NL IV [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)], con o sin características clase V coexistentes, que están controlados inadecuadamente con terapia estándar de tratamiento previa, definido como UPCR <math>\geq 1</math> y sedimento urinario activo (presencia de cilindros celulares que son cilindros granulares o eritrocitos) o hematuria (<math>&gt;5</math> eritrocitos por campo de gran aumento).</p>



	<p>Están planeados aproximadamente 460 sujetos aleatorizados en dos grupos de tratamiento (1:1 activo: placebo). En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo). La meta será tener un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibiendo tratamiento de inducción basado en CYC.</p>
<p><b>Criterios de inclusión clave</b></p>	<p>Los sujetos elegibles para ser incluidos en este estudio deben reunir <b>todos</b> los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sujetos varones y mujeres adultos de 18 a 75 años en el momento del inicio</li> <li>2. Diagnóstico confirmado de: <ul style="list-style-type: none"> <li>· LES con antecedentes documentados de por lo menos 4 de los 11 criterios de LES definidos por el <i>American College of Rheumatology</i> (ACR). [NOTA: El criterio 4 no tiene que estar presente en el momento de la selección],</li> <li>○</li> <li>· Nefritis lúpica como el único criterio clínico en presencia de anticuerpos antinucleares o anti-dsDNA.</li> </ul> </li> <li>3. Nefritis lúpica activa, definida por los siguientes cuatro criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Biopsia dentro de los 6 meses anteriores a la visita de selección que indique glomerulonefritis clase III o VI de la OMS o ISN/RPS [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)]; está permitido que los sujetos tengan clase V coexistente. Si no se ha realizado una biopsia dentro de los 6 meses anteriores a la selección, será necesario realizar una biopsia durante el periodo de selección, después de haber verificado todos los demás criterios de inclusión/exclusión.</li> <li>· UPCR <math>\geq 1</math> en la selección</li> <li>· TFGe estimada <math>&gt;30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> según <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI)</li> <li>· Sedimento urinario activo (presencia de cilindros (granulares o de eritrocitos) o hematuria (<math>&gt;5</math> eritrocitos por campo de gran aumento))</li> </ul> </li> <li>4. Los sujetos deben estar en terapia de inducción con estándar de tratamiento para NL o estar dispuestos a iniciarla de acuerdo con las prácticas institucionales utilizando MPA (MMF o MPA sódico con capa entérica) o dosis baja de CYC además de corticosteroides.</li> <li>5. Si el sujeto está en tratamiento con agentes hipocolesteromiantes, la dosis debe ser estable por lo menos durante 7 días antes de la aleatorización.</li> <li>6. Los sujetos deben ser tratados con antimaláricos (por ejemplo, hidroxiclороquina); a menos que esté contraindicado, y la dosis debe ser estable por lo menos durante 10 días antes de la aleatorización.</li> </ol>



~~8~~

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

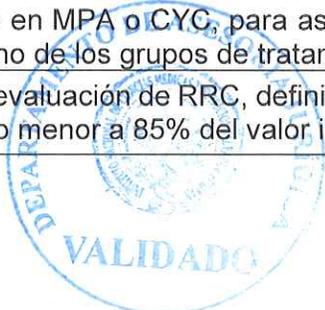
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

<b>Criterios de exclusión clave</b>	<p>7. Poder proporcionar un consentimiento informado firmado.</p> <p>Los sujetos que reúnan cualquiera de los siguientes criterios no son elegibles para participar en este estudio.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La insuficiencia renal grave se define por i.) ERC en estadio 4, o ii.) presencia de oliguria (definida como volumen urinario documentado &lt; 400 mL/24 horas), o iii.) ERT que requiere de diálisis o trasplante</li> <li>2. Intolerancia/hipersensibilidad confirmada a MPA (MMF o MPA sódico con capa entérica) o corticosteroides orales, o cualquier componente del tratamiento del estudio.</li> <li>3. Sujetos que han recibido cualquier otro tratamiento inmunomodulador dentro de los 6 meses anteriores a la selección, excluyendo belimumab donde 3 meses son aceptables</li> <li>4. Exposición previa a secukinumab (AIN457) u otro medicamento biológico con acción en IL-17 o receptores de IL-17</li> <li>5. Sujetos que han recibido cualquier medicamento en investigación en un mes o cinco veces la vida media, lo que sea más prolongado</li> <li>6. Recibir más de 3000 mg de metilprednisolona en pulsos i.v. (dosis acumulada) en las 12 semanas anteriores al inicio</li> <li>7. Tratamiento con un inhibidor de calcineurina sistémico (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus) en las 12 semanas anteriores al inicio</li> <li>8. Uso de CYC (i.v. u oral) en el mes anterior al inicio</li> <li>9. Sujetos que requirieron diálisis en los 12 meses antes de la selección</li> <li>10. Antecedentes de trasplante renal</li> <li>11. Cualquier proceso patológico grave progresivo o no controlado concurrente, incluyendo eventos tromboembólicos graves recientes que, en opinión del investigador principal, hacen que el sujeto sea inadecuado para el estudio</li> <li>12. Enfermedades inflamatorias activas que puedan confundir la evaluación del beneficio del tratamiento con secukinumab, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino</li> <li>13. Presencia de problemas de salud significativos identificados por el investigador, quien de acuerdo a su criterio impedirá que el sujeto participe en el estudio, incluyendo entre otros, lo siguiente: miocarditis, pericarditis, trastorno convulsivo mal controlado, estado de confusión agudo, depresión, manifestaciones graves de LES neuropsiquiátrico (LESNP)</li> <li>14. Radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) o RM de tórax con evidencia de infecciones o procesos malignos en curso, obtenida en las 12 semanas antes de la aleatorización y evaluada por un médico calificado</li> <li>15. Antecedentes de infecciones sistémicas crónicas recurrentes, infección por tuberculosis activa o infecciones sistémicas activas durante las últimas dos semanas (excepción: catarro común) antes de la aleatorización</li> </ol>
-------------------------------------	---



	<p>16. Infección confirmada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B o hepatitis C en la selección o aleatorización</p> <p>17. Antecedentes de enfermedad linfoproliferativa o cualquier neoplasia maligna o antecedentes de neoplasia maligna de cualquier órgano o sistema tratada o no tratada en los últimos 5 años (excepto enfermedad cutánea de Bowen o carcinoma basocelular o queratosis actínicas que hayan sido tratadas sin evidencia de recidiva en las últimas 12 semanas, carcinoma cervicouterino <i>in situ</i> o pólipos de colon malignos no invasivos que han sido extirpados)</p> <p>18. Cualquiera de los siguientes valores de laboratorio anormales en las evaluaciones de la selección reportadas por el laboratorio central:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o amilasa &gt; 2.5xLSN</li> <li>· Hemoglobina &lt;8 g/dL</li> <li>· Neutrófilos &lt;1.0 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>· Recuento de plaquetas &lt;50 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> <p>19. Incapacidad o no estar dispuesto a someterse a repetición de la venopunción (por ejemplo, debido a una mala tolerancia o falta de acceso a las venas)</p> <p>20. Antecedentes o evidencia de alcoholismo o drogadicción, en los últimos seis meses antes de la aleatorización</p> <p>21. Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia</p> <p>22. Mujeres en edad de procrear, definidas como todas las mujeres con capacidad fisiológica de embarazarse, a menos que usen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante todo el estudio o más tiempo si lo requiere la información para prescribir local aprobada (por ejemplo, en la Unión Europea [UE], 20 semanas)</p>
<p><b>Tratamiento del estudio</b></p>	<p>En el inicio, todos los pacientes elegibles serán aleatorizados a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento en una relación 1:1 por medio de tecnología de respuesta interactiva (IRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: aproximadamente 230 sujetos con NL recibirán secukinumab 300 mg s.c. (2 x 1.0 mL PFS de dosis de 150 mg) en la aleatorización, semanas 1, 2 y 3, y cada 4 semanas a partir de la semana 4 hasta la semana 100</li> <li>• Grupo 2: aproximadamente 230 sujetos con NL recibirán placebo s.c. (2 x 1.0 mL PFS de dosis de 0 mg) en la aleatorización, semanas 1, 2 y 3, y cada 4 semanas a partir de la semana 4 hasta la semana 100</li> </ul> <p>En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo).</p>
<p><b>Evaluaciones de eficacia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La evaluación de RRC, definida como TFGe dentro del intervalo normal o no menor a 85% del valor inicial Y UPCR de 24 horas ≤ 0.5 mg/mg</li> </ul>



*(Handwritten mark)*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo hasta lograr UPCR <math>\leq 0.5</math> mg/mg</li> <li>• Evaluación de RRP, definida como una reducción <math>\geq 50\%</math> en la UPCR de 24 horas a niveles subnefróticos Y TFGe normal o no menos de 85% del valor inicial</li> <li>• Dosis diaria promedio de corticosteroides orales</li> <li>• Tiempo hasta lograr la RRC</li> <li>• Tiempo hasta lograr la RRP</li> <li>• Puntuación de FACIT-Fatigue<sup>®</sup></li> <li>• Puntuación de SF-36 PCS</li> <li>• Puntuación de LupusQoL, salud física</li> </ul>
<b>Evaluaciones de seguridad clave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploraciones físicas</li> <li>• Signos vitales</li> <li>• Talla y peso</li> <li>• Evaluaciones de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, análisis de orina local, orina de 24 horas, perfil de lípidos, autoanticuerpos, componentes séricos del complemento seleccionados, inmunoglobulinas (Ig) circulantes y prueba de embarazo)</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Evaluación de EA y EAS</li> </ul>
<b>Otras evaluaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de la relación de albúmina/creatinina en orina (UACR)</li> <li>• Evaluación de exacerbación proteinúrica renal, definida como un aumento persistente en la UPCR de la primera orina de la mañana <math>&gt; 1.0</math> mg/mg después de lograr la RRC O un aumento del doble de proteinuria, en la UPCR de la primera orina de la mañana con valores <math>&gt; 1.0</math> mg/mg después de lograr RRP</li> <li>• Sedimentos urinarios inactivos</li> <li>• Resultados reportados por el médico (CRO): SLEDAI-2000, CLASI, DAS28-CRP, LLDAS</li> <li>• Progresión de la ERC o a ERT</li> <li>• PK: concentraciones de secukinumab</li> <li>• Inmunogenicidad</li> <li>• Biomarcadores (orina y suero)</li> <li>• Farmacogenética: análisis de ADN y ARN</li> </ul>
<b>Análisis de datos</b>	<p>El criterio de valoración primario de eficacia es la RRC en la semana 52.</p> <p>La hipótesis estadística probada para el objetivo primario es que no hay una diferencia en la proporción de sujetos que cumplen los criterios de respuesta en la semana 52 entre los esquemas de secukinumab y esquemas de placebo.</p> <p>Sea que <math>p_j</math> denota la proporción de respondedores en la semana 52 en los esquemas de tratamiento <math>j</math>, <math>j=0, 1</math>, donde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 0 corresponde al esquema con placebo,</li> <li>· 1 corresponde a secukinumab,</li> </ul>

8

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

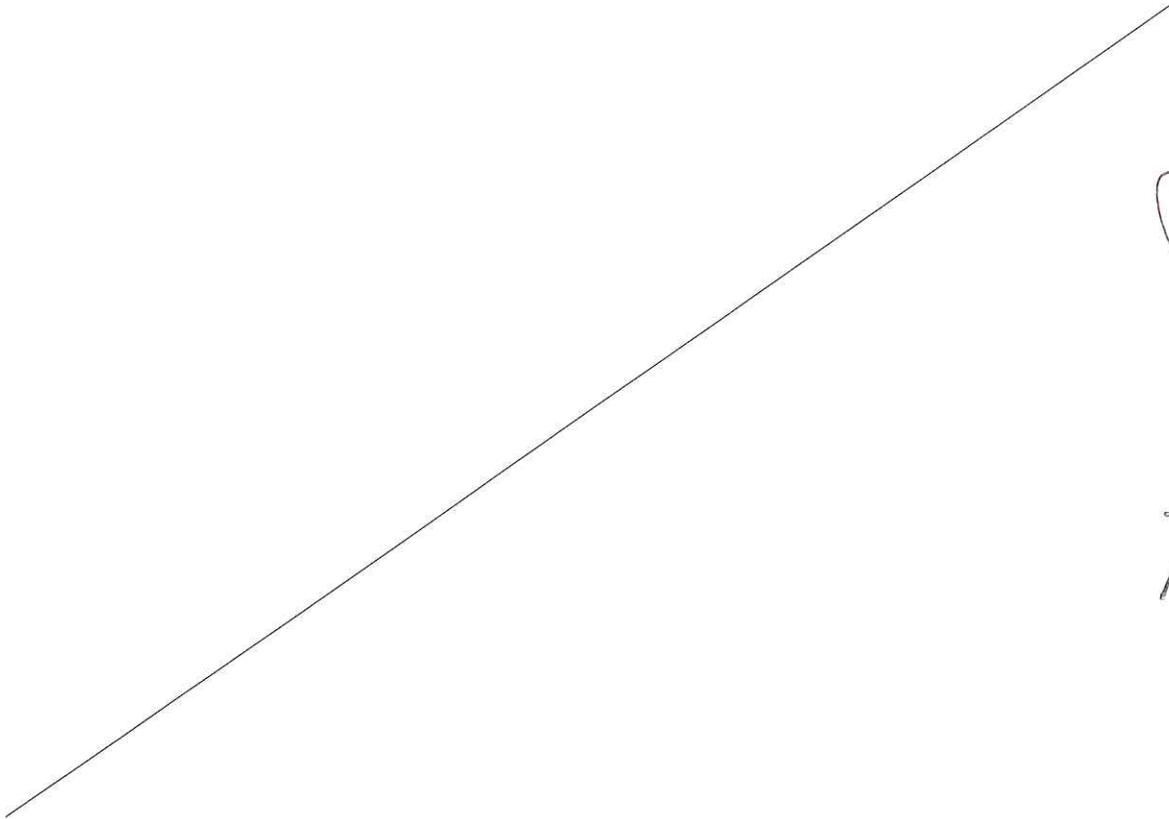
*[Handwritten signature]*



*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

	<p>En términos estadísticos, H1: <math>p_1 = p_0</math>, HA1: <math>p_1 \neq p_0</math>, es decir,</p> <p>H1: secukinumab no es diferente al esquema de placebo con respecto a la RRC en la semana 52</p> <p>Se usará el modelo de regresión logística ajustado con respecto a SoC, raza y UPCR inicial en el análisis primario. La diferencia en las proporciones de respuesta marginal con el valor p y el respectivo intervalo de confianza de 95% se estimará a partir del modelo de regresión logística.</p> <p>Los análisis de seguridad incluirán resúmenes de EA, determinaciones de laboratorio y signos vitales.</p> <p>Los detalles completos de todos los análisis de datos se especificarán en el plan de análisis estadístico.</p>
<b>Palabras clave</b>	<p>Lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica (NL), secukinumab, biopsia renal, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), relación proteína/creatinina en orina (UPCR), terapia de base estándar de tratamiento (SoC)</p>




- **Introducción**

- **Antecedentes**

- **Nefritis lúpica**

Se estima que la nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con LES y es una manifestación grave del LES (Cervera et al 2003).

La formación del complejo inmunológico en la NL relacionado con una plétora de autoanticuerpos, especialmente anticuerpos anti-dsDNA y antinucleosoma, es el resultado de autoinmunidad sistémica y es una característica distintiva de la enfermedad (Waldman and Madaio 2005), (Nowling and Gilkeson 2011) que generalmente se trata con inmunodepresión sistémica. Una vez formado, los complejos inmunes activan el complemento, que puede dañar las células renales, causando NL mesangial (clase I, II), NL proliferativa (clase III, IV), NL membranosa (clase V) y NL esclerótica avanzada (clase VI). Sin embargo, la patogénesis de la NL es compleja y abarca los sistemas inmunológicos innato y adaptativo; diferentes citocinas, tejidos inmunes y tipos de células participan en su patogénesis. La inflamación intrarrenal se mantiene a través de la producción local de citocinas y quimiocinas, y por las células del sistema inmunológico innato como los neutrófilos, que son atraídas hacia el glomérulo y el intersticio. El tratamiento dirigido a la liberación local de citocinas proinflamatorias mediante el bloqueo de las vías únicas de citocinas puede mejorar la eficacia del tratamiento en la autoinmunidad sin aumentar la inmunodepresión sistémica (Allam and Anders 2008), (Yu et al 2017).

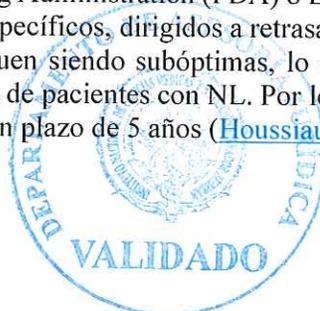
La nefritis lúpica se caracteriza por lesiones en el endotelio glomerular, los podocitos, túbulos intersticiales y vasos. Las subpoblaciones específicas de linfocitos, incluyendo los linfocitos T cooperadores tipo 17 productores de IL-17 (T<sub>H</sub>17), provocan inflamación y contribuyen a la inmunopatología renal (Yu et al 2017).

La nefritis lúpica se clasifica histológicamente en 6 clases según el sistema de clasificación de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) (Weening et al 2004), (Markowitz and D'Agati 2007). Los tratamientos incluyen el uso de corticosteroides junto con antimaláricos para la enfermedad de estadio inferior, seguido de tratamientos inmunodepresores más agresivos para la enfermedad más grave y, en última instancia, el trasplante renal.

La NL clase III y IV se detecta en aproximadamente en el 39 a 71.9 % de los pacientes con NL, y por el depósito de complejos inmunes en el espacio subendotelial de los capilares glomerulares (Wang et al 2018). Se considera que estas dos clases de NL tienen lesiones similares que difieren por su gravedad y distribución. La NL difusa clase IV se distingue de la clase III con base en el compromiso de más de 50% de glomérulos con lesiones endocapilares. Los pacientes con NL clase III y IV requieren tratamiento agresivo con glucocorticoides e inmunodepresores ciclofosfamida (CYC), micofenolato de mofetilo (MMF), rituximab así como inhibidores de calcineurina (ICN) (Hahn et al 2012).

La nefritis lúpica está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas, incluso con los tratamientos actuales. Con los tratamientos actuales de inducción y mantenimiento, el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal (ERT) relacionada con NL a los 5, 10 y 15 años se mantuvo en 11%, 17% y 22%, respectivamente durante la última década (Tektonidou et al 2016), (Fauschou et al 2010). Además, los tratamientos inmunodepresores actuales conllevan importantes riesgos infecciosos, así como otros riesgos de toxicidad a mediano y largo plazo.

A pesar de los avances recientes en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, actualmente no hay tratamientos específicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) o European Medicines Agency (EMA) para NL. Los tratamientos actuales son inespecíficos, dirigidos a retrasar la progresión con inmunodepresión general. Las tasas de respuesta renal siguen siendo subóptimas, lo que subraya la alta necesidad médica persistente no satisfecha en el tratamiento de pacientes con NL. Por lo tanto, todavía hay una proporción sustancial de pacientes de NL con ERT en un plazo de 5 años (Houssiau et al 2010).



Las guías de la European League Against Rheumatism (EULAR)/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) y ACR son uniformes en sus recomendaciones para el tratamiento de NL clase III y IV e incluyen una secuencia de fases de inducción y mantenimiento. En el caso de pacientes con glomerulonefritis proliferativa clase III o IV, las guías recomiendan tratamiento de inducción con MPA (MMF o MPA sódico con capa entérica) o CYC intravenoso (i.v.), con o sin pulsos i.v. iniciales de metilprednisolona. Con los esquemas de inducción actuales, menos de un 60% de los pacientes con clase III a V logran una respuesta completa o parcial (Appel et al 2009). Entre aquellos que logran una respuesta renal completa (RRC) con el estándar de tratamiento (SoC) actual, cerca de la mitad de los pacientes tienen una recaída. En estos pacientes la tasa de incidencia de recaída fue de 5 a 15 por cada 100 años-paciente (PY) (Grootscholten and Berden 2006).

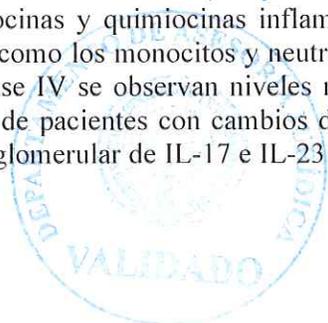
A pesar de la naturaleza agresiva de la terapia estándar de tratamiento, sólo hasta un 40% de los pacientes logran una RRC después de un año (Rovin and Parikh 2014). Además, los esquemas de tratamiento actuales para NL tienen los efectos secundarios sustanciales de los glucocorticoides e inmunodepresión prolongada (Schwartz et al 2014). Los pacientes con NL inmunodeprimidos están en un riesgo significativo de desarrollar infecciones graves. En una cohorte de multiétnica de Medicaid, la tasa de incidencia de infecciones serias fue más de dos veces mayor en pacientes con NL que en pacientes con LES (Feldman et al 2015).

Dada la gravedad de esta enfermedad y la falta de un tratamiento aprobado, hay una alta necesidad médica no satisfecha de tratamientos eficaces, que también tengan un perfil de riesgos y beneficios favorable, para el tratamiento de pacientes con NL.

#### ▪ **Justificación científica para dirigirse a IL-17 en la nefritis lúpica**

Los estudios de modelos en animales han demostrado que la IL-17 y las vías de la IL-23 de fase anterior contribuyen a la lesión renal en modelos experimentales de NL o glomerulonefritis. La deficiencia de receptores de IL-23 disminuyó el número de linfocitos T doble negativos (DN) productores de IL-17A, produjo menos anticuerpos anti-ADN y previno la glomerulonefritis en ratones C57BL/6-lpr/lpr propensos a lupus (Kyttaris et al 2010); el tratamiento con un anticuerpo anti-IL-23 en el mismo modelo en ratones mejoró la nefritis y se acompañó de una reducción de IL-17A producida por esplenocitos estimulados *in vitro* posterior al tratamiento (Kyttaris et al 2013). Los ratones knock-out con IL-23p19 e IL-17A desarrollaron menos nefritis grave en un modelo murino de nefritis nefrotóxica mediada por linfocitos T (Paust et al 2009). Se observó expresión elevada de IL-17A en ratones knock-out Fcgr2b propensos a lupus, que desarrollaron glomerulonefritis lúpica mortal, mientras que los ratones sin IL-17 mostraron una mayor supervivencia y protección contra la glomerulonefritis (Pisitkun et al 2014). Un modelo de ratones con NL inducida con pristano proporcionó apoyo adicional de la función de la IL-17A en la NL, en el que la ausencia de IL-17A condujo a disminución de la inflamación y daño renal, junto con niveles reducidos de anticuerpos anti-ADN (Summers et al 2014). En este modelo, los macrófagos así como los neutrófilos fueron los principales productores de IL-17A. Por consiguiente, con base en estos datos de animales, bloquear la IL-17A en la NL puede ser beneficioso para limitar la inflamación glomerular y el daño renal.

Cada vez más estudios en pacientes con NL indican que la IL-17A y los linfocitos Th17 tienen un papel importante en la patogénesis de la NL, contribuyendo a la lesión glomerular y a la persistencia de inflamación y daño renal (Zhang et al 2009), (Crispín and Tsokos 2008). Los niveles altos de IL-17 pronostican malos resultados histopatológicos después del medicamento inmunodepresor en pacientes con NL (Zickert et al 2015). Una subpoblación de linfocitos T infiltra los riñones de los pacientes con NL y representa la principal fuente de IL-17 (Crispín and Tsokos 2008). La IL-17 tiene el potencial para inducir la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias adicionales y de promover el reclutamiento de células inflamatorias como los monocitos y neutrófilos en órganos inflamados. En las biopsias renales de pacientes con NL clase IV se observan niveles más altos de expresión de IL-17 e IL-23 glomerular en comparación con las de pacientes con cambios de nefropatía mínima y con los controles normales. Los niveles de expresión glomerular de IL-17 e IL-23 se correlacionan positivamente con las puntuaciones del



índice de actividad histológica renal en pacientes con NL (Chen et al 2012). La expresión urinaria de genes relacionados con Th17, incluyendo los de IL-17 e IL-23, aumenta y se asocia con la actividad de la NL (Kwan et al 2009).

Evidencia adicional muestra que el reclutamiento de neutrófilos en el riñón comienza varias horas después de la inducción de la nefritis nefrotóxica y es mediada parcialmente por los linfocitos T  $\gamma\delta$  productores de IL-17A (Kurts et al 2013). Los linfocitos Th17 promueven la expresión intrarrenal de IL-17A en la NL (Crispín and Tsokos 2008). La IL-17 también puede causar que los linfocitos T dejen de madurar y se conviertan en un fenotipo regulador de linfocitos T que puede inhibir la producción de autoanticuerpos y atenuar la respuesta inmunológica sistémica (Bettelli et al 2006).

Un desequilibrio entre los linfocitos T inflamatorios y los linfocitos T reguladores y la secreción de citocinas inflamatorias incluyendo IL-17A amplifica la respuesta inmunológica en la NL al inducir la producción local de quimiocinas y citocinas, así como el reclutamiento de neutrófilos y monocitos. Esto finalmente contribuye a la inflamación persistente y al daño renal en la NL (Koga et al 2017). La IL-17A también puede actuar directamente en las células renales como células mesangiales (Paust et al 2009), células endoteliales tubulares (Hirai et al 2012) y podocitos (Yan et al 2018), aumentando así la inflamación, la infiltración de linfocitos T y neutrófilos y alteración de la función renal que lleva a proteinuria. Por lo tanto, está surgiendo un modelo patógeno de glomerulonefritis en el que los linfocitos Th17 infiltran el riñón y la IL-17A (y potencialmente otras citocinas) producida por linfocitos Th17 actúa directamente en las células renales residentes para inducir citocinas y quimiocinas que llevan a un reclutamiento adicional de linfocitos Th17 y neutrófilos en el tejidos, lo que provoca daño en el tejido renal (Krebs et al 2017).

Un reporte reciente de un paciente con NL refractaria y psoriasis vulgar concomitante sugiere que el tratamiento con el inhibidor de IL-17A secukinumab pudo haber contribuido a una mejoría en la función renal y una disminución en los niveles de proteínas en orina de este paciente (Satoh et al 2018).

#### ▪ **Secukinumab**

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de alta afinidad totalmente humano contra la IL-17A humana del isotipo IgG1/kappa.

Actualmente secukinumab está aprobado en más de 94 países en el mundo. El producto está indicado para el tratamiento de tres enfermedades inflamatorias/autoinmunes, psoriasis en placas (PSO) moderada a severa, artritis psoriásica (PsA) y espondilitis anquilosante (AS), y se está evaluando en otras enfermedades inflamatorias como espondiloartritis axial no radiográfica, artritis idiopática juvenil y psoriasis pediátrica.

El resultado de este extenso programa clínico de Novartis que comprende más de 25 estudios Fase III y por lo menos 17,000 sujetos estudiados durante un periodo de hasta cinco años en estas indicaciones, ha demostrado que secukinumab ofrece una eficacia robusta y clínicamente significativa para estos pacientes y está complementado por un perfil de riesgos y beneficios sistemáticamente favorable. De hecho, el perfil de seguridad de secukinumab fue congruente y similar entre PsO, PsA y AS, lo que respalda su uso a largo plazo en estas enfermedades inflamatorias crónicas.

Con base en los datos disponibles que sugieren que la IL-17 es un objetivo terapéutico adecuado en pacientes con NL, secukinumab tiene el potencial de ser un tratamiento eficaz para los pacientes con NL activa (ISN/RPS clase III o IV, con o sin características clase V coexistentes), cuando se usa en combinación con terapia estándar de tratamiento.

#### ○ **Objetivo**

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de secukinumab subcutáneo 300 mg en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento (SoC), en sujetos con nefritis lúpica activa (ISN/RPS clase III o IV, con o sin características clase V coexistentes).



La terapia estándar de tratamiento de base consistirá en tratamiento de inducción con ácido micofenólico (MPA) (que se refiere a micofenolato de mofetilo (MMF) (Cellcept® o equivalente genérico), o MPA sódico con capa entérica (Myfortic® o equivalente genérico) a dosis equivalentes (orales), o ciclofosfamida (CYC) (i.v.), seguido de tratamiento de mantenimiento con MPA. Además, todos los sujetos recibirán corticosteroides i.v. y/u orales.

El objetivo del estudio es demostrar la eficacia y seguridad de secukinumab en la NL que permitirá el registro de la indicación de nefritis lúpica.

**En este documento, cada vez que se menciona MPA sin más información, se refiere a Cellcept®, Myfortic® o equivalente genérico a dosis equivalentes.**

• **Objetivos y criterios de valoración**

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-1 Objetivos y criterios de valoración relacionados**

<b>Objetivos</b>	<b>Criterios de valoración</b>
<b>Objetivos primarios</b>	<b>Criterios de valoración para los objetivos primarios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar que secukinumab 300 mg es superior a placebo en la tasa de respuesta renal completa (RRC) en la semana 52 en sujetos con nefritis lúpica activa (ISN/RPS clase III o IV, con o sin características clase V coexistentes) en terapia estándar de tratamiento de base.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de sujetos que logran RRC en la semana 52 RRC es un criterio de valoración compuesto que cumple lo siguiente:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) dentro del rango normal o no menos de 85% del valor inicial</li> </ul> </li> <li>y</li> <li>• Relación proteína/creatinina (UPCR) en orina de 24 horas <math>\leq 0.5</math> mg/mg</li> </ul>

<b>Objetivos secundarios</b>	<b>Criterios de valoración para los objetivos secundarios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio desde el inicio en la UPCR de 24 horas en la semana 52</li> <li>• Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la proporción de sujetos que logran respuesta renal parcial (RRP) en la semana 52</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio desde el inicio en la UPCR de 24 horas en la semana 52</li> <li>• Proporción de sujetos que logran RRP en la semana 52 definida como:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• reducción <math>\geq 50\%</math> en la UPCR de 24 horas a niveles subnefróticos</li> </ul> </li> <li>y</li> <li>• TFGe normal o no menor a 85% del valor inicial</li> </ul>



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la proporción de sujetos que logran RRP en la semana 24
  - Dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52 en comparación con placebo
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr RRC
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr la RRP
  - Proporción de sujetos que logran RRP en la semana 24 definida como:
    - reducción  $\geq 50\%$  en la UPCR de 24 horas a niveles subnefróticos
    - y
    - TFGe normal o no menor a 85% del valor inicial
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr una UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg en la muestra de la primera orina de la mañana
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr RRC hasta la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr RRP hasta la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el tiempo hasta lograr una UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg en la primera micción de la mañana hasta la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio en la puntuación de la Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica – Fatiga (FACIT-Fatigue®) en la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio promedio a partir del inicio en la puntuación de FACIT-Fatigue® en la semana 52 en comparación con placebo
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la puntuación de calidad de vida relacionada con la salud del paciente de la forma abreviada de la Encuesta de salud de resultados (SF-36 resumen del componente físico [PCS]) en la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio promedio a partir del inicio en la puntuación de SF-36 PCS en la semana 52 en comparación con placebo

### Objetivos secundarios

### Criterios de valoración para los objetivos secundarios

- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio en la puntuación de LupusQoL (salud física) en la semana 52
- Demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio promedio a partir del inicio en la puntuación de LupusQoL en la semana 52 en comparación con placebo
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de secukinumab s.c. como complemento de
- Incidencia de EA/EAS derivados del tratamiento (EADT) desde el inicio hasta la semana 52; signos vitales y mediciones corporales, química sanguínea y biometría hemática hasta la semana 52



la terapia estándar de tratamiento en sujetos con nefritis lúpica

- Estimar la proporción de sujetos con respuesta renal mantenida en la semana 104
- Estimar la proporción de sujetos con respuesta renal mejorada o mantenida en la semana 104
- Estimación de la proporción de sujetos con RRC en la semana 104 en los sujetos del grupo con secukinumab que habían logrado RRC en la semana 52
- Estimación de la proporción de sujetos con respuesta mejorada o mantenida (RRP o RRC) en los sujetos del grupo con secukinumab que habían logrado RRP en la semana 52

### Objetivos exploratorios

### Criterios de valoración para los objetivos exploratorios

- Evaluar el cambio desde el inicio en la relación de albúmina/creatinina (UACR) en orina de 24 horas en comparación con placebo
- Evaluar la proporción de sujetos con exacerbación de la proteinuria renal
- Evaluar el cambio desde el inicio en la TFGe con el tiempo en comparación con placebo
- Proporción de sujetos que lograron ausencia de sedimento urinario (sin cilindros celulares y sin hematuria) con el tiempo
- Efecto del tratamiento del estudio con el tiempo durante el estudio (RRC, RRP, tratamiento de mantenimiento con esteroides, UPCR, puntuación FACIT-Fatigue®, puntuación SF-36, puntuaciones de QoL dominio de lupus)
- Cambio desde el inicio en la UACR de 24 horas en la semana 52
- Proporción de sujetos que presentaron exacerbación de la proteinuria renal como se define a continuación
  - un aumento persistente en la UPCR de la primera micción de la mañana de más de 1.0 mg/mg después de lograr una RRC
  - o
  - un aumento del doble de la proteinuria, en la UPCR de la primera micción de la mañana con valores de más de 1.0 mg/mg, después de lograr una RRP
- Cambio desde el inicio en la TFGe con el tiempo
- Proporción de sujetos que lograron ausencia de sedimentos urinarios con el tiempo en comparación con placebo
- Evaluar el cambio en la respuesta con el tiempo en la RRC, RRP, tratamiento de mantenimiento con esteroides, UPCR, puntuación FACIT-Fatigue®, puntuación SF-36, puntuaciones de QoL dominio de lupus)

### Objetivos exploratorios

### Criterios de valoración para los objetivos exploratorios

- Evaluar la eficacia de secukinumab para reducir los fracasos del tratamiento
- Proporción de sujetos que presentaron fracaso del tratamiento en la semana 52  
*El fracaso terapéutico se definirá como cualquiera de lo siguiente:*



- Evaluar el efecto de secukinumab en el compromiso de articulaciones
  - Evaluar las mejorías clínicas en múltiples dominios de LES (SLEDAI-2000, CLASI, DAS28-CRP, LLDAS)
1. Proteinuria persistente de rango nefrótico (UPCR >3).
  2. La UPCR no mejora >40% a las 52 semanas.
  3. Aumento del doble en el valor de creatinina sérica o disminución >40% en la TFGe con relación al valor inicial
  4. Necesidad de tratamiento de reemplazo renal / diálisis o trasplante renal
  5. Muerte (por complicaciones de la enfermedad)
- Evaluar la proporción de sujetos con compromiso articular con el tiempo en la población de sujetos que presentaron compromiso articular en el inicio
  - Proporción de sujetos que antes de la semana 52 cumplieron los criterios de mejoría en los dominios de LES (SLEDAI-2000, CLASI, DAS28-CRP, LLDAS)

**Definiciones**

*Criterios para el índice de respondedores SLE:*

- *Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-2000)*
  - *CLASI (Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso cutáneo)*
  - *DAS28-CRP es una medición de la actividad de la enfermedad basada en el número de articulaciones inflamadas y con sensibilidad a la palpación, PCR y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente*
  - *LLDAS es estado de baja actividad de la enfermedad por lupus*
- Evaluar los cambios en los autoanticuerpos, componentes séricos del complemento seleccionados e inmunoglobulinas circulantes (Ig/ IgG; IgA; IgM) después del tratamiento con secukinumab
  - Títulos de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y anticuerpos antifosfolípidicos (aPL) (anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico (LAC) y anti-beta 2 glucoproteína); niveles séricos del complemento de C3, C4 y CH50; títulos de los isotipos circulantes totales Ig e IgA, IgM e IgG
  - Evaluar la proporción de sujetos que tienen una progresión en la ERC o que progresan a ERT durante el estudio
  - Proporción de sujetos con un cambio en la estadificación de ERC o requieren tratamiento de reemplazo renal



**Definición de estadios de ERC:** Estadio 1 con TFG normal o alta (TFG > 90 mL/min); Estadio 2 ERC leve (TFG = 60-89 mL/min); Estadio 3A ERC moderada (TFG = 45-59 mL/min); Estadio 3B ERC moderada (TFG = 30-44 mL/min); Estadio 4 ERC grave (TFG = 15-29 mL/min); Estadio 5 ERC terminal (TFG <15 mL/min) (Levin et al 2013)

Objetivos exploratorios	Criterios de valoración para los objetivos exploratorios
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la farmacocinética y farmacodinamia de secukinumab como un complemento del estándar de tratamiento en sujetos con NL</li> <li>• Evaluar la inmunogenicidad de secukinumab en sujetos con NL</li> <li>• Explorar los biomarcadores (orina y suero) asociados con lesión renal aguda/crónica o NL (evaluaciones opcionales)</li> <li>• Realizar un análisis farmacogenómico exploratorio basado en las muestra de sangre para análisis de ADN y ARN (evaluaciones opcionales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de las concentraciones de secukinumab en relación con la respuesta al tratamiento</li> <li>• Análisis cuantitativo de anticuerpos antifármaco</li> <li>• Marcadores incluyendo entre otros, anticuerpos séricos anti-C1q, anti-A08 y anti-histona, lipocalina asociada a la gelatinasa neutrófila (NGAL) en suero, NGAL en orina, molécula 1 de lesión renal (KIM-1) en orina, lipocalina-2 en orina, microglobulina beta 2 en orina, cistatina C urinaria, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en orina e inductor débil de apoptosis similar al TNF (TWEAK) en orina</li> <li>• Evaluar la relación de polimorfismos genéticos y datos transcriptómicos con respuesta al tratamiento</li> </ul>

• **Diseño del estudio**

Este es un estudio decisivo, aleatorizado, doble ciego, con control placebo para evaluar en la semana 52 la eficacia y seguridad de secukinumab oral en comparación con placebo en sujetos con NL lúpica activa que también reciben esquema estándar de tratamiento de base. La eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo se registrarán hasta 2 años.

El esquema SoC consistirá en tratamiento de inducción con MPA o CYC, seguido de tratamiento de mantenimiento con MPA. La elección del tratamiento SoC de inducción será a criterio del investigador. En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo). La meta será tener un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibiendo tratamiento de inducción basado en CYC.

Además, se administrarán esteroides en bolos i.v. seguidos de las dosis orales diarias descritas en la Sección 6.1.3 Terapia estándar de tratamiento de base.

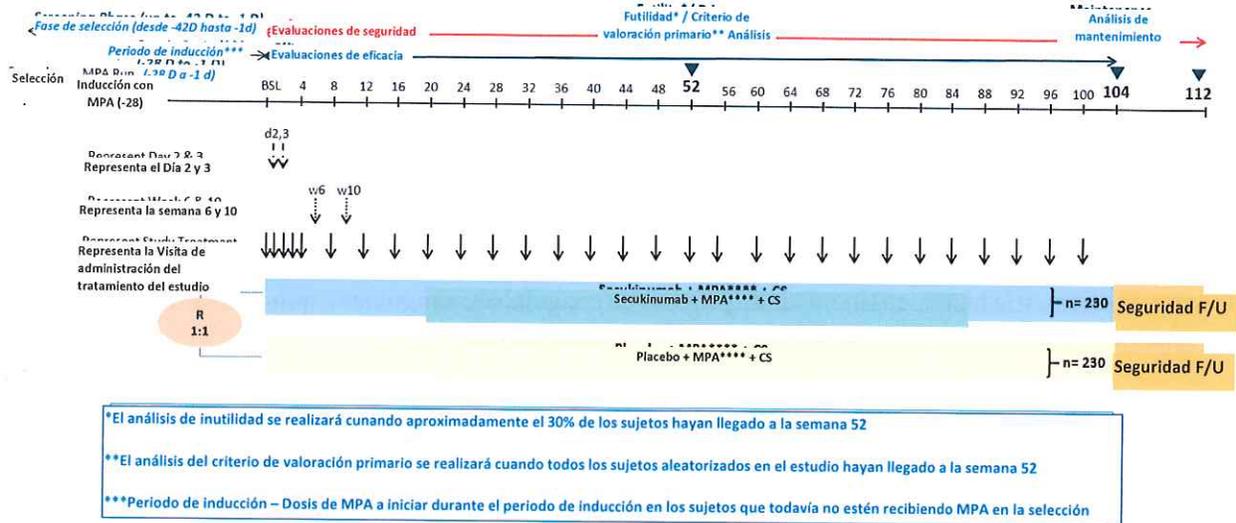


El análisis del objetivo final primario se realizará después de que todos los sujetos hayan finalizado la visita relacionada con el objetivo final primario (semana 52). Aunque se dará a conocer la asignación a miembros seleccionados del equipo clínico global de Novartis después del cierre de la base de datos de la semana 52, la aleatorización original al tratamiento activo vs. placebo continuará oculta a todos los investigadores, el personal del centro, los sujetos y monitores hasta el cierre de la base de datos final y hasta que los análisis se hayan realizado.

El estudio consiste en las siguientes partes:

- Selección (hasta 42 días/6 semanas)
- Periodo de inducción (opcional): Los sujetos que van a recibir MPA como tratamiento estándar de inducción de acuerdo con la decisión del investigador y que todavía no están recibiendo MPA en la selección, la dosis de MPA la iniciarán durante el periodo de inducción antes de la aleatorización (hasta por 4 semanas antes de la primera dosis de secukinumab)
- Periodo de tratamiento: Duración de 104 semanas de tratamiento con secukinumab/ placebo además de tratamiento estándar (la última dosis administrada en la semana 100)
- Periodo de seguimiento: Duración de 8 semanas (última visita realizada 12 semanas después de la última dosis de medicamento del estudio)

• **Figura Error! No text of specified style in document.-1 Diseño del estudio**



**Selección a aleatorización (periodo de selección e inducción):**

Se usará un periodo de selección de hasta 6 semanas para evaluar la elegibilidad del sujeto y para ajustar los medicamentos concomitantes (día -42 a -1). Esta duración flexible dará tiempo suficiente para evaluar la elegibilidad del sujeto, incluyendo la evaluación de la biopsia renal. Si los sujetos no tienen una biopsia renal obtenida en los 6 meses antes de la visita de selección, se debe realizar una biopsia renal. Esta biopsia renal se debe obtener después de confirmar que el sujeto cumple todos los demás criterios de inclusión/exclusión.

Los sujetos que recibirán tratamiento estándar de inducción basado en MPA para el tratamiento de NL activa por decisión del investigador, y no estaban en tratamiento con MPA al ingresar a la selección, iniciarán MPA durante el periodo de inducción (-28 a -1) como se describe en la Sección 6.1.3 Terapia estándar de tratamiento de base.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

**Periodo de tratamiento:** El periodo de tratamiento cubre el tiempo entre la aleatorización (inicio) y la visita de EOT.

En el inicio, los sujetos elegibles serán aleatorizados en una relación 1:1 a secukinumab 300 mg s.c. o placebo. Se aleatorizará aproximadamente 230 sujetos en cada uno de los dos grupos de tratamiento. Se administrará un esquema de impregnación semanal ciego de secukinumab s.c. o placebo durante las primeras 4 semanas seguido de una dosis de mantenimiento mensual a todos los sujetos aleatorizados en lo sucesivo. Al final del periodo de tratamiento en la semana 104, se realizará la visita planeada de fin del tratamiento (EOT).

Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio prematuramente por cualquier motivo distinto al retiro del consentimiento informado antes de la semana 104, no se considerará que suspendieron el estudio. Los sujetos deben ir a una visita de EOT después de la administración de su último tratamiento del estudio. Después de eso, los sujetos deben continuar asistiendo a todas las visitas al centro programadas para las evaluaciones del estudio. Los sujetos que estén dispuestos a continuar asistiendo a más visitas después de suspender prematuramente el tratamiento del estudio, deben asistir a la visita de fin del estudio (EOS) 12 semanas después de la última administración de tratamiento del estudio. Consulte otros detalles en la [Sección 9.1.1](#) Suspensión del tratamiento del estudio.

Además, comenzando en la semana 52, los sujetos que el investigador considere que no logran el beneficio deseado del tratamiento del estudio, deben considerarse para medicamento de rescate. En caso de un medicamento prohibido (definido en la [Sección 6.2.2](#) Medicamentos prohibidos) se use como medicamento de rescate, el sujeto debe ser suspendido del tratamiento del estudio.

**Periodo de seguimiento:** Se debe realizar una visita de EOS para todos los sujetos. La visita EOS se debe realizar 12 semanas después de la última administración de tratamiento del estudio en todos los sujetos que completen el periodo de tratamiento de 104 semanas, o que suspendan prematuramente el tratamiento del estudio. En el caso de los sujetos que suspendan prematuramente el tratamiento del estudio, pero continúen asistiendo a las visitas del estudio, consulte las guías detalladas en la [Sección 9.1.1](#) Suspensión del tratamiento del estudio.

Las evaluaciones de seguridad incluirán exploraciones físicas, signos vitales, evaluaciones estándar de laboratorio, biometría hemática (incluyendo pruebas de coagulación sanguínea), química sanguínea, análisis de orina, monitoreo de eventos adversos y eventos adversos serios.

- **Justificación**

- **Justificación del diseño del estudio**

El diseño doble ciego, aleatorizado, controlados con placebo, de grupos paralelos, permitirá la evaluación de riesgos y beneficios del esquema de dosis de secukinumab propuesto en un contexto adecuado y bien controlado, disminuyendo el sesgo potencial en los reportes de datos de seguridad y eficacia.

Se iniciará un esquema de reducción progresiva de esteroides recomendado en todos los sujetos aleatorizados durante el período de tratamiento. El calendario de reducción (tiempo y disminución de la dosis) dependerá de la dosis inicial de corticosteroides. El esquema de reducción progresiva, como se describe en la [Sección 6.1.3](#) Terapia estándar de tratamiento de base, cumple con las prácticas médicas comunes en NL y está diseñado para minimizar la toxicidad relacionada con los esteroides y evitar confusión en la evaluación primaria de eficacia.

La RRC es un resultado primario preferido para el tratamiento de inducción y mantenimiento en la NL. Se demuestra como mejoría clínicamente significativa de la función renal durante la fase de inducción, mostrada por la mejoría de la TFGe y signos y síntomas de lesión renal como excreción de proteínas. La evaluación del criterio de valoración primario está planeada en la semana 52 como lo recomiendan diferentes



guías. La duración de dos años (104 semanas) proporcionará datos adicionales de seguridad y eficacia así como la durabilidad de la respuesta.

Se realizará una evaluación de la RRP como un criterio de valoración secundario en el estudio y evaluará la proporción de pacientes que mejoraron aunque no lograron una RRC. Tomando en cuenta la larga duración del estudio (104 semanas), el mantenimiento de la RRC y la prevención de exacerbaciones renales también son resultados secundarios que pueden evaluarse. Otros criterios de valoración incluyen la evaluación clínica de LES y marcadores de daño renal agudo y crónico (sedimento urinario, proteinuria, TFGe y creatinina sérica).

#### ▪ **Justificación de la elección del tratamiento de base**

La terapia estándar de tratamiento de base que recibirán todos los sujetos se seleccionó de acuerdo con todas las recomendaciones de las guías de ACR y EULAR/ERA-EDTA para el tratamiento de inducción y mantenimiento para sujetos con NL clase III o IV de ISN/RPS, con o sin características clase V coexistentes, (Bertsias et al 2012), (Hahn et al 2012), (Palmer et al 2017).

Le elección del esquema SoC de base para la inducción se hará a criterio del investigador, con un máximo de 25% de sujetos aleatorizados a recibir tratamiento de inducción basado en CYC (la estratificación en la aleatorización asegurará una representación equilibrada en ambos grupos, secukinumab o placebo). El esquema SoC de base consistirá en un esquema de inducción con MPA o dosis baja de CYC, seguido de tratamiento de mantenimiento con MPA, junto con glucocorticoides:

- MPA y CYC se consideran equivalentes para la inducción de remisión en pacientes con NL clase III o IV de ISN/RPS, con o sin características clase V coexistentes.
- Se seleccionó el esquema de dosis intravenosa baja de CYC para inducción, ya que presenta una mejor relación de eficacia/toxicidad que la dosis intravenosa alta de CYC
- La administración de corticosteroides de acuerdo con las guías mencionadas anteriormente se considera fundamental en el tratamiento de NL

#### ○ **Justificación de la dosis/esquema y duración del tratamiento**

La dosificación de secukinumab comenzará con la dosis inicial de inyecciones s.c. de 300 mg en el inicio, semanas 1, 2, 3 y 4, seguida de dosificación cada 4 semanas. Este esquema de administración está aprobado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (PsO, PsA). Los datos disponibles de PsO y PsA sugieren claramente que secukinumab funciona en la meseta de la curva dosis-exposición-respuesta en estas enfermedades autoinmunes, y es también uno de los motivos para seleccionar este nivel de dosis en la NL. Como se demuestra claramente en el programa de desarrollo para PsO, se espera que la dosis semanal inicial durante el primer mes permitirá el logro rápido de concentraciones eficaces del medicamento y llevará a una respuesta clínica de inicio más rápido.

Se debe observar que debido al daño renal, la proteinuria se observa comúnmente en pacientes con NL. El efecto de la insuficiencia renal sobre la PK de los biológicos depende de la capacidad del compuesto para experimentar filtración glomerular, que se debe en gran medida al peso molecular (MW). Secukinumab tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa, y la depuración renal suele desempeñar una función mínima en la eliminación de los biológicos con un peso molecular superior a 69 kDa (Meibohm and Zhou H 2012). Se observó una asociación entre el aumento de la proteinuria inicial y el aumento de la eliminación en el análisis PK poblacional de belimumab (un mAb humano que inhibe el factor activador de las células B, BAFF) en el LES (Struemper et al 2013). Además, hay evidencia de que en algunas formas de enfermedad renal, como la nefropatía diabética, puede haber un aumento en la eliminación renal de las IgG (Bakoush et al 2002). Sin embargo, los cambios leves en el volumen de distribución o el aumento de la eliminación de secukinumab en pacientes con NL probablemente no cambiarán drásticamente las características PK de secukinumab.



Además, el esquema de dosificación de secukinumab utilizado en el estudio está asociado con un perfil de seguridad alentador, confirmado en múltiples estudios clínicos (hasta 5 años) en el contexto posterior a la comercialización.

○ **Justificación de la elección de medicamentos control (comparador/placebo) o combinación de medicamentos**

Se incluye un grupo con placebo durante todo el tratamiento del estudio. Debido a la naturaleza de la enfermedad y el parámetro del resultado primario utilizado (RRC), es necesario un grupo con placebo para obtener determinaciones de eficacia confiables para la comparación entre los grupos de tratamiento con activo y con el placebo. Además, todos los sujetos, incluyendo los asignados al grupo con placebo, recibirán la terapia estándar de tratamiento de base recomendada en las guías de EULAR/ERA-EDTA y ACR para el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes con NL clase III o IV de ISN/RPS [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)], con o sin características clase V coexistentes.

Según lo recomendado por las mismas guías, todos los sujetos también recibirán hidroxiclороquina (HCO) como medicamento complementario, a menos que esté contraindicado. El tratamiento con estatinas hipolipemiantes y con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la ECA/ARA) está permitido.

La FDA ([FDA 2018](#)) y el Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) recomiendan los diseños de estudios doble ciego, de grupos paralelos, aleatorizados. Según las guías del CHMP ([Committee for Medicinal Products for Human use \(CHMP\) 2015](#)), en la NL se prefiere un diseño de estudio de superioridad contra un comparador activo o placebo. Los estudios controlados con placebo son aceptables siempre que el placebo se administre como un complemento del tratamiento estándar.

○ **Objetivo y cronología de los análisis provisionales/adaptaciones de diseño**

El equipo del estudio, el personal del centro, los investigadores y sujetos no conocerán los datos provisionales y resultados de la valoración para el análisis de inutilidad y provisional que se describe a continuación.

Además de este análisis provisional, el análisis del objetivo final primario se realizará después de que **todos** los sujetos hayan finalizado la visita relacionada con el objetivo final primario (semana 52). En el momento del análisis del criterio de valoración primario, aunque se dará a conocer la asignación a los miembros seleccionados del equipo clínico mundial de Novartis, los investigadores/personal del centro, los sujetos y los monitores permanecerán sin conocer la asignación hasta que se completen los análisis finales del estudio.

***Análisis de inutilidad***

Se realizará un análisis de inutilidad cuando aproximadamente el 30% de los sujetos hayan finalizado las primeras 52 semanas del tratamiento. En este análisis de inutilidad se tomará una decisión de Continuar/No continuar con base en la probabilidad predictiva calculada a partir de la RRC lograda en la semana 52.

El análisis lo realizará un estadístico y programador independiente que apoya al comité de monitoreo de datos (DMC) independiente. Las reglas de no continuar por inutilidad se definirán en los estatutos del DMC.

También se realizará un análisis de PK en ese análisis de inutilidad basado en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento (con la posible inclusión de puntos de valoración posteriores, por ejemplo, las semanas 36 y 52, según disponibilidad), con el objetivo de comprobar la idoneidad de la exposición al medicamento, especialmente en relación con la proteinuria.

Los análisis de datos PK realizados en el momento del análisis de inutilidad los realizará un especialista en farmacocinética, especialista en farmacometría y programador independiente, según sea pertinente.

***Análisis provisional***



Con base en el diseño secuencial del grupo aplicado en el estudio, se planea un análisis provisional cuando 2/3 o aproximadamente el 67% de los sujetos completen 52 semanas de tratamiento. El análisis provisional lo realizará un DMC independiente. Los resultados de este análisis provisional apoyará la decisión de continuar o suspender el estudio con base en los hallazgos de eficacia y/o seguridad.

### ○ **Riesgos y beneficios**

Hasta la fecha, no hay un tratamiento sistémico basado en evidencia para pacientes con nefritis lúpica. Las terapias estándar de tratamiento actuales comprenden inmunodepresores convencionales que no son totalmente eficaces en todos los pacientes y se asocian con toxicidades significativas. Con base en la justificación científica de dirigirse a la vía de IL-17 en el lupus, y los datos disponibles sobre secukinumab, la inhibición de la IL-17 por secukinumab tiene un beneficio terapéutico potencial para pacientes con nefritis lúpica clínicamente activa a pesar del tratamiento estándar.

Secukinumab ha demostrado un perfil de riesgos y beneficios positivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo PsA, AS y PsO.

El tratamiento con secukinumab tiene un perfil de seguridad bien establecido y bien descrito basado en la amplia experiencia posterior a la comercialización y una exposición continua en pacientes de estudios clínicos desde su aprobación para la primera indicación de psoriasis en placas de moderada a severa. Los detalles de los riesgos y beneficios se resumen en la versión actual del manual del investigador (IB).

Se evaluará la seguridad y tolerabilidad de secukinumab como complemento del SoC. Con base en el perfil de seguridad favorable de secukinumab y el perfil de seguridad confirmado de los tratamientos SoC para NL, es poco probable que la adición de secukinumab a los esquemas SoC para NL produzca riesgos inaceptablemente altos, en particular en infecciones serias. En un análisis combinado de datos de estudios clínicos, incluyendo múltiples indicaciones y cerca de 18,000 pacientes expuestos a cualquier dosis de secukinumab, la incidencia bruta de EA de infecciones graves fue de 2.7% [PSUR – datos en archivo]. En comparación, un metaanálisis reciente encontró que, en pacientes con nefritis lúpica tratada, se han reportado tasas brutas de incidencia de infecciones serias de 26.7% con dosis altas de glucocorticoides, 15.1% con ciclofosfamida y 11.6% con MMF (Singh et al 2016). Por otro lado, en estudios de secukinumab, la tasa de incidencia ajustada por exposición de EAS de infecciones, se han reportado en 1.6/100 PY [PSUR – datos en archivo], mientras que el riesgo de infecciones serias con un esquema combinado de MMF y corticosteroides se reportó en 19/100 PY (Rovin et al 2012), (Mysler et al 2013).

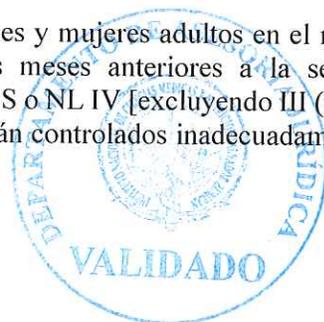
El riesgo para los sujetos de este estudio podría minimizarse cumpliendo con los criterios de elegibilidad y los procedimientos del estudio, así como un monitoreo clínico estrecho y una revisión periódica de los datos de seguridad por un DMC independiente. En el manual del investigador de secukinumab se puede encontrar información adicional.

Las mujeres en edad de procrear deben ser informadas de que tomar el tratamiento del estudio puede implicar riesgos desconocidos para el feto si el embarazo se presentara durante el estudio y deben aceptar que para participar en el estudio deben seguir los requisitos anticonceptivos indicados en los criterios de exclusión. Si hay dudas sobre si el sujeto cumplirá, no debe ingresar o continuar en el estudio.

Desde el punto de vista de evaluación global de riesgos y beneficios, este estudio con secukinumab está justificado.

### ● **Población**

La población del estudio estará compuesta por varones y mujeres adultos en el rango de edad de 18 a 75 años con una biopsia renal (actual o en los seis meses anteriores a la selección) que demuestra glomerulonefritis activa clase III de la OMS o ISN/RPS o NL IV [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)], con o sin características clase V coexistentes, que están controlados inadecuadamente con terapia estándar



de tratamiento previa, definido como UPCR  $\geq 1$  y sedimento urinario presente (presencia de cilindros celulares que son cilindros granulares o eritrocitos o hematuria ( $>5$  eritrocitos por campo de gran aumento)).

Están planeados aproximadamente 460 sujetos aleatorizados en dos grupos de tratamiento (1:1 activo: placebo). En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo). La meta será tener un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibiendo tratamiento de inducción basado en CYC.

#### o **Criterios de inclusión**

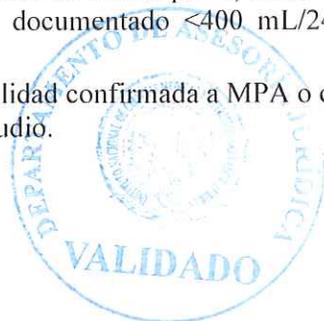
Los sujetos elegibles para ser incluidos en este estudio deberán reunir **todos** los siguientes criterios:

1. Sujetos varones y mujeres adultos de 18 a 75 años en el momento del inicio.
2. Diagnóstico confirmado de:
  - LES con antecedentes documentados de por lo menos 4 de los 11 criterios de LES definidos por el American College of Rheumatology (ACR) ([Tan et al 1982](#)) revisados por ([Hochberg 1997](#)). [NOTA: El criterio 4 no tiene que estar presente en el momento de la selección],
3. Nefritis lúpica activa, definida por los siguientes cuatro criterios:
  - Biopsia dentro de los 6 meses anteriores a la visita de selección que indique glomerulonefritis activa clase III de la OMS o ISN/RPS o NL IV [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)]; se permite que los sujetos tengan clase V coexistente. Si no se ha realizado una biopsia dentro de los 6 meses anteriores a la selección, será necesario realizar una biopsia durante el periodo de selección, después de haber verificado todos los demás criterios de inclusión/exclusión.
  - UPCR  $\geq 1$  en la selección.
  - TFGe estimada  $>30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> según Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).
  - Sedimento urinario presente (presencia de cilindros celulares (granulares o de eritrocitos) o hematuria ( $>5$  eritrocitos por campo de gran aumento)).
4. Los sujetos deben estar en terapia de inducción con estándar de tratamiento para NL o estar dispuestos a iniciarla de acuerdo con las prácticas institucionales utilizando MPA o dosis baja de CYC además de corticosteroides. Para orientación, ver las guías publicadas como las de ([Bertsias et al 2012](#)), ([Hahn et al 2012](#)).
5. Si el sujeto está en tratamiento con agentes hipocolesteromiantes, la dosis debe ser estable por lo menos durante 7 días antes de la aleatorización.
6. Los sujetos deben ser tratados con antipalúdicos (por ejemplo, hidroxiclороquina), a menos que esté contraindicado, y la dosis debe ser estable por lo menos durante 10 días antes de la aleatorización.
7. Poder proporcionar un consentimiento informado firmado.

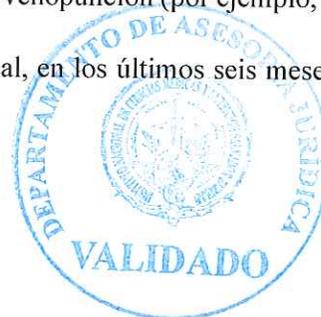
#### o **Criterios de exclusión**

Los sujetos que reúnan cualquiera de los siguientes criterios no son elegibles para participar en este estudio.

1. La insuficiencia renal grave se define por i.) ERC en estadio 4, o ii.) presencia de oliguria (definida como volumen urinario documentado  $<400$  mL/24 horas), o iii.) ERT que requiere de diálisis o trasplante.
2. Intolerancia/hipersensibilidad confirmada a MPA o corticosteroides orales, o a cualquier componente del medicamento del estudio.



3. Sujetos que han recibido cualquier otro tratamiento biológico inmunomodulador dentro de los 6 meses anteriores a la selección, excluyendo belimumab donde 3 meses son aceptables.
4. Exposición previa a secukinumab (AIN457) u otro medicamento biológico con acción en IL-17 o receptores de IL-17.
5. Sujetos que han recibido cualquier medicamento en investigación en un mes o cinco veces la vida media de reclutamiento, lo que sea más prolongado
6. Recibir más de 3000 mg de metilprednisolona en bolos i.v. (dosis acumulada) en las 12 semanas anteriores al inicio.
7. Tratamiento con un inhibidor de calcineurina sistémico (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus) en las 12 semanas anteriores al inicio
8. Uso de CYC (i.v. u oral) en el mes anterior al inicio.
9. Sujetos que requirieron diálisis en los 12 meses antes de la selección.
10. Antecedentes de trasplante renal.
11. Cualquier proceso patológico grave progresivo o no controlado concurrente, incluyendo eventos tromboembólicos graves recientes que, en opinión del investigador principal, hacen que el sujeto sea inadecuado para el estudio.
12. Enfermedades inflamatorias activas que puedan confundir la evaluación del beneficio del tratamiento con secukinumab, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino.
13. Presencia de problemas de salud significativos identificados por el investigador que a criterio del investigador impedirán que el sujeto participe en el estudio, incluyendo entre otros, lo siguiente: miocarditis, pericarditis, crisis convulsivas mal controladas, estado de confusión agudo, depresión, manifestaciones graves de LES neuropsiquiátrico (LESNP).
14. Radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) o RMN de tórax con evidencia de infecciones o procesos malignos en curso, obtenida en los 12 meses antes de la aleatorización y evaluada por un médico calificado.
15. Antecedentes de infecciones sistémicas crónicas recurrentes, infección activa por tuberculosis o infecciones sistémicas activas durante las últimas dos semanas (excepción: catarro común) antes de la aleatorización.
16. Infección confirmada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B o hepatitis C en la selección o aleatorización.
17. Antecedentes de enfermedad linfoproliferativa o cualquier neoplasia maligna o antecedentes de neoplasia maligna de cualquier órgano o sistema, tratada o no tratada en los últimos 5 años, independientemente de evidencia de recurrencia local o metástasis (excepto enfermedad cutánea de Bowen o carcinoma basocelular o queratosis actínicas que hayan sido tratadas sin evidencia de recidiva en los últimos 12 semanas, carcinoma cervicouterino *in situ* o pólipos de colon malignos no invasivos que han sido extirpados).
18. Cualquiera de los siguientes valores de laboratorio anormales en las evaluaciones de la selección reportadas por el laboratorio central:
  - Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o amilasa > 2.5xLSN
  - Hemoglobina <8g/dL
  - Neutrófilos <1.0 x 10<sup>9</sup>/L
  - Recuento de plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/L
19. Incapacidad o no estar dispuesto a someterse a repetición de la venopunción (por ejemplo, debido a una mala tolerancia o falta de acceso a las venas).
20. Antecedentes o evidencia de alcoholismo o drogadicción actual, en los últimos seis meses antes de la aleatorización.
21. Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.



22. Mujeres en edad de procrear, definidas como todas las mujeres con capacidad fisiológica de embarazarse, a menos que usen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante todo el estudio o más tiempo si lo requiere la información para prescribir local aprobada (por ejemplo, en la Unión Europea [UE], 20 semanas).

Los métodos anticonceptivos altamente eficaces incluyen:

- Abstinencia total, cuando coincide con el estilo de vida preferido y usual del sujeto. La abstinencia periódica (por ejemplo, métodos por calendario, ovulación, sintotérmicos, posovulación) y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables.
- Esterilización femenina (ooforectomía bilateral quirúrgica [con o sin histerectomía], histerectomía total u obliteración tubaria al menos seis semanas antes de tomar el tratamiento del estudio). En caso de ooforectomía sola, sólo cuando el estado reproductivo de la mujer se ha confirmado por medio de una evaluación del nivel de hormonas.
- Esterilización masculina (por lo menos 6 meses antes de la selección). La pareja varón vasectomizada deberá ser la única pareja de ese sujeto.
- Métodos anticonceptivos de barrera: Condón o capuchón oclusivo (diafragma o tapas cervicales/de seguridad). NOTA: Para el Reino Unido: con espuma/gel/película/crema espermaticida/supositorio vaginal.
- Uso de métodos anticonceptivos hormonales orales (estrógenos y progesterona), inyectables o implantables u otros métodos anticonceptivos hormonales que tengan una eficacia comparable (tasa de fracaso <1%), por ejemplo anillo vaginal hormonal o anticonceptivos hormonales transdérmicos o colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) o sistema intrauterino (SIU). En caso de usar anticonceptivos orales, las mujeres deben haber estado estables con el mismo tratamiento durante un mínimo de 3 meses antes de la aleatorización.

En el caso de que los reglamentos locales se desvíen de los métodos anticonceptivos especificados anteriormente, aplicarán los reglamentos locales que se describen en el formato de consentimiento informado (ICF).

Nota: Las mujeres se consideran posmenopáusicas e infértiles si han tenido 12 meses de amenorrea natural (espontánea) con un perfil clínico apropiado (por ejemplo, edad apropiada, antecedentes de síntomas vasomotores) o tuvieron una ooforectomía bilateral quirúrgica (con o sin histerectomía), histerectomía total u obliteración tubaria por lo menos seis semanas antes del reclutamiento. En caso de ooforectomía sola, se considera que la mujer no es fértil sólo cuando el estado reproductivo de la mujer se ha confirmado por medio de una evaluación de los niveles hormonales.

• **Tratamiento**

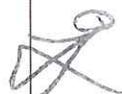
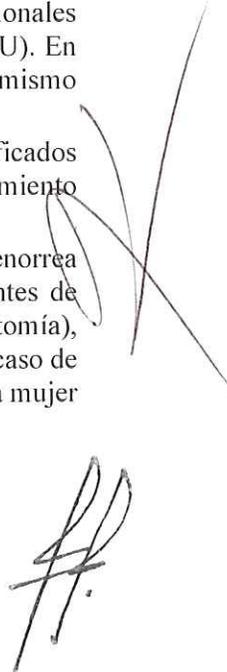
○ **Tratamiento del estudio**

▪ **Medicamentos en investigación y de control**

Novartis Global Clinical Supply (GCS) suministrará los siguientes tratamientos del estudio:

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-2 Medicamento en investigación y control**

Medicamento en investigación/control (Nombre y concentración)	Forma farmacéutica	Vía de administración	Tipo de suministro	Patrocinador (global o local)



AIN457 150 mg / 1 mL	Solución para inyección	Uso subcutáneo	Jeringas precargadas (PFS) doble ciego	Novartis Pharma AG
AIN457 0 mg / 1 mL (placebo)	Solución para inyección	Uso subcutáneo	Jeringas precargadas (PFS) doble ciego	Novartis Pharma AG

Las PFS se empaquetan en forma doble ciego y no necesitan prepararse.

Novartis suministrará a cada centro del estudio el tratamiento en investigación en empaques de apariencia idéntica. El empaque del tratamiento en investigación tiene una etiqueta de dos partes. Cada parte de esta etiqueta tiene impreso un número único de aleatorización que corresponde al placebo o al tratamiento activo.

Los tratamientos del estudio estarán etiquetados de la siguiente manera: Las PFS de secukinumab y placebo doble ciego se etiquetarán AIN457 150 mg/1 mL/Placebo.

▪ **Tratamientos del estudio adicionales**

En este estudio no se incluye ningún otro tratamiento que no sea el medicamento en investigación y el medicamento control.

▪ **Terapia estándar de tratamiento de base**

Todos los sujetos recibirán un esquema de base con SoC para el tratamiento de inducción y mantenimiento.

• **Tabla 6-2 Tratamiento de base**

Nombre del medicamento	Forma farmacéutica	Vía de administración	Disponibilidad
MMF/MPA	Comprimido	Oral	Cajas de tratamiento abierto para el paciente
CYC	Polvo para solución para infusión	Intravenoso, por vía intravenosa	Cajas de tratamiento abierto para el paciente
Corticosteroides	Comprimidos y/o solución para inyección	Uso oral y/o intravenoso	Cajas de tratamiento abierto para el paciente

Los medicamentos del tratamiento SoC de base NO serán proporcionados por Novartis GCS y deben manejarse a nivel país.

• **Tratamiento de inducción**

El tratamiento de inducción consistirá en MPA o dosis baja de CYC, en combinación con corticosteroides. La elección del tratamiento SoC de inducción, MPA o dosis baja de CYC se dejará a criterio del investigador. Para asegurar una representación equilibrada en ambos grupos de tratamiento (secukinumab o placebo), los sujetos serán estratificados en el momento de la aleatorización de acuerdo con su tratamiento SoC de inducción. Se permitirá aleatorizar en el estudio un máximo de 25% de sujetos que reciben tratamiento SoC de inducción basado en CYC (máximo de 116 sujetos en el estudio).

MPA:



La dosis objetivo durante el primer periodo de tratamiento de seis meses (periodo de inducción con MPA) es 2 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica de 1440 mg/día. Si es necesario, se permite una dosis de hasta 3 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica de 2160 mg/día, con base en el criterio del investigador. Sólo se permite reducir la dosis de MPA en caso de toxicidad, según la decisión del investigador.

**Periodo de inducción opcional**

Los sujetos que aún no estén tomando MPA al ingresar al estudio iniciarán, después de verificar su elegibilidad, una dosis de MMF de 1 g/día (dividida cada 12 horas) o una dosis equivalente de MPA con capa entérica de 720 mg/día. La dosis debe aumentarse a 2 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica en la segunda semana, y hasta 3 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica en la tercera semana cuando sea necesario. Si los sujetos presentan efectos adversos que impiden aumentar la dosis como se describe, se permite una semana adicional de ajuste de la dosis. Si en opinión del investigador, el aumento de la dosis de MMF/MPA es clínicamente inadecuado o no coincide con las guías de tratamiento locales, los sujetos pueden tomar una dosis de 1-2 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica si no se observa toxicidad.

**Dosis baja de CYC:**

El tratamiento de inducción con dosis baja de CYC consiste en 6 administraciones de 500 mg i.v. CYC cada 2 semanas. Todas las dosis de CYC i.v. se administrarán de acuerdo con las guías del centro y/o locales, incluyendo la administración de cualquier medicamento para profilaxis de posibles toxicidades.

La primera dosis de CYC i.v. se administrará en la visita inicial, después de que se hayan verificado todos los criterios de inclusión/exclusión.

**Corticosteroides:**

En la visita inicial se debe iniciar bolos i.v. de corticosteroides (metilprednisolona 500-1000 mg al día) durante un máximo de 3 dosis. A esto le seguirá la administración diaria de glucocorticoides orales a una dosis inicial de 0.3 a 0.5 mg/kg/día a disminuir progresivamente en 16 semanas a la dosis necesaria mínima para el control de la enfermedad (ver las recomendaciones en la [Tabla 6-3](#)).

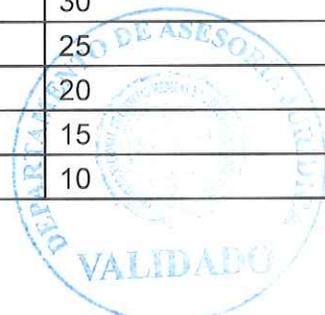
Los sujetos que no puedan recibir el tratamiento con bolos i.v. de corticosteroides deben iniciar directamente con la dosis oral de 0.3-0.5 mg/kg/día del glucocorticoide seguida de la disminución gradual que se describe anteriormente.

Los sujetos que ya hayan recibido corticosteroides en bolos i.v. hasta una dosis acumulada de 3000 mg en las 12 semanas antes del inicio, no necesitan repetir el bolo i.v. En estos sujetos que ya recibían corticosteroides en el inicio, se debe implementar un esquema de disminución progresiva de esteroides (ver la [Tabla 6-3](#)).

En todos los casos, a partir de la semana 16 en adelante, la dosis objetivo de corticosteroides orales es 5 mg al día (equivalente a prednisona).

- **Tabla 6-3 Guía para la disminución progresiva de corticosteroides (equivalente a prednisona)**

Dosis inicial	40 mg	30 mg	20 mg
Semana 2	30	25	15
Semana 4	25	20	15
Semana 6	20	15	10
Semana 8	15	10	10
Semana 12	10	10	10



Semana 16 y después mantener a 5 mg cuando sea posible * rango de dosis aceptable	5 *7.5 – 2.5	5 *7.5 – 2.5	5 *7.5 – 2.5
--	-----------------	-----------------	-----------------

- **Tratamiento de mantenimiento**

Después del periodo de inducción (6 meses para la inducción basada en MPA; 12 semanas para la inducción basada en CYC), todos los sujetos deben recibir tratamiento de mantenimiento basado en MPA.

La dosis objetivo durante el periodo de mantenimiento es de 1 a 2 g/día de MMF o de dosis equivalente de MPA con capa entérica. Se permite una reducción adicional de MMF a 0.5 g/día o de dosis equivalente de MPA con capa entérica según la decisión del investigador.

Además, todos los sujetos recibirán una dosis de corticosteroides orales de mantenimiento de acuerdo con la [Tabla 6-3](#) anterior, con una dosis objetivo de 5 mg/día equivalente de prednisona (rango de dosis aceptable 2.5-7.5 mg/día) a partir de la semana 16.

En el [Apéndice 16.4](#) se incluye un diagrama recomendado para la administración del tratamiento SoC de base desde el periodo de inducción hasta la semana 24.

- **Brazo/grupo de tratamiento**

En el inicio, todos los pacientes elegibles serán aleatorizados a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento en una relación 1:1 por medio de tecnología de respuesta interactiva (IRT):

- Grupo 1: aproximadamente 230 sujetos con NL recibirán secukinumab 300 mg s.c. (2 x 1.0 mL PFS de 150 mg) en la aleatorización (es decir, inicio).
- Grupo 2: aproximadamente 230 sujetos con NL recibirán placebo s.c. (2 x 1.0 mL PFS de 0 mg) en la aleatorización (es decir, inicio).

En la aleatorización, los sujetos se estratificarán con base en la terapia estándar de tratamiento de inducción que recibirán durante el estudio, basado en MPA o CYC, para asegurar una representación equilibrada en cada uno de los grupos de tratamiento (secukinumab o placebo).

- **Duración del tratamiento**

Los sujetos recibirán tratamiento en investigación en el inicio, semanas 1, 2 y 3, seguido de la administración cada 4 semanas comenzando la semana 4 hasta la semana 100. Los sujetos se administrarán todas las dosis de secukinumab o placebo en el centro de investigación.

- **Otros tratamientos**

- **Tratamiento concomitante**

Todos los medicamentos, procedimientos y tratamientos no farmacológicos significativos (incluyendo terapia física y transfusiones de sangre) administrados después de reclutar al sujeto en el estudio se deben registrar en la forma de reporte de casos (CRF) correspondiente.

Cada medicamento concomitante se debe evaluar individualmente contra todos los criterios de exclusión/medicamentos prohibidos. En caso de tener dudas, el investigador debe contactar al monitor médico de Novartis antes de aleatorizar al sujeto o permitir que se inicie un nuevo medicamento. Si el sujeto ya está reclutado, contacte a Novartis para determinar si el sujeto debe continuar participando en el estudio.



- **Tratamiento concomitante permitido que requiere precaución y/o acción**

A continuación se proporcionan guías para el uso de medicamentos específicos.

Los sujetos pueden continuar con el medicamento concomitante mencionado a continuación siempre y cuando estén en una dosis estable desde los siete días anteriores a la selección hasta el fin del estudio. Sin embargo, los investigadores pueden cambiar la dosis de los medicamentos concomitantes durante el estudio por motivos de seguridad con base en su juicio clínico. En cada visita, cada medicamento concomitante debe ser capturado/registrado en la eCRF en cada visita, incluyendo los cambios de dosis cuando sea adecuado.

### Antipalúdicos

Los sujetos continuarán con un medicamento antipalúdico estable de base (por ejemplo, hidroxiclороquina) además del medicamento de tratamiento estándar. Los sujetos que no hayan tomado previamente medicamento antipalúdico deben iniciar uno por lo menos 10 días antes de la aleatorización (a menos que esté contraindicado) y permanecer con una dosis estable durante todo el estudio. Consulte la [Sección 5.1](#) Criterios de inclusión.

### Medicamentos antihipertensivos

Los sujetos que ya estén tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) en la selección deben continuar con la misma dosis durante todo el estudio a menos que lo impida una toxicidad o si requieren ajuste de la dosis para control hipertensivo. No se permitirá el tratamiento combinado con un inhibidor de la ECA y un ARA. Para los sujetos que aún no reciben uno de estos agentes, se recomienda que el tratamiento con un inhibidor de ECA o ARA se inicie durante la selección (a menos que esté contraindicado) y se administre a una dosis estable durante al menos 7 días antes de la aleatorización. Estos tratamientos no se deben iniciar después del inicio del estudio.

### Medicamentos hipocolesteromiantes

El tratamiento concomitante con medicamentos hipocolesteromiantes (por ejemplo, estatinas) continuará si se prescribe antes del estudio y se registrará en la eCRF. El tratamiento con una estatina se puede iniciar durante el curso del estudio si el investigador lo considera necesario.

### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE pueden tener un impacto en la función renal y por lo tanto sólo se deben usar durante el estudio si el investigador lo considera necesario, por ejemplo, en casos como los siguientes:

- tratamiento de pleuritis y pericarditis.
- tratamiento de dolor por artritis que no responde a otras modalidades de tratamiento (por ejemplo, analgésicos)

### Prevención/Tratamiento de la osteoporosis

Los sujetos que aún no están tomando vitamina D (400 UI/día) y complementos de calcio (1200 mg/día de citrato de calcio o 1500 mg/día de carbonato de calcio) tienen permitido iniciar estos medicamentos, a criterio del investigador (ver [ACR 2001](#)).

### Otros tratamientos permitidos

- Se puede tomar dosis bajas de ácido acetilsalicílico para cardioprotección a criterio del investigador.
- Los sujetos que toman anticonceptivos orales o tratamiento de reemplazo hormonal deben continuar tomándolos.
- Cualquier profilaxis para las toxicidades inducidas por CYC, según el lugar y o las guías locales, si el paciente va a recibir una dosis baja de tratamiento de inducción basado en CYC.



Todos los demás medicamentos concomitantes que se consideren necesarios serán revisados por el investigador y las decisiones se tomarán caso por caso.

Nota: Los medicamentos concomitantes no serán suministrados por Novartis y deben ser suministrados por el centro del estudio.

#### ▪ **Medicamentos prohibidos**

Los siguientes tratamientos están prohibidos después de la selección y durante el curso del estudio debido a sus mecanismos de acción que pueden confundir los resultados del estudio. Si se administran, se debe retirar al sujeto del tratamiento del estudio:

- Inicio de tratamiento con CYC (oral o i.v.) fuera del tratamiento de inducción con dosis baja de CYC planeado en el protocolo en el caso de sujetos seleccionados para recibir inducción basada en CYC
- Inicio de tratamiento con rituximab o belimumab
- Uso de cualquier otro tratamiento inmunomodulador sistémico biológico/no biológico
- Administración de vacunas vivas

#### ▪ **Medicamento de rescate**

Medicamento de rescate se define como cualquier medicamento nuevo utilizado porque la enfermedad del sujeto no está controlada adecuadamente por el tratamiento del estudio de investigación además de la terapia estándar de tratamiento de base.

Aunque no se impedirá que ningún sujeto reciba los medicamentos de rescate necesarios por falta de beneficio o empeoramiento de la enfermedad (por ejemplo, exacerbación renal), los sujetos suspenderán el tratamiento del estudio si se les trata con medicamentos prohibidos (como se describe en la [Sección 6.2.2](#)). La elección del medicamento de rescate se basará en la evaluación del médico responsable y las guías reguladoras aplicables.

Los sujetos que suspendan el tratamiento en investigación pueden continuar asistiendo a todas las siguientes evaluaciones de las visitas programadas a menos que retiren el consentimiento informado como se describe en la [Sección 9.1.1](#) Suspensión del tratamiento del estudio. Si el tratamiento del estudio de investigación se suspende, los sujetos pueden tomar medicamento prohibido en el estudio bajo la asesoría del investigador y de acuerdo con la información para prescribir localmente aprobada.

El uso de medicamento de rescate se registrará en la página correspondiente de la eCRF.

#### ○ **Numeración de sujetos, asignación al tratamiento, aleatorización**

##### ▪ **Numeración de sujetos**

Cada sujeto es identificado en el estudio por medio de un número de sujeto (Núm. de sujeto), que es asignado cuando el sujeto es reclutado para la selección y se conserva como el identificador primario del sujeto durante toda su participación en el estudio. El Núm. de sujeto consiste en el número de centro (Núm. de centro) (asignado por Novartis al centro de investigación) con un número secuencial de sujeto como sufijo, para que cada sujeto tenga un número único en toda la base de datos. Después de firmar el formato de consentimiento informado, se asigna al sujeto el siguiente número secuencial de sujeto disponible.

##### ▪ **Asignación al tratamiento, aleatorización**

En la visita inicial, todos los sujetos elegibles serán aleatorizados por medio de tecnología de respuesta interactiva (IRT) a uno de los grupos de tratamiento. El investigador o su delegado contactará al IRT después de confirmar que el sujeto satisface todos los criterios de inclusión/exclusión. La IRT asignará un número



73

de aleatorización al sujeto, que se usará para relacionar al sujeto con un grupo de tratamiento y especificará un número único de medicamento para el primer paquete de tratamiento del estudio a ser entregado al sujeto.

Los números de aleatorización se generarán por medio del siguiente procedimiento para asegurar que la asignación al tratamiento no tiene sesgo y es desconocida para los sujetos y el personal del investigador. El proveedor del IRT producirá una lista de aleatorización de sujetos usando un sistema validado que automatiza la asignación aleatoria de números de paciente a los números de aleatorización. Estos números de aleatorización están vinculados con los diferentes grupos de tratamiento, que a su vez están vinculados con los números de medicamento. El Suministro Clínico Global de Novartis (GCS) generará o será responsable de otra lista de medicamentos usando un sistema validado que automatiza la asignación aleatoria de los números de medicamento a los paquetes que contienen el tratamiento del estudio.

La aleatorización se estratificará por el tratamiento SoC de inducción que los sujetos recibirán (basado en MPA o CYC). Un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibirán tratamiento de inducción con dosis baja de CYC (hasta 58 sujetos por grupo de tratamiento). Esto asegurará que los sujetos puedan ser tratados con terapia estándar de tratamiento de acuerdo con las guías del centro y/o locales, y una repartición equilibrada en los dos grupos de tratamiento.

Un miembro de la oficina de aleatorización revisará y aprobará el esquema de aleatorización de sujetos.

#### o **Cegamiento del tratamiento**

Éste es un estudio doble ciego con tratamiento aleatorizado.

Los sujetos, el personal del investigador, personas que realicen las evaluaciones permanecerán sin conocer la identidad del tratamiento desde el momento de la aleatorización hasta el cierre de la base de datos final, usando los siguientes métodos:

(1) Los datos de aleatorización se conservan en estricta confidencialidad hasta el momento de revelar el tratamiento, y ninguna otra persona involucrada en el estudio tendrá acceso a ellos, con las siguientes excepciones:

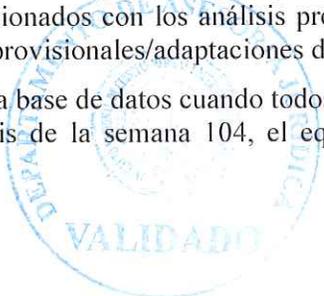
- Proveedores específicos cuya función en el estudio requiere que conozcan la asignación al tratamiento (por ejemplo, IRT)
- Suministro clínico global
- Los miembros designados del equipo de estudio de Novartis que participan en el análisis de criterios de valoración primarios
- El bioanalista y farmacocinetista

(2) La identidad de los tratamientos se ocultará por medio del uso de los tratamientos del estudio en forma de PFS, llenadas con secukinumab o placebo, que tienen empaque, etiqueta, aspecto y horario de administración idénticos.

El bioanalista y el farmacocinetista tendrán acceso a la lista de aleatorización para facilitar el análisis de las muestras PK e inmunogenicidad (es decir, para evitar el análisis innecesario de las muestras de placebo). Siempre que sea necesario o que lo solicite el equipo clínico, el farmacocinetista la información de las mediciones de PK antes del cierre de la base de datos clínica en forma cegada.

Ya que el análisis provisional se realizará en la semana 52, la base de datos se cerrará cuando todos los sujetos hayan concluido las evaluaciones de la semana 52. Los resultados resumidos pueden ser compartidos interna o externamente; sin embargo no se divulgarán los datos individuales sin ciego de los pacientes. Consulte los detalles relacionados con los análisis provisionales planeados en la [Sección 4.4](#) Objetivo y cronología de los análisis provisionales/adaptaciones de diseño y [Sección 12.7](#) Análisis provisionales.

Se hará un cierre final de la base de datos cuando todos los sujetos hayan finalizado el estudio. Después de haber realizado los análisis de la semana 104, el equipo clínico de Novartis notificará al personal de



investigación y sistema IRT y personal del centro y se dará a conocer al sujeto los grupos de tratamiento originalmente asignados.

Los resultados de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) de las muestras obtenidas durante el periodo de tratamiento se revelarán sólo después del cierre de la base de datos y se hayan realizado los análisis.

- **Aumento y modificación de la dosis**

No está permitido hacer ajustes a la dosis de tratamiento del estudio de investigación.

- **Modificaciones de la dosis**

Sólo se permite interrumpir el tratamiento del estudio si, en opinión del investigador, si se considera que se pone a un sujeto en riesgo de seguridad significativo a menos que se interrumpa la dosis temporalmente. En esos casos, el tratamiento del estudio se debe interrumpir sólo durante el tiempo que este riesgo esté presente y en curso. El tratamiento del estudio se puede reiniciar en la siguiente visita programada después de la resolución del riesgo de seguridad.

Todas las interrupciones del tratamiento del estudio se deben registrar en la eCRF correspondiente.

- **Seguimiento de toxicidades**

A los sujetos cuyo tratamiento se interrumpa o suspenda permanentemente debido a un evento adverso o valor de laboratorio anormal clínicamente significativo, se les debe dar seguimiento de acuerdo con lo que el investigador considere clínicamente indicado hasta la resolución o estabilización del evento, lo que suceda primero. Se debe consultar a los expertos clínicos apropiados, como oftalmólogos, endocrinólogos, dermatólogos, psiquiatras, etc., según se considere necesario.

- **Guías de tratamiento adicional**

- **Apego al tratamiento**

- **Apego al tratamiento del estudio**

El tratamiento del estudio se administrará en el centro del estudio hasta la semana 100. La primera administración del tratamiento del estudio será en la visita inicial/de aleatorización únicamente después de haber confirmado los criterios de elegibilidad, de haber realizado todas las evaluaciones iniciales del estudio y de haber obtenido las muestras de sangre programadas.

Se espera un apego de 100%, a menos que sea necesaria una interrupción temporal por motivos de seguridad como se describe en la (Sección 6.5.1). El apego también será evaluado por un monitor de Novartis usando la información proporcionada por el personal autorizado del centro.

Todas las dosis de tratamiento del estudio se registrarán en la página de eCRF adecuada.

- **Apego al estándar de tratamiento**

Toda la administración de SoC, como CYC o bolos de glucocorticoides como se especifica en la Sección 6.1.3 Terapia estándar de tratamiento de base, se debe hacer en el centro del estudio bajo la supervisión del personal apropiado. Las dosis administradas y las fechas se deben registrar en las páginas de la eCRF correspondientes.

Las dosis orales de MPA o corticosteroides, especificadas en la Sección 6.1.3, las tomará el paciente en casa.



75

El investigador debe fomentar el apego al tratamiento indicando al sujeto que tome el tratamiento SoC exactamente como se le prescribió y que el apego es necesario para la seguridad del sujeto y la validez del estudio. También se debe indicar al sujeto que se comunique con el investigador si por algún motivo no toma el tratamiento SoC de acuerdo con la prescripción. El investigador y/o el personal del estudio evaluarán el apego al tratamiento en cada visita revisando la información proporcionada por el sujeto. En cada visita esta información debe capturarse en el documento fuente.

▪ **Tratamiento recomendado de los eventos adversos**

El tratamiento para EA es a criterio del investigador o médico responsable. Consulte los EA relacionados con secukinumab en el manual del investigador.

El medicamento utilizado para tratar EA debe registrarse en la eCRF correspondiente.

▪ **Desciframiento del código del tratamiento asignado por urgencia**

Los desciframientos del código por urgencia sólo se deben realizar para tratar al sujeto en forma segura. Casi siempre, la suspensión del tratamiento del estudio y el conocimiento de las posibles asignaciones de tratamiento son suficientes para tratar a un sujeto del estudio que se presenta con un padecimiento de urgencia. Los códigos de tratamiento se descifran por urgencia usando la IRT. Cuando el investigador contacta el sistema para conocer el tratamiento del sujeto, debe proporcionar la información que identifica a ese sujeto y confirmar la necesidad de conocer su código de tratamiento. El investigador después recibirá los detalles sobre el tratamiento con el medicamento en investigación para el sujeto especificado y un fax o correo electrónico confirmando esta información. El sistema informará automáticamente al monitor de Novartis para el centro y al equipo del estudio que el código se ha descifrado.

Es responsabilidad del investigador asegurarse de que exista un procedimiento para permitir el acceso a IRT/las tarjetas de desciframiento del código en cualquier momento en caso de una urgencia. El investigador proporcionará:

- número de protocolo
- nombre del medicamento del estudio
- número de sujeto

Además, se debe dar al sujeto información oral y escrita sobre cómo contactar su apoyo en casos de urgencia, o cuando no esté disponible, para asegurar que el desenmascaramiento se puede realizar en cualquier momento.

El medicamento del estudio deberá suspenderse después del rompimiento del ciego de urgencia.

○ **Preparación y distribución**

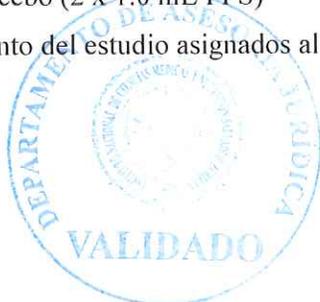
Cada centro del estudio recibirá el medicamento del estudio de investigación en los empaques que se describen como los medicamentos en investigación y de control [Sección 6.1.1](#).

La solución de secukinumab para inyección s.c. o solución de secukinumab placebo (activo o placebo, respectivamente) se proporcionará en jeringas precargadas (PFS).

Cada sujeto necesitará una caja con PFS por dosis durante todo el estudio:

- Una de secukinumab 300 mg (2 x 1.0 mL PFS de 150 mg) O
- Una de secukinumab placebo (2 x 1.0 mL PFS)

Todos los kits de tratamiento del estudio asignados al sujeto por el IRT durante el estudio se capturarán en el sistema IRT.



La primera administración del tratamiento del estudio tendrá lugar en la visita inicial/de aleatorización después de que se hayan confirmado los criterios de inclusión/exclusión y todas las evaluaciones programadas del estudio se hayan realizado, incluyendo los resultados reportados por el paciente (PRO) y la extracción de sangre.

El sujeto/cuidador capacitado administrará todas las dosis de tratamiento del estudio (secukinumab y/o placebo) en el centro del estudio después de haber finalizado las evaluaciones del estudio para las visitas.

En la visita inicial, el personal del centro enseñará a los sujetos cómo inyectarse con la PFS (las instrucciones de uso [IFU] con la información detallada sobre la autoadministración del tratamiento del estudio se deben proporcionar a cada sujeto al inicio del estudio). Después de proporcionar explicaciones/instrucciones detalladas, se preguntará a los sujetos si tienen preguntas.

Después, ellos procederán a la autoinyección. En la semana 1, se pedirá a los sujetos que consulten las instrucciones de uso (IFU) y procedan a inyectarse el tratamiento del estudio (es decir, sin una explicación/instrucción detallada sobre el manejo de la jeringa).

Un número único de medicamento está impreso en la etiqueta del medicamento del estudio. El personal del investigador identificará los kits de medicamento del estudio para entregarlos al sujeto comunicándose al IRT y obteniendo los números de medicamento. El medicamento del estudio tiene una etiqueta de 2 partes (base más etiqueta desprendible), inmediatamente antes de entregar el kit de medicamento al sujeto, el personal del centro desprenderá del empaque la parte exterior de la etiqueta y la fijará al documento fuente.

- **Manejo del tratamiento del estudio y del tratamiento adicional**

- **Manejo del tratamiento del estudio**

El tratamiento del estudio lo debe recibir una persona autorizada en el centro del estudio, se debe manejar y almacenar en forma segura y adecuada y mantener en un lugar asegurado al que sólo tenga acceso el investigador y el personal del centro autorizado. Una vez recibido, todo el tratamiento del estudio se debe almacenar de acuerdo con las instrucciones especificadas en las etiquetas y en el manual del investigador. Los suministros clínicos se deben distribuir sólo de acuerdo con el protocolo. Las quejas técnicas se deben reportar a aseguramiento de calidad de la respectiva organización de Novartis del país (CO).

Las etiquetas de los medicamentos deben estar en el idioma local y cumplir con los requisitos legales de cada país. Éstas incluirán las condiciones de almacenamiento del tratamiento, pero no la información sobre el sujeto, excepto el número de medicamento.

Las PFS (150 mg activo/ placebo) se deben almacenar en su caja externa en un refrigerador con acceso controlado/bajo llave a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F y 46°F) (No se congele) y protegidas de la luz. Deben estar controladas cuidadosamente de acuerdo con los reglamentos que rigen los productos medicinales en investigación y los reglamentos locales.

El investigador debe mantener un registro preciso del envío y distribución del tratamiento del estudio en un registro de contabilidad de medicamentos. Los monitores harán un monitoreo de la contabilidad del medicamento durante las visitas al centro o por vía remota y al final del estudio.

#### **Administración subcutánea con PFS**

La solución de tratamiento del estudio se **debe** inyectar en áreas de la piel **no afectadas**.

El sujeto aplicará las inyecciones en el sitio adecuado del cuerpo (muslos, brazos, abdomen), y cada inyección se debe dar en un sitio de inyección diferente para reducir el riesgo de reacción. Cada nueva inyección se debe aplicar por lo menos a una distancia de una pulgada del sitio de inyección anterior. Si el sujeto elige el abdomen, se debe evitar un área de 2 pulgadas alrededor de la cicatriz umbilical. El medicamento en investigación no se debe inyectar en áreas de la piel con hiperestesia, inflamadas, rojas o duras, o donde el sujeto tenga cicatrices o estrías.



Al concluir el estudio y según corresponda durante el curso del estudio, el investigador devolverá todo el tratamiento del estudio no usado, empaques, etiquetas del medicamento y una copia del registro de la contabilización del medicamento al monitor de Novartis o a la dirección de Novartis incluida en la carpeta del investigador en cada centro.

El medicamento no utilizado se debe destruir de acuerdo con los requisitos locales y después de la aprobación del equipo clínico de Novartis.

- **Manejo del tratamiento adicional**

Se debe monitorear específicamente el siguiente tratamiento que no es del estudio:

- Terapia estándar de tratamiento de base, que se describe en la [Sección 6.1.3](#)
- Tratamiento concomitante que se describen en la [Sección 6.2.1](#), por ejemplo, antipalúdicos, ECA o ARA

- **Procedimientos de consentimiento informado**

Los sujetos elegibles sólo pueden ser incluidos en el estudio después de dar su consentimiento informado (con testigos cuando lo exigen las leyes o normas) aprobado por el Consejo de Revisión Institucional (IRB)/IEC.

Si corresponde, en los casos en el que el representante del paciente da el consentimiento (si lo permiten los requisitos locales), se debe informar al sujeto sobre el estudio en la medida que sea posible dado su entendimiento. Si el paciente es capaz de hacerlo, debe indicar su aceptación firmando y fechando personalmente el documento de consentimiento informado escrito.

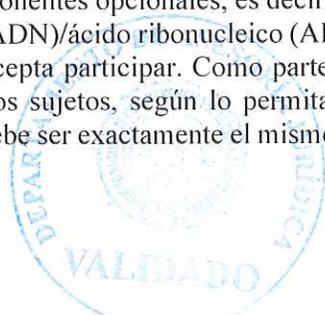
El consentimiento informado se debe obtener antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio (por ejemplo, todos los procedimientos descritos en el protocolo). El proceso para obtener el consentimiento informado se debe documentar en los documentos fuente del sujeto.

Novartis proporcionará a los investigadores en otro documento un formato de consentimiento informado propuesto que cumple con las guías de buenas prácticas clínicas y los requisitos técnicos de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH GCP) para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos y los requisitos reglamentarios y se considera adecuado para este estudio. Todos los cambios al formato de consentimiento propuesto sugeridos por el investigador deben ser aceptados por Novartis antes de presentarlos al IRB/IEC.

La información sobre los efectos secundarios comunes ya conocidos acerca del medicamento en investigación se puede encontrar en el manual del investigador (IB). Esta información se incluirá en el consentimiento informado del sujeto y se deberá analizar con el sujeto durante el estudio en el momento oportuno. Toda nueva información con respecto al perfil de seguridad del medicamento en investigación que sea identificada entre las actualizaciones del IB se comunicará según corresponda, por ejemplo, por medio de una notificación del investigador o un hallazgo de seguridad. La nueva información puede requerir actualizar el consentimiento informado y después debe analizarse con el sujeto.

Las mujeres en edad de procrear deben estar informadas de que tomar el tratamiento del estudio puede implicar riesgos desconocidos para el feto si el embarazo se presentara durante el estudio y deben aceptar que para participar en el estudio deben apegarse a los requisitos anticonceptivos.

El estudio incluye dos componentes opcionales, es decir, un componente biomarcador y un componente de ácido desoxirribonucleico (ADN)/ácido ribonucleico (ARN)/farmacogenética. Cada uno requiere una firma independiente si el sujeto acepta participar. Como parte de este protocolo se requiere que el investigador presente estas opciones a los sujetos, según lo permitan las normas de gobierno local. El proceso para obtener el consentimiento debe ser exactamente el mismo que se describe para el consentimiento informado principal.



Negarse a participar en estas evaluaciones opcionales (ADN/ARN) no afectará de ninguna forma la posibilidad del paciente para participar en el estudio de investigación principal.

Se debe proporcionar a Novartis/patrocinador una copia de la versión aprobada de todas las formas de consentimiento después de la aprobación del IRB/IEC.

A los sujetos se les puede pedir que contesten un cuestionario opcional para proporcionar retroalimentación sobre su experiencia en el estudio clínico

- **Programa de visitas y evaluaciones**

El programa de evaluaciones (Tabla 8-1) enumera todas las evaluaciones y cuándo se deben realizar. Todos los datos obtenidos de estas evaluaciones deben estar respaldados en la documentación fuente del sujeto.

Los sujetos deben ser examinados en todas las visitas/evaluaciones como se indica en el programa de evaluación (Tabla 8-1) o lo más cercano posible al día/hora asignada. Las visitas omitidas o reprogramadas no deben causar la suspensión automática del tratamiento del estudio en investigación o del estudio. El manejo de los sujetos que suspenden el tratamiento o el estudio prematuramente se describe en la Sección 9.1 Suspensión.

*[A large diagonal line is drawn across the page, likely indicating a signature line or a redaction.]*



79

SIN TEXTO





Periodo	Selección	Inducción con MPA (opcional) <sup>1</sup>	Tratamiento año 1																																																			
			Tratamiento Inicial	Día 2	Día 3	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 10	Semana 12	Semana 16	Semana 20	Semana 24	Semana 28	Semana 32	Semana 36	Semana 40	Semana 44	Semana 48	Semana 52																															
Nombre de la visita	Selección	20	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300																															
Número de la visita <sup>1</sup>	1	-28 a -1	1	2	3	8	15	22	29	43	57	71	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365																															
FACT-Fatiga	-12 <sup>1</sup> a -1																																																					
SF36 <sup>11</sup>																																																						
Lupus QoI																																																						
Medicamentos previos/ concomitantes																																																						
Eventos adversos <sup>12</sup>																																																						
Eventos adversos <sup>13</sup>																																																						
Muestra sanguínea PK <sup>14</sup>																																																						
Anticuerpos antiHematoagregación <sup>15</sup>																																																						
Muestra sérica para biomarcadores opcionales																																																						

X Evaluación a registrar en la base de datos clínicos o recibir electrónicamente de un proveedor

- 1 Estructura de las visitas dada sólo para fines de programación interna
- 2 El periodo de selección será de hasta 42 días dependiendo de la necesidad de inducción con MPA. La duración del periodo de selección se debe mantener al mínimo.
- 3 Para los sujetos que aún no reciben MPA en la selección, es necesario un periodo de inducción
- 4 Estas evaluaciones sólo son documentación fuente y no se registrarán en la eCRF. Sin embargo, los datos sobre los criterios de inclusión/exclusión que no se cumplen se capturan en la eCRF de Inclusión/Exclusión
- 5 Incluidos en la historia clínica y registrados en la eCRF en la página correspondiente.
- 6 PPD/QuantiferON®
- 7 No requerido si la radiografía de tórax se había tomado en las últimas 12 semanas y no muestra anomalías clínicamente significativas
- 8 Pruebas de hepatitis B y/o C y/o serología de VIH realizadas durante el periodo de selección sólo si las requiere la práctica médica o reguladores locales antes de iniciar el tratamiento. Estas evaluaciones sólo se documentarán como registros fuente y no se registrarán en la eCRF
- 9 Estas evaluaciones sólo son documentación fuente y no se registrarán en la eCRF. Sin embargo, los datos sobre los criterios de inclusión/exclusión que no se cumplen se capturan en la eCRF de Inclusión/Exclusión Después de la visita inicial, el investigador debe hacer una breve exploración física enfocándose en las áreas clínicas de interés<sup>10</sup> Índice de masa corporal (IMC) a ser calculada automáticamente por Novartis
- 11 realizado localmente
- 12 Para ingresar el estudio, los sujetos deben tener una biopsia que demuestre glomerulonefritis activa clase III o IV de la OMS o ISN/RPS



[excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)]; se permite que los sujetos tengan Clase V coexistente. La biopsia renal se debe realizar durante los 6 meses antes de la selección. De lo contrario, se debe realizar una nueva biopsia renal durante la selección, una vez que se hayan confirmado todos los demás criterios de elegibilidad. Cualquier biopsia posterior (por ejemplo, en caso de exacerbación de la enfermedad) puede realizarse cuando el investigador lo considere apropiado.

<sup>13</sup> Las muestras para el perfil de lípidos se debe obtener después de ayunar durante la noche (10 horas o más)

<sup>14</sup> Los anticuerpos anti-dsDNA también se determinarán en las visitas del estudio como parte de las evaluaciones SLEDAI-2000

<sup>15</sup> Incluyendo la determinación central de UPCR y el cálculo de UACR

<sup>16</sup> El centro debe asegurar que el recipiente de orina se entregue en la visita previa al centro

<sup>17</sup> Se obtendrá muestra de orina de la primera micción de la mañana para 1) determinación local de sedimento urinario y evaluación de seguridad estándar y 2) determinación central de UPCR. Los recipientes para la recolección de orina se entregarán en la visita anterior.

<sup>18</sup> Se realizarán pruebas de embarazo a las mujeres en edad de procrear; prueba de embarazo en suero en la selección y prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos de valoración

<sup>19</sup> Se realiza SF-36 v2 (PCS y MCS), el respondedor SF-36-PCS será evaluado

<sup>20</sup> Deben reportarse los EAEAS manifestados después de que el paciente haya proporcionado el consentimiento informado.

<sup>21</sup> antes de la dosis

<sup>22</sup> tomado de la muestra de la orina de la mañana

<sup>23</sup> El tratamiento SoC de base se administrará durante todo el periodo de tratamiento todos los días para MPA y corticosteroides, inducción con ciclofosfamida cada 2 semanas durante 3 meses

<sup>24</sup> sólo para la administración de corticosteroides i.v. en el centro

<sup>25</sup> sólo para la administración de ciclofosfamida i.v. en el centro

<sup>26</sup> La visita planeada de fin de tratamiento (EOT) se realizará en la semana 104 Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio prematuramente por cualquier motivo distinto al retiro del consentimiento informado antes de la semana 104, no se considerará que suspendieron el estudio. Consulte las instrucciones detalladas en la [Sección 9.1](#) Suspensión.





- <sup>10</sup> Índice de masa corporal (IMC) a ser calculada automáticamente por Novartis
- <sup>11</sup> realizado localmente
- <sup>13</sup> Las muestras para el perfil de lípidos se debe obtener después de ayunar durante la noche (10 horas o más)
- <sup>14</sup> Los anticuerpos anti-dsDNA también se determinarán en las visitas del estudio como parte de las evaluaciones SLEDAI-2000
- <sup>15</sup> Incluyendo la determinación central de UPCR y el cálculo de UACR
- <sup>16</sup> El centro debe asegurar que el recipiente de orina se entregue en la visita previa al centro
- <sup>17</sup> Se obtendrá muestra de orina de la primera micción de la mañana para 1) determinación local de sedimento urinario y evaluación de seguridad estándar y 2) determinación central de UPCR. Los recipientes para la recoger orina se entregarán en la visita anterior

- <sup>21</sup> antes de la dosis
- <sup>22</sup> tomado de la muestra de la orina de la mañana
- <sup>23</sup> El tratamiento SoC de base se administrará durante todo el periodo de tratamiento todos los días para MPA y corticosteroides, inducción con ciclofosfamida cada 2 semanas durante 3 meses
- <sup>26</sup> La visita planeada de fin de tratamiento (EOT) se realizará en la semana 104. Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio prematuramente por cualquier motivo distinto al retiro del consentimiento informado antes de la semana 104, no se considerará que suspendieron el estudio. Consulte las instrucciones detalladas en la [Sección 9.1](#) Suspensión



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Large handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

SIN TEXTO

## ○ Selección

Se usará un periodo de selección de hasta 6 semanas para evaluar la elegibilidad del sujeto (-42 a -29). Esta duración flexible dará tiempo suficiente para evaluar la elegibilidad del sujeto, incluyendo la evaluación de la biopsia renal.

Una vez que se confirma la elegibilidad, los sujetos seleccionados para recibir tratamiento SoC de inducción basado en MPA y aún no estén tomando este tratamiento de base, iniciarán MPA (MMF o MPA sódico con capa entérica) durante el periodo de inducción (-28 a -1). Estos sujetos iniciarán con una dosis de MMF de 1 g/día (dividida cada 12 horas)/dosis equivalente de MPA con capa entérica. Las dosis deben aumentarse a 2 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica en la segunda semana y hasta 3 g/día de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica en la tercera semana, si lo permite la tolerabilidad. Si los sujetos presentan efectos adversos que impiden aumentar la dosis como se describe, se permite una semana adicional de ajuste de la dosis. Si en opinión del investigador, el aumento de la dosis de MMF es clínicamente inadecuado o no coincide con las guías de tratamiento locales, los sujetos pueden tomar una dosis de 1.5-2 g/día de MMF/dosis equivalente de MPA con capa entérica si no se observa toxicidad.

Todos los sujetos evaluados para elegibilidad en las visitas de selección no deben ser fallas de selección con base en un medicamento que requiere lavado, a menos que el sujeto no pueda finalizar el lavado en un plazo de tiempo adecuado antes de la aleatorización.

No se sustituirá a los sujetos que se retiren prematuramente del tratamiento del estudio.

En caso de que una evaluación de seguridad de laboratorio en la selección y/o inicio, esté fuera del intervalo especificado en los criterios de exclusión, la evaluación podrá repetirse una vez antes de la aleatorización. Si el valor de la repetición permanece fuera de los intervalos especificados, el sujeto debe ser excluido del estudio.

## ▪ Información a recopilar sobre los pacientes no seleccionados

Los sujetos que firmen un consentimiento informado y posteriormente se encuentre que no son elegibles antes de la aleatorización, se considerarán fallas de selección. El motivo de falla de selección se debe registrar en la eCRF correspondiente. También deben llenarse las páginas de fecha de visita de selección, la información demográfica, consentimiento informado, inclusión/exclusión, repetición del proceso de selección (para los sujetos revalorados) en el caso de los sujetos que no pasaron la selección. Ningún otro dato se registrará en la base de datos clínicos para los sujetos que no pasen la selección, a menos que el sujeto presente un evento adverso serio durante la fase de selección (ver los detalles de reporte en la [Sección 10.1.3](#)).

El investigador dará seguimiento a los EA que no sean EAS y los registrará sólo en los datos fuente.

Si el sujeto no puede ser aleatorizado, se debe notificar al IRT antes de 2 días que el paciente no fue aleatorizado.

Los sujetos que sean aleatorizados y no inicien el tratamiento, por ejemplo, los sujetos aleatorizados por error, se considerará retirados prematuramente. El motivo de la suspensión prematura se debe registrar en la eCRF correspondiente. Si el consentimiento se retiró durante el periodo de selección antes de que el sujeto fuera aleatorizado, se debe llenar la eCRF correspondiente.

## ▪ Repetición del proceso de selección

Se permite volver a examinar un sujeto una vez si no pasa la evaluación inicial; sin embargo, cada caso debe discutirse y acordarse con el patrocinador caso por caso.

Si un sujeto repite la selección para el estudio, éste debe firmar una nueva ICF y se le dará un nuevo número de sujeto antes de que se realice cualquier evaluación de selección con un nuevo número de sujeto. Para



todos los pacientes que repiten la selección, el investigador/personal calificado del centro registrará si el sujeto repitió las evaluaciones de selección en la eCRF de repetición de selección y el número de selección original emitido para el sujeto antes del número de selección actual. La fecha de firma del nuevo consentimiento informado se debe registrar en la eCRF de consentimiento informado correspondiente al nuevo número de sujeto.

Para repetir el proceso de selección, todas las evaluaciones de selección deben realizarse por protocolo, excepto las pruebas de tuberculosis (TB) (si corresponde). Si la fecha de las pruebas de TB es menor a 12 semanas de la fecha de inicio proyectada, entonces no es necesario repetir las pruebas de TB; sin embargo, el laboratorio central debe repetir la prueba cutánea de PPD o la prueba QuantiFERON TB-Gold.

Los sujetos mal aleatorizados no pueden repetir la selección.

○ **Características demográficas/otras características iniciales de los sujetos**

Los reglamentos específicos del país se deben considerar para la recopilación de características demográficas e iniciales de acuerdo con la eCRF.

▪ **Características demográficas**

Los datos demográficos a obtener de todos los sujetos y a registrar en la eCRF incluyen:

- edad,
- sexo,
- raza y origen étnico
- fuente de referencia

▪ **Historia clínica/diagnóstico de LES/NL**

La siguiente información se debe obtener y registrar en la eCRF correspondiente:

- la fecha del primer diagnóstico de LES y/o NL
- Antecedentes heredofamiliares de LES/NL

▪ **Medicamentos y tratamiento previos para LES/NL**

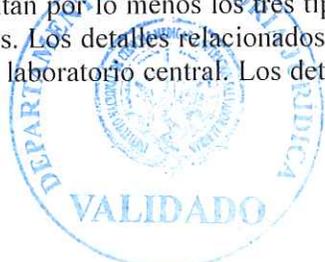
Todos los tratamientos para LES/NL desde el diagnóstico inicial (determinado por medio de expedientes de historia clínica o entrevista del sujeto) antes del ingreso al estudio se recopilarán y registrarán en la eCRF, junto con la duración del tratamiento previo, la respuesta al tratamiento y el motivo para suspenderlo.

▪ **Biopsia renal**

Un criterio importante que debe cumplir un sujeto a ser aleatorizado en el estudio es una biopsia renal que muestre glomerulonefritis activa clase III de la OMS o ISN/RPS o NL clase III o IV [excluyendo III (C), IV-S (C) y IV-G (C)], con o sin características clase V coexistentes. La biopsia debe haberse realizado en los 6 meses anteriores a la selección, o durante el periodo de selección si no está disponible.

El reporte del patólogo local confirmando NL clase III o IV con lesiones activas se debe conservar como documento fuente en el centro. Además, se debe usar para completar la página de eCRF de reporte de biopsia renal.

Aunque la clasificación de la NL del sujeto para la aleatorización se basará en el reporte del patólogo local, se realizará una lectura central de las imágenes electrónicas de los cortes de la biopsia local para confirmar la clasificación. Para este fin, se obtendrán los cortes utilizados por el patólogo local para determinar la clasificación, que representan por lo menos los tres tipos de tinción más importantes (H&E, PAS, tinción de plata) para digitalizarlos. Los detalles relacionados con los cortes de la biopsia del laboratorio local se incluirán en el manual del laboratorio central. Los detalles relacionados con la lectura central del proceso



de imágenes electrónicas, las responsabilidades y membresía se describen en un documento separado de lectura central de biopsias. Una vez digitalizadas, todos los cortes se devolverán al centro.

▪ **Terapia estándar de tratamiento de inducción**

Antes de la aleatorización, durante el periodo de selección, el investigador debe definir el tratamiento SoC de inducción que recibirá el sujeto, basado en MPA o CYC. (ver la [Sección 6.1.3](#) Terapia estándar de tratamiento de base).

Esto asegurará que los sujetos puedan ser tratados con terapia estándar de tratamiento de acuerdo con las guías del centro y/o locales, y una repartición equilibrada en los dos grupos de tratamiento (secukinumab y placebo).

La meta será tener un máximo de 25% de los sujetos aleatorizados recibiendo tratamiento de inducción basado en CYC.

La elección del tratamiento SoC de inducción debe reportarse en la eCRF y confirmarse en el momento de la aleatorización en el sistema IRT.

▪ **Antecedentes de tabaquismo**

Se registrará el uso actual y/o previo de tabaco, así como el número estimado de años-cajetilla con base en el consumo aproximado por año.

▪ **Historia clínica cardiovascular**

La historia clínica cardiovascular solicitada por el protocolo se registrará en la página de eCRF correspondiente.

▪ **Historia clínica relevante/ cuadro clínico actual**

La historia clínica relevante y padecimientos actuales no relacionados con el medicamento del estudio, y que estaban presentes antes de firmar el consentimiento informado, se deben registrar en la eCRF de historia clínica. Esto incluye esterilización quirúrgica en las mujeres, si corresponde.

Siempre que sea posible, se deben registrar los diagnósticos y no los síntomas.

Los investigadores tendrán la precaución de registrar los hallazgos anormales de las pruebas en la eCRF de historia clínica siempre que a su criterio, la anomalía de la prueba haya ocurrido antes de la firma del consentimiento informado.

Las hallazgos significativos que se observen después de que el sujeto haya firmado la ICF y que cumplen la definición de un EA se deben registrar en la eCRF de EA.

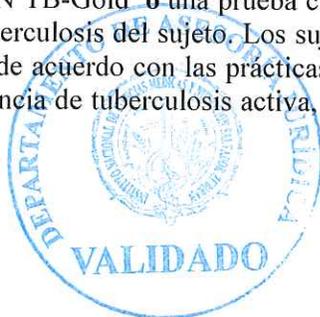
▪ **Medicamentos previos y concomitantes**

Los medicamentos concomitantes y los medicamentos previos tomados durante los 6 meses anteriores al reclutamiento por motivos que no sean LES/NL se capturarán en la visita de selección, y se actualizarán según sea necesario en la eCRF correspondiente.

Todo medicamento nuevo tomado durante el curso del estudio se debe registrar en la eCRF correspondiente.

▪ **Determinación del estado de tuberculosis**

Se debe realizar **ya sea** una prueba QuantiFERON TB-Gold o una prueba cutánea de PPD en la visita de selección para la determinación del estado de tuberculosis del sujeto. Los sujetos con una prueba positiva pueden participar en el estudio si otras pruebas (de acuerdo con las prácticas/guías locales) establecen en forma concluyente que el paciente no tiene evidencia de tuberculosis activa, o si se establece la presencia



de tuberculosis activa entonces se debe haber iniciado el tratamiento de acuerdo con las guías locales del país.

- **Prueba QuantiFERON TB-Gold**

En la visita de selección se debe hacer una prueba QuantiFERON TB-Gold y los requisitos se deberán conocer antes de la aleatorización para determinar si el sujeto es elegible para el estudio. La prueba se usará para detectar si hay infección por tuberculosis latente en la población de sujetos.

La prueba será analizada por el laboratorio central. Los detalles sobre la obtención, procesamiento y envío de las muestras y el reporte de resultados por el laboratorio central se proporcionan en el manual del laboratorio.

- **Prueba cutánea de PPD**

Se debe realizar una prueba cutánea de PPD en la visita de selección y se debe leer antes de la aleatorización para determinar si el sujeto es elegible para el estudio. La dosis de la prueba es bioequivalente a 5 unidades de tuberculina del PPD estándar por inyección intradérmica normalmente en la cara volar del antebrazo. El sitio se limpia y después se inyecta el extracto del PPD en la capa más superficial bajo la piel. Si se administra correctamente, la inyección debe causar una pequeña ampulla de alrededor de 5 mm, que se resuelve en 10 a 15 minutos.

Ya que la reacción (induración) tomará de 48 a 72 horas en desarrollarse, los sujetos deben regresar al centro del investigador dentro de ese periodo de tiempo para una evaluación del sitio de inyección. Esto determinará si el sujeto ha tenido una reacción significativa a la prueba de PPD. Una reacción se mide en milímetros de induración (hinchazón dura) en el sitio. Una induración cutánea por PPD  $\geq 5$  mm (o de acuerdo con las prácticas/guías locales) se interpreta como resultado positivo.

- **Detección del virus de hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**

Las pruebas de detección de hepatitis y VIH son opcionales, con base en el juicio del investigador o si lo exigen los reglamentos locales. Si se realizan pruebas de hepatitis, incluirán antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra el VHC. Si se realizan pruebas de VIH, los resultados positivos se confirmarán mediante una segunda técnica disponible en el respectivo laboratorio local, por ejemplo, *Western blot*.

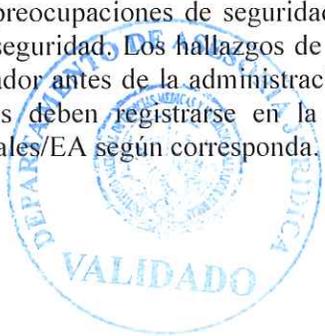
- **Electrocardiograma (ECG)**

En este estudio se usarán ECG locales. Los ECG se deben registrar después de 10 minutos en reposo en posición supina para asegurar un valor inicial estable. Se obtiene un sólo ECG de 12 derivaciones. La fórmula de corrección del intervalo QT de Fridericia (QTcF) se debe usar para tomar decisiones clínicas. Se deben reunir los ECG originales (en papel no térmico o una copia certificada en papel no térmico), firmados correctamente y archivar en el centro del estudio.

Cada trazo del ECG se debe etiquetar con el número de estudio, iniciales del sujeto, número de sujeto, fecha y hora y archivar en los documentos fuente del centro del estudio. Todos los detalles de identificación deben estar eliminados, por ejemplo, oscureciendo las iniciales del sujeto, la fecha de nacimiento.

Las anomalías clínicamente relevantes en el ECG inicial se deben registrar en la sección correspondiente de las eCRF capturando la historia clínica/ enfermedades actuales.

En el caso de ECG con preocupaciones de seguridad del sujeto, se deben realizar otros dos ECG para confirmar el hallazgo de seguridad. Los hallazgos de ECG clínicamente significativos en el inicio deben discutirse con el patrocinador antes de la administración del tratamiento en investigación. Las anomalías clínicamente significativas deben registrarse en la sección correspondiente de la eCRF de historia clínica/enfermedades actuales/EA según corresponda.



○ **Eficacia**

Las determinaciones de la eficacia clínica relacionadas con los objetivos primarios y secundarios se describen en las subsecciones siguientes.

▪ **Respuesta renal completa (RRC)**

La RRC se usará para determinar la eficacia. RRC es un criterio de valoración compuesto definido como:

- TFGe dentro del rango normal o no menos de 85% del valor inicial

y

- UPCR de 24 horas  $\leq 0.5$  mg/mg

Además, la definición del estimando para el criterio de valoración primario se especifica en la [Sección 12.4.1](#).

• **Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)**

La tasa de filtración glomerular se estimará con la ecuación de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ([Martínez-Martínez et al 2013](#)) (ver el apéndice [Sección 16.3](#)) con base en el sexo, edad (años) y creatinina sérica (mg/dL) del paciente.

Los valores de creatinina sérica del laboratorio central se usarán para el análisis de datos de función renal.

• **Relación proteína/creatinina en orina (UPCR)**

La relación de proteína/creatinina en orina (UPCR), expresada en mg/mg, la determinará un laboratorio central dividiendo la concentración de proteínas entre la concentración de creatinina en la orina recolectada.

Dependiendo del objetivo a evaluar, la UPCR se determinará utilizando uno de los siguientes dos tipos de recolección de orina, recolección de orina en 24 horas o muestra de la primera orina de la mañana, como se indica en la [Sección 2, Tabla 2-1](#) Objetivos y criterios de valoración relacionados.

Tanto la recolección de orina de 24 horas y la muestra de la primera orina de la mañana se obtendrán en la casa del sujeto.

▪ **Respuesta renal parcial (RRP)**

RRP es un criterio de valoración compuesto definido como:

- TFGe dentro del rango normal o no menos de 85% del valor inicial

y

- reducción  $\geq 50$  % en la UPCR de 24 horas a nivel subnefrótico en comparación con el inicio

▪ **Dosis diaria promedio de corticosteroides**

La dosis diaria promedio de corticosteroides orales se usará para demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52.

▪ **Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica – Fatiga (FACIT-Fatigue®)**

FACIT-Fatigue® es un cuestionario de 13 incisos ([Cella 1993](#)), ([Yellen 1997](#)) que evalúa la fatiga reportada por el paciente y su impacto en las actividades diarias y función durante la última semana. En este estudio el objetivo del cuestionario FACIT-Fatigue® es evaluar el efecto de la fatiga en los sujetos con NL.



El nivel de fatiga se determina en una escala Likert de 5 puntos (0 = nada, 1 = un poco, 2 = algo, 3 = bastante, 4 = mucho).

En este estudio el objetivo de FACIT-Fatigue© es demostrar la superioridad de secukinumab en comparación con placebo en el cambio promedio de la puntuación.

▪ **Forma abreviada de la Encuesta de Salud (SF-36)**

La encuesta de resultados médicos, forma abreviada (SF-36), versión 2 (forma aguda) es una encuesta que evalúa el estado de salud individual del sujeto, y también monitorea y compara la carga de la enfermedad del sujeto. Esto se ha usado ampliamente para evaluar el impacto físico, psicológico y social de enfermedades crónicas como NL ([Holloway et al 2014](#)).

Consta de ocho subescalas que se pueden evaluar individualmente: funcionamiento físico, función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, función emocional y salud mental ([Ware 1993](#)). También se pueden calcular dos puntuaciones globales resumidas, el resumen de componentes físicos (PCS) y el resumen de componentes mentales (MCS) ([Ware et al 1994](#)). En este estudio, se evaluará la respuesta SF-36-PCS (mejoría  $\geq 2.5$  puntos, ([Lubeck 2004](#))). La encuesta SF-36 ha comprobado ser útil en el monitoreo de poblaciones generales y específicas, comparando la carga relativa de las diferentes enfermedades, diferenciando los beneficios de salud producidos por los diferentes tratamientos y en la selección de sujetos individuales. El objetivo de SF-36 en este estudio es evaluar la HRQoL de los sujetos con NL activa. Dada la naturaleza aguda de esta enfermedad, en este estudio se usará la versión 2 con un periodo de revisión de una semana.

▪ **Calidad de vida en lupus (LupusQoL)**

LupusQoL es un cuestionario específico de la enfermedad, de 34 incisos, que contesta el paciente, diseñado para medir la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de sujetos con LES en 8 dominios (es decir, salud física (8 incisos), salud emocional (6 incisos), imagen corporal (5 incisos), dolor (3 incisos), planeación (3 incisos), fatiga (4 incisos), relaciones íntimas (2 incisos) y carga para los demás (3 incisos)). Las respuestas se basan en una escala Likert de 5 puntos donde 0 (todo el tiempo) a 4 (nunca) ([Yazdany 2011](#)), ([RWS Life](#)).

Cada dominio de LupusQoL, se evalúa por separado.

▪ **Sedimento urinario**

El sedimento urinario se determinará en el sitio en cada visita utilizando una muestra de la orina de la mañana.

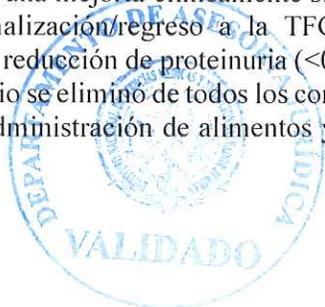
Se determinará la presencia de eritrocitos, leucocitos, células epiteliales y cilindros celulares mediante evaluación microscópica y se registrará en la eCRF correspondiente.

Sedimento urinario presente definido como la presencia de cilindros celulares que son cilindros granulares o eritrocitos o hematuria ( $>5$  eritrocitos por campo de gran aumento).

▪ **Idoneidad de las evaluaciones de eficacia**

El criterio de valoración primario propuesto está de acuerdo con las guías CHMP, que recomiendan que los estudios realizados en pacientes con NL deben intentar controlar la actividad renal y el resultado primario debe enfocarse en criterios de valoración específicos como inducción de RRC.

La RRC se demuestra como una mejoría clínicamente significativa de la función renal determinada por la mejoría de la TFGe (normalización/regreso a la TFGe inicial), y una reducción en la lesión renal determinada por medio de la reducción de proteinuria ( $<0.5$  mg/mg en 24 horas) y la ausencia de sedimento urinario. El sedimento urinario se eliminó de todos los componentes del criterio de valoración primario RRC después de consultar a la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) y a la agencia europea de



*[Handwritten mark]*

medicamentos (EMA), debido a la dificultad de estandarizar los métodos de evaluación del sedimento urinario en un estudio multicéntrico, y porque la selección de la población adecuada (NL clase III o IV activa) está asegurada por biopsias renales realizadas en los 6 meses posteriores al reclutamiento.

Los criterios de valoración secundarios propuestos, como RRP o índices de laboratorio de la actividad de nefropatías como la proteinuria, cumplen con las guías CHMP.

Además, tanto la RRC como la RRP se han usado previamente en estudios clínicos en NL, como una determinación de la actividad renal.

Ya que la fatiga crónica y la carga de la enfermedad del sujeto pueden interferir con las actividades diarias y la calidad de vida, se usarán herramientas adicionales de medición de resultados reportados por el paciente (PRO) de funcionamiento físico y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) para evaluar la percepción del sujeto acerca del impacto de la enfermedad y el tratamiento en la vida diaria. Aunque FACIT-Fatigue y SF36 PCS no son específicos de la enfermedad, se han usado ampliamente para evaluar el impacto físico, psicológico y social de las enfermedades crónicas, incluyendo LES. El instrumento de calidad de vida específico de lupus LupusQoL se usará para evaluar aún más el impacto de la enfermedad durante el estudio.

### ○ **Seguridad**

Todas las extracciones de sangre y las evaluaciones de seguridad se deben hacer antes de administrar el tratamiento del estudio. Las evaluaciones adecuadas de seguridad (por ejemplo, evaluación de EA y EAS) se deben repetir después de administrar la dosis.

- Exploración física
- Signos vitales
- Talla y peso
- Evaluaciones de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, perfil de coagulación, análisis general de orina)
- Evaluación de EA/EAS
- Tolerabilidad local (reacciones en el sitio de inyección)
- Embarazo y evaluaciones de fertilidad
- Tolerabilidad de secukinumab
- Inmunogenicidad

### ▪ **Exploración física**

En los puntos de valoración indicados en la [Tabla 8-1](#) se realizará una exploración física, incluyendo aspecto general, piel, cuello, ojos, oídos, nariz, garganta, pulmones, corazón, abdomen, espalda, ganglios linfáticos, extremidades y sistemas vascular y neurológico.

Si es necesario, con base en la historia clínica y/o síntomas, se realizarán exámenes adicionales a criterio del investigador.

Siempre que sea posible, las evaluaciones de una persona individual las debe realizar el mismo miembro del personal del centro del estudio durante todo el estudio.

La información de todas las exploraciones físicas se debe incluir en la documentación fuente en el centro del estudio. Los hallazgos significativos que estén presentes antes de iniciar el tratamiento del estudio deben incluirse en la CRF de historia clínica. Los hallazgos significativos observados después de la firma del consentimiento informado, que cumplan con la definición de un evento adverso deben registrarse en la eCRF de eventos adversos.



## ▪ **Signos vitales**

Los signos vitales (incluyendo presión arterial y pulso) se evaluarán en cada visita programada como se indica en la [Tabla 8-1](#). Siempre que sea posible, las evaluaciones las debe realizar el mismo miembro del personal del centro durante todo el estudio.

Después de que el sujeto ha estado sentado durante cinco minutos, con la espalda apoyada y ambos pies en el piso, se tomará la presión arterial sistólica y diastólica dos veces (determinaciones separadas por 1 a 2 minutos) usando un dispositivo validado con un manguito del tamaño adecuado. En caso de que el tamaño del manguito no sea suficientemente grande para la circunferencia del brazo del paciente, se puede usar un esfigmomanómetro con un manguito del tamaño adecuado. Las determinaciones se registrarán en la documentación fuente y el promedio de las dos determinaciones se registrará en la eCRF de signos vitales.

En este protocolo no se define una acción específica para responder a los valores anormales de signos vitales, ya que el investigador decidirá si es necesario tomar medidas específicas para responder a los valores anormales, tomando en cuenta el estado general del sujeto.

## ▪ **Talla y peso**

La talla y el peso corporal se medirán como se indica en la [Tabla 8-1](#).

La talla se medirá en centímetros (cm) y peso corporal (al 0.1 kilogramo [kg] más cercano en ropa interior, pero sin zapatos). De ser posible, las evaluaciones de peso corporal deben ser realizadas por el mismo miembro del personal del centro del estudio y usando la misma báscula durante todo el estudio.

## ▪ **Evaluaciones de laboratorio**

Se usará un laboratorio central para los análisis de todas las muestras enumeradas a continuación, excepto que se indique lo contrario. Los detalles sobre la obtención y envío de las muestras y el reporte de resultados por el laboratorio central se proporcionan a los investigadores en el manual del laboratorio. Consulte el manual del laboratorio para identificar los rangos de valores referencia de laboratorio y el esquema para notificar valores fuera de rango al personal del centro y Novartis.

Para la identificación de valores clínicamente notables, ver la [Sección 16.10](#). Se debe dar seguimiento a todos los sujetos con valores anormales en las pruebas de laboratorio hasta que los valores regresen a rangos normales o hasta identificar una razón válida que no sea un EA relacionado con el tratamiento.

Las extracciones de sangre y las evaluaciones de seguridad se deben realizar antes de la administración del tratamiento del estudio y se deben tomar como se indica en la [Tabla 8-1](#).

## • **Biometría hemática**

Se determinará hemoglobina, hematocrito, cuenta de eritrocitos, recuento de leucocitos con diferencial (neutrófilos incluyendo bandas, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos) y recuento de plaquetas.

### ○ **Velocidad de sedimentación globular (ESR)**

La prueba de ESR se realizará utilizando el kit de suministros de ESR proporcionado por el laboratorio central. Se proporcionará un manual de laboratorio con información detallada sobre la obtención y manejo y de muestras. Los resultados de ESR se reportarán en la página de eCRF correspondiente.

## • **Química sanguínea**

La química sanguínea incluirá urea, creatinina, hemoglobina A1c (HbA1c), bilirrubina total (BT), AST (transaminasa glutámico oxalacética sérica [SGOT]), ALT (transaminasa glutámico pirúvica sérica [SGPT]), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP), sodio, potasio, bicarbonato, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, lipasa, amilasa y ácido úrico.



También se evaluará la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP). Para conservar el ciego, los resultados de hsPCR no se comunicarán al personal del centro del estudio, incluyendo el investigador, o a Novartis, durante el estudio.

○ **Perfil de lípidos**

El perfil de lípidos incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol y triglicéridos se medirá a partir de una muestra de sangre en ayuno.

○ **Proteína C reactiva de alta sensibilidad**

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) se evaluará en una muestra de sangre en ayuno como se indica en la [Tabla 8-1](#). Para conservar el ciego, los resultados de hsPCR no se comunicarán al personal del centro del estudio, incluyendo el investigador o a Novartis, durante el estudio.

● **Pruebas de coagulación**

El tiempo de protrombina (TP), el tiempo de parcial de tromboplastina activado (aPTT) y el índice internacional normalizado (INR) se evaluarán localmente para la seguridad general y caracterización adicional de la enfermedad.

● **Análisis de orina**

Habrán dos tipos de recolección de orina, ambos realizados en la casa del sujeto.

- Recolección de orina de 24 horas, correspondiente a la recolección de orina de 24 horas el día antes del inicio, visitas de la semana 12, semana 24, semana 36, semana 52, semana 76 y EOT, como se indica en la [Tabla 8-1](#).
- recolección de la primera orina de la mañana el día de las visitas como se indica en la [Tabla 8-1](#).

○ **Análisis de orina local**

La muestra de la primera orina de la mañana del sujeto se usará para evaluaciones de orina **locales** realizadas para evaluación de la seguridad estándar.

Esas evaluaciones estándar incluirán gravedad específica, proteínas, glucosa, pH, sangre en orina con tira reactiva (no hemolizada), sangre en orina (hemolizada), bilirrubina, cetonas y leucocitos.

Favor de consultar los detalles adicionales en el manual del laboratorio central.

Además, la muestra de la primera orina de la mañana del sujeto también se usará para la determinación **local** de sedimento urinario, como se indica en Eficacia [Sección 8.3.7](#) y determinación **central** de UPCR, como se indica en Eficacia [Sección 8.3.1.2](#).

Los recipientes para la recolección de la primera orina de la mañana se entregarán en la visita anterior del sujeto.

○ **Recolección de orina de 24 horas**

Se recolecta orina de 24 horas en el punto de valoración seleccionado en un recipiente especial durante un periodo completo de 24 horas.

Las instrucciones con respecto a la hora, la recolección y el almacenamiento de la orina de 24 horas se detallará en el manual de laboratorio.

Esta recolección de orina de 24 horas se utilizará para determinación central de la UPCR, como se menciona en Eficacia [Sección 8.3.1.2](#).



Handwritten signatures and initials in blue ink.

- **Autoanticuerpos**

- ANA y anti-dsDNA

Los anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-dsDNA se evaluarán centralmente en las visitas/puntos de valoración indicados en la [Tabla 8-1](#).

Además, las pruebas de ANA o anti-dsDNA deben tener resultados positivos para que un paciente sea elegible para este estudio en caso de diagnóstico confirmado de nefritis lúpica como el único criterio según el criterio de inclusión 2 (consulte la [Sección 5.1](#) Criterios de inclusión).

- Anticuerpos antifosfolipídicos

Los siguientes anticuerpos aPL, anticoagulante lúpico (LAC), anti-cardiolipina (aCL) y anti-β2-glucoproteína I (aβ2GPI) se evaluarán centralmente.

- **Otras evaluaciones de laboratorio**

- Componentes séricos del complemento seleccionados

C3, C4 y CH50 se determinarán en el laboratorio central para establecer la actividad del complemento.

- Inmunoglobulinas circulantes

El nivel total de inmunoglobulinas circulantes (Ig) y diferenciadas por isotipos (IgA, IgM e IgG) se determinará en el laboratorio central.

- **Embarazo y evaluaciones de fertilidad**

A todas las mujeres premenopáusicas que no sean quirúrgicamente estériles se les hará una prueba de β-hCG en suero (prueba de embarazo en suero) en la visita de selección, y pruebas de embarazo en orina local como se indica en la [Tabla 8-1](#). Una prueba de embarazo en orina positiva requiere la interrupción inmediata del medicamento del estudio hasta realizar una prueba de β-hCG en suero y confirmar un resultado negativo. Se pueden realizar más pruebas de embarazo si lo exigen los requisitos locales.

Secukinumab, MPA, CYC y corticosteroides no se deben administrar a mujeres embarazadas; por lo tanto, las mujeres en edad de procrear deben de usar métodos anticonceptivos eficaces (ver las definiciones de los criterios de exclusión, [Sección 5.2](#)).

Asimismo, las menstruaciones se registrarán en la página de eCRF correspondiente para todas las mujeres premenopáusicas, como se indica en la [Tabla 8-1](#).

- **Otras evaluaciones de seguridad**

- **Radiografía de tórax**

Se tomará una radiografía de tórax estándar (vista PA) excepto en quienes tienen una radiografía anterior realizadas durante los 3 meses antes de la primera dosis. Si los sujetos no se toman una radiografía de tórax en los 3 meses antes de la visita de selección, se les tomará una radiografía de tórax. Para minimizar la exposición innecesaria a radiación, la radiografía de tórax sólo se debe realizar después de confirmar que el sujeto cumple todos los criterios de inclusión/exclusión. En algunos centros seleccionados por Novartis, la evaluación con rayos X se puede sustituir con la evaluación por RMN.

- **Idoneidad de las mediciones de seguridad**

Las evaluaciones de seguridad seleccionadas son estándar para esta indicación/población de pacientes.



○ **Evaluaciones adicionales**

Las otras evaluaciones planeadas para el estudio son:

- Evaluaciones de resultados clínicos (COA): Esto incluye los resultados reportados por el paciente (PRO) y resultados reportados por el médico (CRO)
- Cuestionarios de retroalimentación del estudio
- Inmunogenicidad
- Farmacocinética
- Biomarcadores opcionales

▪ **Resultados reportados por el paciente (PRO)**

Se pedirá a los sujetos que contesten las siguientes determinaciones PRO en los dispositivos electrónicos proporcionados por el centro:

1. FACIT-Fatigue<sup>®</sup>
2. SF-36 v2
3. LupusQoL
4. Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad

El sujeto debe recibir las evaluaciones PRO a contestar en la visita programada antes de que se realice cualquier evaluación clínica. Si el sujeto se niega a completar la totalidad o parte de un cuestionario PRO debe documentarse en el sistema de captura de datos del estudio y no debe capturarse como una desviación del protocolo.

Se debe dar al paciente suficiente espacio y tiempo para contestar los cuestionarios PRO.

El personal del centro debe revisar que los cuestionarios PRO estén completos y pedir al sujeto que conteste las respuestas omitidas inadvertidamente.

Se debe informar al paciente que las determinaciones no contestadas no son revisadas por el investigador/personal del estudio.

FACIT-Fatigue<sup>®</sup>, SF-36 v2 Resumen del componente físico y Lupus QoL ya están descritos en Eficacia [Sección 8.3.4](#), [Sección 8.3.5](#), [Sección 8.3.6](#), respectivamente.

• **Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad**

La evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (PGA-VAS) se realizará usando una escala visual análoga (EVA) de 100 mm que va de “0=muy bien” a “100=muy mal”, después de la pregunta “Considerando todas las formas en que lo afecta la Nefritis Lúpica”, por favor indique cómo se siente hoy con una marca vertical a través de la línea horizontal”.

▪ **Resultados reportados por el médico (CRO)**

Las mejorías clínicas en múltiples dominios de LES se evaluarán con las siguientes determinaciones:

- SLEDAI-2000
- CLASI
- LLDAS
- DAS28



- **Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-2000)**

El SLEDAI es un modelo validado de evaluaciones globales por médicos experimentados de la actividad de la enfermedad en lupus eritematoso sistémico basado en el consenso de un grupo de expertos en el campo de investigación del lupus (Bombardier et al 1992). El SLEDAI se calcula como una puntuación total derivada de un índice ponderado de 9 sistemas de órganos para la actividad de la enfermedad en el LES, de la siguiente manera: 8 para descriptores del sistema nervioso central y vascular, 4 para descriptores renales y musculoesqueléticos, 2 para descriptores serosos, dérmicos e inmunológicos y uno para descriptores constitucionales y hemáticos. SLEDAI-2000 es una versión modificada del SLEDAI para reflejar enfermedad activa y persistente en aquellos descriptores en los que anteriormente sólo se habían considerado eventos nuevos o recurrentes (Gladman et al 2002). El intervalo de la puntuación del SLEDAI-2000 es 0 a 105, una puntuación más alta indica enfermedad más grave. Consulte la Sección 16.6.

- **Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso cutáneo (CLASI)**

El Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso sistémico (CLASI) es un instrumento de evaluación validado específico de la enfermedad de lupus eritematoso para uso en estudios clínicos (Albrecht et al 2005). Siguiendo el patrón del PASI de nombre similar, utilizado para evaluar las enfermedades de la piel en los estudios de psoriasis, el CLASI tiene puntuaciones separadas para el daño y la actividad. Consulte la Sección 16.7.

- **Estado de baja actividad de la enfermedad por lupus (LLDAS)**

Los métodos de tratamiento enfocados en lograr un estado predeterminado han demostrado mejorar los resultados de los pacientes en una serie de enfermedades. Recientemente, se describió y validó un estado de baja actividad de la enfermedad en pacientes con LES, denominado LLDAS (Franklyn et al 2016) y se definió mediante los siguientes criterios:

1. SLEDAI-2000  $\leq 4$ , sin actividad en los principales sistemas de órganos (renal, SNC, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre) y sin anemia hemolítica o actividad gastrointestinal.
2. Sin nuevas características de actividad de la enfermedad de lupus en comparación con la evaluación anterior
3. Evaluación global del médico (PhGA, escala 0-3)  $\leq 1$
4. Dosis actual de corticosteroide (prednisona o equivalente)  $\leq 7.5$  mg/día
5. Dosis estándar de mantenimiento bien toleradas de medicamentos inmunodepresores y agentes biológicos aprobados, excluyendo los medicamentos en investigación.

El LLDAS se derivará en las visitas de evaluación cuando se evalúa SLEDAI-2000 y PhGA.

- **Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad**

La evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad (PhGA) se realizará utilizando una EVA que va de: sin actividad de la enfermedad a actividad máxima de la enfermedad, después de la pregunta "Considerando todas las formas en las que la enfermedad afecta a su paciente, dibuje una línea en la escala para indicar qué tan bien está su condición hoy".

Para aumentar la objetividad, al realizar su propia evaluación de ese paciente, el médico no debe conocer la evaluación global de la actividad de la enfermedad de ese paciente.



- **Puntuación de la actividad de la enfermedad-28 (DAS28)**

El compromiso articular es una manifestación frecuente en pacientes afectados por LES. Incluso si se captura la presencia de manifestaciones articulares activas en SLEDAI-2000, los estudios demostraron la mejor capacidad de la Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) para identificar el compromiso articular en pacientes con LES (Ceccarelli et al 2014), (Cipriano et al 2015).

Por lo tanto, DAS28-CRP se usará para evaluar el compromiso articular en estos pacientes.

DAS28-CRP es un índice compuesto, validado para otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y artritis psoriásica, que toma en cuenta los siguientes elementos: número de articulaciones sensibles a la palpación (0-28); número de articulaciones inflamadas (0-28); proteína C reactiva (mg/l) y la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (EVA; de 0=muy bien a 100=muy mal) (se describe en la Sección 8.5.1.1).

El número de articulaciones sensibles a la palpación en un total de 28 y el número de articulaciones inflamadas en un total de 28 se describe a continuación. La evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad se describe en la Sección 8.5.1.1 y las evaluaciones de laboratorio de PCR en la Sección 8.4.4.2. También véase el apéndice Sección 16.7.

**Número de articulaciones inflamadas en un total de 28 y número de 28 articulaciones sensibles a la palpación en un total de 28:**

Las articulaciones las contará un evaluador que debe estar capacitado y ser parte del personal del centro. Siempre que sea posible, el mismo evaluador debe realizar estas evaluaciones en todas las visitas.

Las 28 articulaciones evaluadas con respecto a hiperestesia e inflamación incluyen los dos hombros, dos codos, dos muñecas, 10 articulaciones metacarpofalángicas y 10 articulaciones interfalángicas proximales de las manos y las dos rodillas.

La hiperestesia e inflamación articular se deben calificar como presente (1) o ausente (0). El líquido sinovial y/o la inflamación de partes blandas pero no el sobrecrecimiento óseo, representa un resultado positivo de articulaciones inflamadas. En caso de que se inyecte una articulación con corticosteroides, esta articulación se evaluará como inflamada e hiperestésica en SJC y TJC, a partir de la inyección en adelante.

- **Cuestionario de retroalimentación del estudio (TFQ)**

Este estudio va a incluir un cuestionario opcional, “Cuestionario de retroalimentación del estudio” para que los sujetos proporcionen información sobre su experiencia en el estudio clínico. Las respuestas individuales de los sujetos del estudio no serán revisadas por los investigadores. Las respuestas pueden ser utilizadas por el patrocinador (Novartis) para entender dónde se pueden hacer mejoras en los procesos de estudios clínicos futuros. Este cuestionario no hace preguntas sobre la enfermedad, síntomas, efecto del tratamiento o EA del sujeto del estudio, y por lo tanto, no se consideran como datos del estudio.

- **Inmunogenicidad**

Las muestras de sangre para pruebas de inmunogenicidad (anticuerpos contra secukinumab) se tomarán antes de la dosis en puntos de valoración programados como se indica en la Tabla 8-1. Todas las muestras de sangre (aproximadamente 2 mL cada una) se tomarán por venopunción directa. Se permitirá que la muestra de sangre coagule a temperatura ambiente antes de obtener el suero. El suero se obtendrá por centrifugación, dividido en dos alícuotas y después de almacenarán a una temperatura de aproximadamente -70°C a -20°C antes de enviarlas en hielo seco al laboratorio central.

El laboratorio central proporcionará un manual de laboratorio con la información detallada sobre la recolección, manejo y envío de muestras.



La fecha real y la hora exacta de la obtención de las muestras se registrarán en la eCRF de obtención de sangre para IG. Los problemas de muestreo se anotarán en la sección 'motivo por el que no se tomó muestra' de la eCRF. En caso de que se tomen muestras IG no programadas, también se deben tomar muestras PK.

### Método analítico de inmunogenicidad

Se usará un método de basado en electroquimioluminiscencia para la detección de formación potencial de anticuerpos contra secukinumab. La descripción detallada del método para evaluar la inmunogenicidad se describirá en los datos bioanalíticos no procesados y en el respectivo reporte de datos bioanalíticos (BDR).

#### • Tabla 8-2 Registro de muestras IG

Semana	Punto de valoración	Núm. muestras IG
Inicio	0 horas (predosis)	301
Semana 12	0 horas (predosis)	302
Semana 24	0 horas (predosis)	303
Semana 52	0 horas (predosis)	304
EOT	a cualquier hora	305

\*Si se obtiene una muestra para IG en una visita no programada, el número de muestra seguirán el patrón: 3001, 3002, etc.

#### ▪ Farmacocinética

Los detalles sobre la obtención de muestras, numeración, procesamiento y envío se proporcionan en el manual de laboratorio.

En todos los centros del estudio, se obtendrán muestras de sangre para análisis PK en las visitas programadas como se indica en la [Tabla 8-1](#).

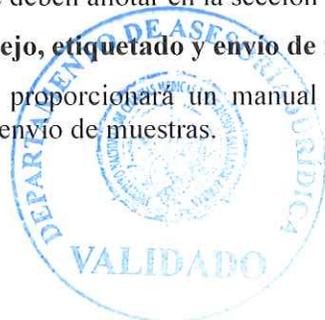
Consulte una descripción detallada del esquema de muestreo de sangre, incluyendo los puntos de valoración, en el Registro de recolección de sangre en la [Tabla 8-3](#).

Se obtendrán muestras de sangre (aproximadamente 2 ml, no menos de 1.5 ml) en tubos separadores de suero (SST). Todas las muestras de sangre se tomarán por venopunción directa. Antes de obtener el suero, se permitirá que la muestra de sangre coagule a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos. El suero se obtendrá por centrifugación a aproximadamente 2500 revoluciones por minuto (RPM) durante 10 minutos. En lo sucesivo, las muestras de suero se colocarán en hielo, divididas en dos alícuotas (tubos de polipropileno de barrera lisa etiquetados) y después se almacenarán (en los 30 minutos siguientes a la obtención del suero por centrifugación) a una temperatura de -70°C a -20°C. El envío al laboratorio central se debe hacer en hielo seco. El laboratorio central proporcionará las instrucciones de envío. Si es posible, cada alícuota de una muestra debe enviarse por separado al laboratorio central. Las muestras de reserva deben permanecer en el laboratorio central, mientras que el segundo lote (el segundo par) se envía a un laboratorio analítico. Las muestras de reserva en el laboratorio central sólo se eliminarán después de la aprobación del correspondiente líder de estudio (normalmente seis a 12 meses después de que se publique el reporte del estudio clínico (CSR).

La fecha real y hora exacta de recolección de la muestra se debe registrar en la eCRF de Obtención de sangre para PK o la eCRF de Recolección de sangre no programada para PK según corresponda. Los problemas para tomar muestras se deben anotar en la sección 'Motivo por el que no se tomó la muestra' de la eCRF.

#### Instrucciones de manejo, etiquetado y envío de muestras PK

El laboratorio central proporcionará un manual de laboratorio con la información detallada sobre la recolección, manejo y envío de muestras.



El laboratorio central proporcionará los tubos y etiquetas con la información del tipo de estudio/muestra y número de muestra impreso previamente en la etiqueta.

La **Tabla 8-3** contiene más detalles sobre el etiquetado de muestras para pruebas de farmacocinética.

### Estabilidad en las muestras PK

Secukinumab es estable en muestras de suero durante 4 meses a -20°C o a -80°C. Los datos a largo plazo confirmaron una estabilidad de 39 meses a una temperatura de -65°C a -90°C.

### Métodos analíticos PK

Se usará un método de análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) para el análisis bioanalítico de secukinumab en suero, con un límite inferior de cuantificación (LIC) anticipado de 80 ng/mL. La descripción detallada del método para evaluar la concentración de secukinumab se describirá en el reporte de datos bioanalíticos (BDR).

### • **Tabla Error! No text of specified style in document.-3 Registro de muestras PK**

Semana	Punto de valoración	Número de muestra PK*	Número de obtención PK**
Inicio	0 horas (predosis)	1	1
Semana 4	0 horas (predosis)	2	1
Semana 12	0 horas (predosis)	3	1
Semana 16	0 horas (predosis)	4	1
Semana 24	0 horas (predosis)	5	1
Semana 36	0 horas (predosis)	6	1
Semana 52	0 horas (predosis)	7	1
EOT	a cualquier hora	8	1

\* Si se obtiene una muestra para PK en una visita no programada, el número de muestra seguirá el patrón 1001, 1002, etc.

### ▪ **Biomarcadores**

Este estudio clínico incluye componentes de biomarcadores **opcionales** apoyados por un objetivo exploratorio. Estos estudios generan hipótesis (es decir, investigación basada en descubrimiento) y son opcionales para el sujeto.

### Evaluaciones exploratorias de biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores normales medidos y evaluados objetivamente de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (Biomarkers Definitions Working Group 2001). Esta búsqueda de biomarcadores de la enfermedad y respuesta al medicamento incluyen un enfoque molecular integrado que examina la expresión génica en la sangre y los perfiles proteicos en suero.

Estas evaluaciones opcionales tienen el objetivo de identificar marcadores potenciales de respuesta y/o pérdida de respuesta, y caracterizar los mecanismos moleculares del tratamiento con secukinumab.

Las muestras de biomarcadores pueden almacenarse hasta 15 años (dependiendo de las normas locales) para investigación de las preguntas científicas relacionadas con secukinumab, NL y enfermedades relacionadas con un compromiso potencial de IL-17A. Este material se puede destruir a solicitud del paciente en cualquier momento.

Cualquier resultado de estas evaluaciones exploratorias de biomarcadores se reportará por separado.



99

Se determinarán los biomarcadores en suero y orina relacionados con autoinmunidad, inflamación renal y lesión de tejidos renales. La selección final de analitos será guiada por la disponibilidad de ensayos, nueva información del dominio público, resultados obtenidos en otros estudios clínicos de secukinumab, así como por las hipótesis generadas por otras evaluaciones exploratorias de biomarcadores. Además, se pueden evaluar los marcadores seleccionados que exploran el efecto del tratamiento con secukinumab en las comorbilidades.

Los biomarcadores de la enfermedad pueden incluir, entre otras:

Biomarcadores urinarios opcionales:

- NGAL
- TWEAK
- KIM-1
- MCP-1
- Lipocalina-2
- Microglobulina beta 2
- Cistatina C

Biomarcadores séricos opcionales:

- anti-C1q
- anti-A08
- anti-histona
- SOMAScan®
- NGAL

La lista puede modificarse o ampliarse aún más, ya que se reconoce que pueden descubrirse biomarcadores más relevantes o novedosos durante la realización del estudio.

Se obtendrán muestras en los puntos de valoración definidos en el programa de evaluaciones [Tabla 8-1](#).

Otras instrucciones para la obtención, numeración, procesamiento y envío de muestras se proporcionan en el manual de laboratorio.

### **Muestras de ADN/ARN / Farmacogenética**

El estudio incluye un componente opcional de investigación genética que requiere la firma de otro consentimiento informado si el sujeto acepta participar que se establece en la [Sección 7](#)). Si la reglamentación del país y el CRI/CE lo permiten, se requiere como parte de este protocolo que el investigador presente las siguientes opciones al sujeto.

El objetivo de esta investigación genética es evaluar el efecto de los polimorfismos genéticos en la respuesta al tratamiento y entender mejor la seguridad y eficacia de secukinumab.

Ya que la tecnología cambia con el tiempo, se usará la tecnología más apropiada en el momento de realizar la investigación genética exploratoria. Esto podría incluir el estudio de todo el genoma.

Otras instrucciones para la obtención, numeración, procesamiento y envío de muestras se proporcionan en el manual de laboratorio.

### **Muestras de ADN/ARN**

El uso de ADN/ARN para buscar biomarcadores de la enfermedad y la acción del medicamento es exploratorio. Ningún resultado de este estudio de ADN/ARN se incluirá en la historia clínica del sujeto.



Para maximizar la confidencialidad, todas las muestras y la información asociada con las muestras tendrán doble código para prevenir la exposición de la información e identidad del paciente. Este proceso de doble codificación permite a Novartis dar marcha atrás y destruir la muestra a solicitud del paciente. Además, la información de las muestras se almacena en una base de datos segura mientras que los datos genéticos se guardan en una base de datos segura independiente.

## ARN

La actividad (la expresión) de genes se examinará utilizando tecnologías analíticas de ARN (u otro ácido nucleico), que pueden incluir micromatrices de expresión, PCR, Nanostring, técnicas de secuenciación de última generación u otras. Estos análisis se utilizarán para examinar el efecto de secukinumab en la expresión transitoria de ARN en suero y pueden apoyar la identificación de vías/marcadores que caracterizan la enfermedad o respuesta del tratamiento con secukinumab.

- **Suspensión y finalización del estudio**

- **Suspensión**

- **Suspensión del tratamiento del estudio**

La suspensión del tratamiento del estudio de un sujeto se produce cuando el tratamiento del estudio se interrumpe antes de la duración planeada del protocolo, es decir, antes de la última administración planeada de tratamiento del estudio en la semana 100. La suspensión del tratamiento del estudio puede iniciarla el sujeto o el investigador.

El investigador debe suspender el tratamiento del estudio de un sujeto dado si considera que, continuar afectaría negativamente el bienestar del sujeto.

El tratamiento en investigación debe suspenderse en las siguientes circunstancias:

- Decisión del sujeto/tutor - los sujetos pueden decidir suspender el tratamiento del estudio por cualquier motivo y en cualquier momento
- Embarazo (ver la [Sección 10.1.4](#) Reporte de embarazos)
- El paciente recibió una vacuna viva
- Uso de tratamiento prohibido según se indica en la ([Sección 6.2.2](#)) Medicamentos prohibidos
- Cualquier situación o desviación del protocolo en la que la participación en el estudio pudiera causar un riesgo de seguridad al sujeto
- Después del desciframiento por urgencia
- Surgimiento de los siguientes EA:
  - Cualquier EA que a criterio del investigador, tomando en cuenta el estado general del paciente, impida que el paciente continúe el tratamiento del estudio (por ejemplo sepsis)
  - Todos los EA graves o serios que requieren tratamiento con un medicamento concomitante inaceptable
  - Reacción de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica
- Cualquier anomalía de laboratorio que a criterio del investigador, tomando en cuenta el estado general del paciente, impida que el paciente continúe el tratamiento del estudio
- Efecto terapéutico insatisfactorio

Si el tratamiento del estudio se suspende, el investigador debe hacer todo lo posible para comprender el motivo principal por el que el sujeto suspendió prematuramente el tratamiento del estudio y debe registrar esta información en la eCRF.



101

Los sujetos que suspendan el tratamiento del estudio prematuramente por cualquier motivo NO deben considerarse como retirados del estudio A MENOS QUE ellos retiren su consentimiento informado (ver la [Sección 9.1.2 Retiro del consentimiento informado](#)). **Cuando sea posible, ellos deben continuar asistiendo a las visitas al centro.**

**Todos los sujetos que suspendan prematuramente el tratamiento del estudio** deben ir a una visita de EOT cuatro semanas después de la última administración del tratamiento del estudio. Por ejemplo, si se decide suspender el tratamiento del estudio en el momento de la visita planeada de la semana 16, el sujeto debe ir a las evaluaciones de la visita EOT en lugar de las evaluaciones de la visita de la semana 16.

A partir de ese momento pueden surgir diferentes posibilidades, para las que se indican las siguientes guías:

- **Los sujetos que no estén dispuestos a continuar asistiendo a más visitas del estudio** después de suspender prematuramente el tratamiento del estudio, también deben asistir a la visita de EOS 12 semanas después de la última administración de tratamiento del estudio.
- **Los sujetos que estén dispuestos a continuar asistiendo a las visitas del estudio** deben continuar asistiendo a todas las siguientes visitas programadas en el centro para evaluaciones clínicas y de seguridad del estudio. Para el ejemplo anterior, la siguiente visita debe ser la semana 20, durante la cual se realizarán las evaluaciones de la visita como se indica en la [Tabla 8-1 Programa de visitas](#), excepto la administración del tratamiento del estudio. La visita EOS se debe realizar 12 semanas después de la visita de la semana 100.
- **Los sujetos que inicialmente continúan asistiendo a las visitas al centro después de la suspensión prematura del tratamiento del estudio pueden decidir suspender el estudio en cualquier momento.** En esos sujetos, la visita EOS se realizará en el momento de la suspensión del estudio. Es importante mencionar que la visita EOS siempre se debe realizar por los menos 12 semanas después de la última administración del tratamiento del estudio.

Por último, si el sujeto no regresa para estas evaluaciones por motivos desconocidos, se hará todo lo posible por contactar (por ejemplo, teléfono, correo electrónico, carta) al sujeto/contacto designado previamente como se especifica en la sección de pérdida de contacto en el seguimiento. Este contacto de preferencia se debe hacer de acuerdo con el calendario de visitas del estudio.

Si el sujeto no puede o no está dispuesto a asistir a las visitas, el personal del centro debe mantener contacto telefónico periódico con el sujeto o con una persona asignada previamente por el sujeto. Este contacto telefónico de preferencia se debe hacer de acuerdo con el calendario de visitas del estudio.

El investigador también debe comunicarse a IRT para registrar la suspensión del paciente del tratamiento del estudio.

Si la suspensión se debe a que el código del tratamiento se ha revelado, consulte la sección Desciframiento del código del tratamiento asignado por urgencia.

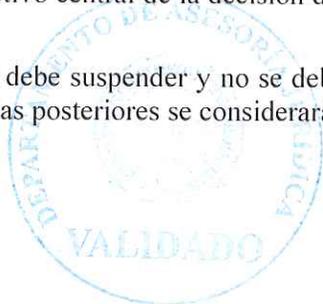
#### ▪ **Retiro del consentimiento informado**

Los pacientes pueden retirar voluntariamente su consentimiento para participar en el estudio por cualquier motivo y en cualquier momento. El retiro del consentimiento ocurre sólo cuando un sujeto:

- No desea seguir participando en el estudio, y
- No permite que sus datos personales se sigan recopilando

En esta situación, el investigador debe hacer todo lo posible (por ejemplo, teléfono, correo electrónico, carta) para comprender el motivo central de la decisión del sujeto retirar su consentimiento y registrar esta información.

El tratamiento del estudio se debe suspender y no se deben realizar más evaluaciones, y los datos que se hubieran obtenido en las visitas posteriores se considerarán ausentes.



No se permite intentar contactar al paciente a menos que sea necesario contactarlo para comunicar hallazgos de seguridad o seguimiento.

Se debe hacer todo lo posible por finalizar las evaluaciones antes del retiro del estudio. Se debe realizar una evaluación final en el momento en que el sujeto se retire del estudio como se detalla en tabla de evaluación.

Novartis continuará conservando y utilizando la información recopilada del estudio (incluyendo todos los datos resultantes del análisis de las muestras de un sujeto hasta el momento del retiro) de acuerdo con las leyes aplicables.

Para EUA y Japón: Todas las muestras biológicas aún no analizadas en el momento del retiro aún se pueden usar para pruebas/análisis adicionales de acuerdo con las condiciones de este protocolo y del formato de consentimiento informado.

Para la UE y el resto del mundo: Todas las muestras biológicas aún no analizadas en el momento del retiro ya no se usarán, a menos que lo permita la ley aplicable. Se almacenarán de acuerdo con los requisitos legales aplicables.

▪ **Pérdida de contacto durante el seguimiento**

En el caso de los sujetos cuyo estado no esté claro porque no acuden a las visitas del estudio sin mencionar una intención de suspender el tratamiento o retirarse, el investigador debe mostrar “investigación previa” documentando en los documentos fuente las medidas tomadas para contactar al sujeto, por ejemplo, fechas de llamadas telefónicas, cartas registradas, etc. No se debe considerar que un sujeto se perdió en el seguimiento hasta que se haya realizado la investigación previa.

▪ **Terminación prematura del estudio por parte del patrocinador**

Novartis puede cancelar el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. Esto puede incluir los motivos relacionados con la evaluación de riesgos y beneficios de participar en el estudio, motivos prácticos (incluyendo reclutamiento lento) o motivos regulatorios o médicos. Para tomar la decisión de terminar, Novartis siempre considerará el bienestar y seguridad del sujeto. En caso que la terminación prematura sea necesaria, los centros deben contactar a los sujetos lo antes posible y se le debe tratar como a un sujeto que se retiró en forma prematura. El investigador podría ser informado de los procedimientos adicionales a seguir para asegurar que se da la consideración debida a la protección de los intereses del paciente. El investigador o patrocinador, dependiendo de los reglamentos locales, será responsable de informar a los IRB y/o IEC la terminación prematura del estudio.

○ **Finalización del estudio y tratamiento posterior al estudio**

Finalización del estudio se define como el momento en que el último sujeto termina la visita de finalización del estudio y cualquier repetición de evaluaciones y el investigador documente y de seguimiento adecuado a esta visita, o en caso de una decisión de terminar el estudio prematuramente, la fecha de esa decisión.

Se considera que un sujeto ha terminado el estudio cuando éste haya finalizado la última visita planeada en el protocolo.

El investigador debe dar atención médica de seguimiento a todos los sujetos, incluyendo los que se retiren prematuramente del estudio o debe canalizarlos a la atención continua adecuada. Esta atención puede incluir iniciar otro tratamiento fuera del estudio, si el investigador lo considera adecuado.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

- **Monitoreo y reporte de seguridad**

- **Definición de eventos adversos y requisitos de reporte**

- **Eventos adversos**

Un EA es cualquier suceso médico desfavorable (es decir, cualquier signo desfavorable e involuntario [incluyendo hallazgos de laboratorio anormales], síntoma o enfermedad) que se presenta en un sujeto o sujeto de investigación clínica después de dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Por consiguiente, un EA puede o no estar asociado temporal o causalmente con el uso de un producto farmacológico (en investigación).

El investigador tiene la responsabilidad de encargarse de la seguridad de cada paciente e identificar el EA.

El personal médico calificado de Novartis estará disponible para responder preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio.

La presencia de EA debe indagarse por medio de interrogatorios no directivos del sujeto en cada visita durante el estudio. Los EA también pueden detectarse cuando el sujeto los reporta en forma voluntaria durante las visitas o entre visitas o a través de los hallazgos de la exploración física, hallazgos en pruebas de laboratorio u otras evaluaciones.

Los EA se deben registrar los signos, síntomas o diagnósticos asociados con ellos, acompañados de la siguiente información (en la medida de lo posible) (si el evento es serio consulte la [Sección 10.1.2](#)):

1. El grado de severidad

leve: normalmente de naturaleza transitoria y generalmente no interfiere con las actividades normales

moderado: molestia suficiente para interferir con las actividades normales

severa: impide las actividades normales

2. su relación con el tratamiento del estudio y otros tratamiento en investigación. Si el evento se debe a falta de eficacia o progresión de enfermedad subyacente (es decir, progresión de la indicación del estudio) la evaluación de la causalidad generalmente será 'Sin sospecha'. La justificación de esta guía es que los síntomas de una falta de eficacia o la progresión de la enfermedad subyacente no son causados por el medicamento del estudio, suceden a pesar de su administración y/o tanto la falta de eficacia como la progresión de la enfermedad subyacente sólo se pueden evaluar significativamente por medio de un análisis de cohortes, no en un solo sujeto.

3. su duración (fechas de inicio y fin) o si el evento se encuentra en curso, se debe reportar un resultado de no recuperado/no resuelto

4. si constituye un EAS (ver la definición de EAS en la [Sección 10.1](#)) y qué criterios de gravedad se han cumplido

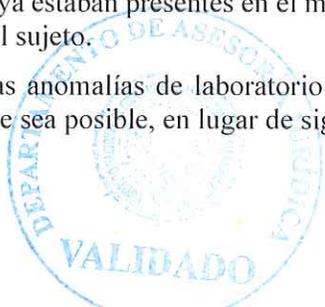
5. medidas tomadas con respecto al tratamiento del estudio

Todos los EA deben tratarse correctamente. El tratamiento puede incluir uno o más de los siguientes:

- Sin cambios en la dosis
  - Reducción/aumento de la dosis
  - Interrupción/retiro del medicamento
6. su resultado (no recuperado/no resuelto; recuperado/resuelto, recuperado(resuelto con secuelas); mortal, o desconocido)

Las enfermedades que ya estaban presentes en el momento del consentimiento informado deben registrarse en la historia clínica del sujeto.

Los EA (incluyendo las anomalías de laboratorio que constituyen EA) se deben describir utilizando un diagnóstico siempre que sea posible, en lugar de signos y síntomas individuales.



El monitoreo de eventos adversos debe continuar por lo menos 30 días después de la última dosis de tratamiento del estudio.

Una vez que se ha detectado un evento adverso, se le debe dar seguimiento hasta su resolución o hasta que se considere que es permanente (por ejemplo, continúa al final del estudio), y deberá evaluarse en cada visita (o con mayor frecuencia de ser necesario) los cambios en la gravedad, la sospecha de una relación con las intervenciones necesarias para tratarlo y el resultado.

La información sobre las reacciones adversas al medicamento, del medicamento en investigación se pueden encontrar en el manual del investigador (IB).

Los valores de laboratorio o resultados de pruebas anormales constituyen eventos adversos sólo si cumplen por lo menos uno de los siguientes criterios:

- inducen signos clínicos o síntomas
- se consideran clínicamente significativos
- requieren tratamiento

Los valores de laboratorio o resultados de pruebas anormales clínicamente significativos se deben identificar por medio de una revisión de valores fuera de los rangos normales/rangos clínicamente notables, cambios significativos desde el inicio o la visita anterior, o valores que se consideran no típicos en un sujeto con enfermedad subyacente. Los rangos de alerta para las anomalías de pruebas de laboratorio se incluyen en la [Sección 16.10](#).

#### ▪ **Eventos adversos serios**

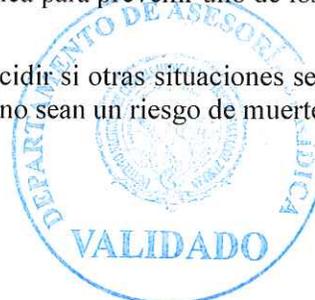
Un EAS se define como cualquier evento adverso (aparición [o empeoramiento de cualquiera existente]) de signos indeseables, síntomas o enfermedades que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios:

- mortal
- potencialmente mortal

Potencialmente mortal en el contexto de un EAS se refiere a una reacción en la que el sujeto estuvo en riesgo de muerte en el momento de la reacción; no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber causado la muerte de haber sido más grave (ver las guías ICH-E2D).

- causa discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- es una anomalía/ defecto congénito
- requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, a menos que la hospitalización sea por:
  - tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada, no asociada con ningún deterioro del padecimiento
  - tratamiento electivo o planeado previamente para un padecimiento preexistente que no está relacionado con la indicación en estudio y no ha empeorado desde la firma del consentimiento informado
  - motivos sociales y aplazamiento de atención en ausencia de deterioro en el estado general del sujeto
  - tratamiento ambulatorio de urgencia por un evento que no cumpla con cualquiera de las definiciones de EAS mencionadas anteriormente y no cause hospitalización
- es médicamente significativo, por ejemplo, definido como un evento que pone en peligro al paciente o puede necesitar intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados mencionados anteriormente

Se debe ejercer juicio médico y científico para decidir si otras situaciones se deben considerar reacciones serias, como los eventos médicos importantes que no sean un riesgo de muerte inmediato, causen la muerte



u hospitalización, pero que pueden poner en peligro al sujeto o requerir intervención para prevenir uno de los otros resultados indicados anteriormente. Esos eventos deben considerarse “médicamente significativos”. Ejemplos de estos eventos son los tratamientos intensivos en una sala de urgencias o en casa para broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas o crisis convulsivas que no causan hospitalización o el desarrollo de dependencia o por abuso (consultar las guías ICH-E2D).

Todas las neoplasias malignas se evaluarán como serias bajo “médicamente significativo” si no se cumplen otros criterios de gravedad y la neoplasia maligna no es una progresión de la enfermedad de la indicación del estudio.

Cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso por medio de un producto farmacológico también se considera una reacción adversa seria.

Todos los reportes de uso intencional incorrecto o indebido del producto también se consideran un evento adverso serio si se ha presentado un evento clínico.

#### ▪ **Reporte de EAS**

Para garantizar la seguridad de los sujetos, todos los EAS, independientemente de la causalidad que ocurran después de que el sujeto haya proporcionado el consentimiento informado y hasta 12 semanas (84 días) después de la última administración del tratamiento del estudio o 30 días después de que éste haya suspendido su participación en el estudio (lo que suceda después), deberá reportarse a seguridad de Novartis a más tardar 24 horas después de enterarse de su aparición. Las instrucciones detalladas con respecto al proceso y requisitos de presentación se deben encontrar en la carpeta del investigador que se proporciona a cada centro.

Cualquier EAS que se presente después del periodo de 30 días posterior a la última visita del estudio sólo deberá reportarse a Novartis si el investigador sospecha una relación causal con el tratamiento del estudio.

Toda la información de seguimiento del EAS incluyendo la información sobre complicaciones, progresión del EAS inicial y episodios recurrentes se debe reportar como seguimiento del episodio original en las primeras 24 horas a partir de que el investigador reciba la información de seguimiento. Un EAS que se presenta en un intervalo de tiempo diferente o que se considera completamente no relacionado con uno reportado previamente se debe reportar por separado como un evento nuevo.

La información recopilada sobre todos los EA se registra en la forma de reporte de eventos adversos serios; todas las secciones aplicables de la forma se deben llenar para proporcionar un reporte clínicamente exhaustivo. El investigador debe evaluar la relación de cada EAS con el tratamiento del estudio, llenar la forma de reporte de EAS en inglés, y enviar la forma finalizada a Novartis en las siguientes 24 horas. Las instrucciones detalladas con respecto al proceso de presentación y requisitos para la firma se deben encontrar en la carpeta del investigador que se proporciona a cada centro.

Si el EAS no se documentó previamente en el manual del investigador o instructivo de uso (nuevo evento) y se considera relacionado con el tratamiento del estudio, un miembro del departamento de CMO & PS puede necesitar urgentemente más información del investigador para el reporte a la autoridad sanitaria. Novartis puede necesitar emitir una notificación para el investigador (NI) para informar a todos los investigadores que participen en cualquier estudio con el mismo tratamiento del estudio que este EAS se ha reportado.

Se registrarán las reacciones adversas serias inesperadas sospechosas (SUSAR) y se reportarán a las autoridades competentes y comités de ética correspondientes de acuerdo con la Guía de la UE 2011/C 172/01 o de acuerdo con los requisitos normativos nacionales de los países participantes.



▪ **Reporte de embarazos**

**Embarazos**

Para garantizar la seguridad de los sujetos, cada embarazo que ocurra después de firmar el consentimiento informado se debe reportar a Novartis en las primeras 24 horas después de que se confirme. Se debe dar seguimiento al embarazo para determinar el resultado, incluyendo la terminación espontánea o voluntaria, detalles del nacimiento y presencia o ausencia de defectos de nacimiento, anomalías congénitas o complicaciones de la madre o del recién nacido.

El investigador debe registrar los embarazos y reportarlos a la Dirección Médica y Seguridad del Paciente de Novartis (CMO&PS). El seguimiento del embarazo se debe registrar en la misma forma y debe incluir una evaluación de la posible relación del tratamiento del estudio con el resultado del embarazo. Se deben reportar todos los EAS sufridos durante el embarazo.

▪ **Reporte de errores de tratamiento del estudio incluyendo el uso indebido/abuso**

Los errores del medicamento son errores no intencionales en la prescripción, entrega, administración o monitoreo de un medicamento mientras está bajo el control de un profesional de la salud, un sujeto o consumidor (definición de la EMA).

Uso indebido se refiere a situaciones en las que el medicamento intencional e indebidamente no se usa de acuerdo con el protocolo.

Abuso corresponde al uso excesivo intencional, persistente o esporádico, de un medicamento que se acompaña de efectos físicos o psicológicos nocivos.

Los errores de tratamiento del estudio y los usos fuera de lo previsto en el protocolo se registrarán en la eCRF correspondiente, independientemente de si están asociados con un EA/EAS y se reportarán a Seguridad sólo si están asociados con un EAS. El uso indebido o abuso se registrará y reportará en la base de datos de seguridad antes de 24 horas después de que el investigador tenga conocimiento, independientemente de si está asociado con un EA/EAS.

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-3 Guía para capturar errores de tratamiento del estudio incluyendo uso indebido/excesivo**

<b>Tipo de error de tratamiento</b>	<b>Documentar en la eCRF de dosificación (Sí/No)</b>	<b>Documentar en la eCRF de EA</b>	<b>Llenar la forma de EAS</b>
Error de tratamiento del estudio no intencional	Sí	Sólo si está asociado con un EA	Sólo si se asocia con un EAS
Uso indebido/excesivo	Sí	Sí	Sí, incluso si no está asociado con un EAS

Para mayor información sobre la definición y requisitos de reporte de EA y EAS, consulte las respectivas secciones.

○ **Monitoreo de seguridad adicional**

▪ **Monitoreo de seguridad hepática**

Para garantizar la seguridad del sujeto y aumentar la confiabilidad en la determinación del potencial hepatotóxico de un medicamento en investigación, tiene que seguirse un proceso estandarizado para la identificación, monitoreo y evaluación de los eventos hepáticos.



*[Handwritten signature]*

Durante el curso del estudio se deben considerar las siguientes dos categorías de anomalías / EA (independientemente de si se clasifica/reporta como EA/EAS):

- Desencadenantes hepáticos de laboratorio, que requerirán evaluaciones repetidas del parámetro de laboratorio anormal
- Eventos hepáticos, que requerirán una observación estrecha, monitoreo del seguimiento y factores contribuyentes se registran en las eCRF correspondientes

Consulte en la [Tabla 16-1](#) del apéndice [Sección 16.9](#) las definiciones completas de los desencadenantes hepáticos de laboratorio y eventos hepáticos.

El investigador o el personal asignado del centro del estudio debe dar seguimiento a cada evento hepático definido en la [Tabla 16-2](#), como se resume a continuación. Los detalles adicionales sobre las acciones necesarias en caso de eventos hepáticos se indican en la [Tabla 16-2](#). Repita las pruebas de química hepática (es decir, ALT, AST, BT, PT/INR, ALP y GGT) para confirmar la elevación.

- Estas repeticiones de química hepática se realizarán en el laboratorio central. Si los resultados no estarán disponibles desde el laboratorio central, entonces las pruebas también se pueden repetir en un laboratorio local para monitorear la seguridad del sujeto. Si posteriormente se reporta un evento hepático, todas las pruebas de química hepática realizadas previamente que estén asociadas con este evento se deben registrar en la eCRF correspondiente.
- Si se confirma la elevación inicial, comenzará una observación estrecha del sujeto, y considerar si es adecuado interrumpir el tratamiento.
- Suspensión del medicamento en investigación (consulte la [Sección 9.1.1](#) Suspensión del tratamiento del estudio), si procede
- Hospitalización del sujeto si está indicado
- Evaluación de la causalidad del evento hepático
- El seguimiento minucioso del evento hepático debe incluir
  - Con base en el criterio del investigador, estas pruebas pueden incluir: pruebas de serología, evaluaciones por imagen y patología, consulta al hepatólogo; obtener antecedentes más detallados de los síntomas y enfermedades previas o concurrentes, antecedentes de uso de medicamentos concomitantes, exclusión de enfermedad hepática subyacente

Toda la información del seguimiento y los procedimientos realizados se deben registrar como corresponde en la eCRF.

#### ▪ **Comité de Monitoreo de Datos**

Este estudio incluirá un comité de monitoreo de datos (DMC) que funcionará independientemente de todas las demás personas relacionadas con la realización de este estudio clínico, incluyendo los investigadores de los centros que participan en el estudio. El DMC evaluará los datos del análisis provisional así como el progreso del estudio clínico, los datos de seguridad y las variables de eficacia críticas y recomendará al patrocinador si debe continuar, modificar o terminar el estudio.

Los detalles específicos con respecto a la composición, responsabilidades, monitoreo de datos, frecuencia de las reuniones y la documentación de los reportes del DMC, minutas y recomendaciones se describirán en otro documento que establecen el patrocinador y el DMC.

#### ▪ **Comité directivo**

Se establecerá un comité directivo (SC) formado por expertos en el área de enfermedad, investigadores participantes en el estudio, es decir, que no son miembros del DMC y representantes de Novartis del equipo del estudio clínico.



✓

El comité directivo del estudio asegurará la administración transparente del estudio de acuerdo con el protocolo por medio de recomendaciones y la aprobación de modificaciones conforme lo requieran las circunstancias. El comité directivo revisará las enmiendas al protocolo según corresponda. Junto con el equipo del estudio clínico, el comité directivo también desarrollará recomendaciones para las publicaciones de los resultados del estudio, incluyendo las reglas de autoría. Los detalles del papel del comité directivo se definirán en los estatutos del comité directivo.

- **Recolección de datos y administración de la base de datos**

- **Recolección de datos**

Todos los datos se deben registrar, manejar y almacenar en una forma que permita reportarlos, interpretarlos y verificarlos con precisión.

El personal del investigador designado ingresará los datos exigidos por el protocolo en la forma de reporte de casos electrónica (eCRF). Las eCRF se desarrollaron utilizando un software habilitado para la web completamente validado que cumple con los requisitos de la norma 21 CFR Parte 11. El personal del investigador del centro no tendrá acceso al sistema de captura electrónica de datos (EDC) hasta que haya sido capacitado. Los programas de validación automática comprueban las discrepancias de los datos en las eCRF y permiten la modificación o verificación de los datos introducidos por el personal del investigador.

El investigador /persona designada es responsable de asegurar que los datos (registrados en la eCRF) estén completos, correctos y que el registro y actualizaciones se realicen en forma puntual. El investigador debe certificar que los datos registrados estén completos y correctos.

Después del cierre de la base de datos final, el investigador recibirá copias de los datos del sujeto para su archivo en el centro de investigación.

- **Manejo de la base de datos y control de calidad**

El personal de Novartis (o CRO designada) revisará que los datos registrados por el personal de investigación estén completos y sean correctos. Se crearán consultas electrónicas de datos que indiquen la naturaleza del problema y soliciten aclaraciones de las discrepancias y los valores ausentes y se enviarán al centro de investigación a través del sistema EDC. El personal designado del centro del investigador debe responder de inmediato a las preguntas y hacer cualquier cambio necesario a los datos.

Los tratamientos concomitantes y medicamentos previos ingresados en la base de datos se codificarán usando la lista de medicamentos de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que emplea el sistema de clasificación Anatómica Terapéutica Química. La historias clínica/padecimiento actual y EA se codificarán usando el diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA).

Se dará seguimiento a los códigos de aleatorización y los datos sobre todos los tratamientos del estudio entregados al sujeto y todos los cambios a la dosis utilizando una tecnología de respuesta interactiva (IRT). El sistema será suministrado por un proveedor que también administrará la base de datos. Los datos se enviarán electrónicamente a Novartis (o a una CRO designada) en fechas específicas.

Cada vez que se descifre un código por medio de IRT se notificará al equipo y al monitor. La funcionalidad de descodificación de la asignación al tratamiento seguirá disponible hasta que el estudio se cierre o a solicitud de Novartis.

Una vez que se hayan finalizado todas las medidas necesarias y la base de datos se declare como completa y correcta, ésta se cerrará y se eliminará el ciego de los códigos de tratamiento y estarán disponibles para el análisis de datos/se cambiarán a un área restringida a la que tendrá acceso el programador y estadístico independiente. Cualquier cambio a la base de datos después de este momento sólo se puede hacer después de tener la aprobación escrita de la dirección de desarrollo de Novartis.



o **Monitoreo del centro**

Antes de iniciar el estudio, un representante de Novartis revisará el protocolo y los requisitos de captura de datos (es decir, eSource DDE o eCRF) con los investigadores y su personal en una visita de iniciación o en una junta de investigadores. Durante el estudio, Novartis emplea diversos métodos para asegurar el cumplimiento del protocolo y las GCP y la calidad/integridad de los datos de los centros. El monitor de campo visitará el centro para verificar la integridad de los expedientes de los sujetos, la exactitud de la captura/registro de datos, el apego al protocolo y las buenas prácticas clínicas, el avance del reclutamiento y para asegurar que el tratamiento del estudio se está almacenando, distribuyendo y justificando de acuerdo con las especificaciones. Se debe contar con personal clave del estudio que ayude al monitor de campo durante estas visitas. El monitoreo remoto continuo de los datos de cada centro puede ser realizado por una organización CRA centralizada de Novartis. Además, una organización central de análisis puede analizar los datos e identificar los riesgos y tendencias de los parámetros operacionales del centro y proporcionar reportes a los equipos clínicos de Novartis para ayudar a supervisar el estudio.

El investigador debe mantener los documentos fuente para cada sujeto del estudio, que consisten en anotaciones de casos y visitas (expediente clínico y del hospital) con información demográfica y médica, datos de laboratorio, electrocardiogramas y los resultados de cualquier otra prueba o evaluación. Toda la información en las CRF debe poder relacionarse con estos documentos fuente en el expediente del sujeto. El investigador también debe conservar la forma original del consentimiento informado firmado por el paciente (se da una copia firmada al paciente).

El investigador debe dar acceso al monitor a todos los documentos fuente pertinentes para que confirme que la captura/registro de datos coincidan. Las normas de monitoreo de Novartis requieren que se verifique la presencia del consentimiento informado, el apego a los criterios de inclusión/exclusión, documentación de EAS y el registro de datos que se usarán para todas las variables primarias. Se realizan revisiones adicionales de la congruencia de los datos fuente con las CRF de acuerdo con el plan de monitoreo específico del estudio. No se divulgará la información de los documentos fuente sobre la identidad de los pacientes.

• **Análisis de datos y métodos estadísticos**

Los estadígrafos descriptivos de las variables continuas incluyen N, promedio, desviación estándar (DE), mínimo, cuartil inferior, mediana, cuartil superior y máximo. Para las variables binaria y discreta se proporcionará el número absoluto de sujetos en cada categoría y las frecuencias relativas.

A menos que se indique lo contrario, los valores p se presentarán como valores p bilaterales y la tasa de error tipo I (alfa) será 5%.

Se presentarán los datos de eficacia y seguridad del periodo de tratamiento de los tres siguientes grupos de tratamiento.

- Secukinumab 300 mg
- Placebo

Cualquier análisis de datos realizado independientemente por el investigador debe ser presentado a Novartis antes de su publicación o presentación.

o **Grupos de análisis**

El grupo aleatorizado de análisis (RAS) consiste en todos los sujetos aleatorizados. A menos que se indique lo contrario, los pacientes aleatorizados erróneamente (aleatorizados erróneamente en IRT) serán excluidos del grupo aleatorizado.

El grupo completo de análisis (FAS) comprenderá todos los sujetos analizables del grupo aleatorizado a quienes se les asignó el tratamiento del estudio. De acuerdo con el principio por intención de tratar, los



sujetos serán analizados de acuerdo con el tratamiento al que fueron asignados durante el procedimiento de aleatorización, pero de acuerdo con el estrato real.

El grupo de seguridad incluye a todos los sujetos que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento del estudio. Se analizará a los sujetos de acuerdo con el tratamiento del estudio que recibieron.

○ **Datos demográficos y otras características iniciales de los sujetos**

El resumen estadístico se presentará para las variables continuas de características demográficas e iniciales para cada grupo de tratamiento y para todos los sujetos en el grupo aleatorizado. El número y porcentaje de sujetos en cada categoría se presentará para las variables categóricas para cada grupo de tratamiento y todos los sujetos.

Cualquier padecimiento significativo previo o activo en el momento de firmar el consentimiento informado se codificará usando el diccionario MedDRA. Estos padecimientos se resumirán por clase primaria de sistemas y órganos y término preferido. La historia clínica de LES y NL se resumirá por grupo de tratamiento.

Para establecer un nivel de referencia del riesgo cardiovascular, se resumirán el número y porcentaje de sujetos con factores de riesgo cardiovascular preestablecidos por grupo de tratamiento. El número de factores de riesgo cardiovascular que tiene cada sujeto también se resumirá por grupo de tratamiento. Si no se sabe si un sujeto tiene actualmente o tuvo anteriormente un factor de riesgo específico, se asumirá que el sujeto no tuvo riesgo cardiovascular.

○ **Tratamientos**

**Tratamiento del estudio**

El análisis de los datos del tratamiento del estudio se evaluarán en el grupo de seguridad. El número de inyecciones de activo y placebo recibidas se presentarán por grupo de tratamiento. La duración de la exposición al tratamiento del estudio también se resumirá por grupo de tratamiento. Además se presentará el número y porcentaje de sujetos con niveles de exposición acumulados (por ejemplo, cualquier exposición,  $\geq 1$  semana,  $\geq 2$  semanas,  $\geq 3$  semanas,  $\geq 4$  semanas,  $\geq 8$  semanas, etc.).

**Medicamentos previos y concomitantes**

Los medicamentos previos y concomitantes se resumirán en tablas separadas por grupo de tratamiento. Los medicamentos previos se definen como los tratamientos tomados o suspendidos antes de la primera dosis de tratamiento del estudio. Cualquier medicamento administrado por lo menos una vez entre el día de la primera dosis de tratamiento del estudio aleatorizado y la fecha de la última visita del estudio será un medicamento concomitante, incluyendo aquellos que se iniciaron antes del inicio y continuaron en el periodo en el que se administró el tratamiento del estudio.

Los medicamentos se presentarán en orden alfabético, por códigos de clasificación anatómica terapéutica (ATC) y agrupados por principal grupo anatómico. Las tablas presentan el número total y porcentaje de pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento de un código ATC en particular y por lo menos un tratamiento en un grupo anatómico principal.

Los tratamientos previos y no farmacológicos concomitantes y procedimientos se resumirán por clase de órganos y sistemas y por término preferido del MedDRA.

El número y porcentaje de sujetos que recibieron tratamiento para NL previo o concomitante, se presentarán por grupo de tratamiento aleatorizado.



○ **Análisis de los criterios de valoración primarios**

▪ **Definición de criterio de valoración primario**

El criterio de valoración primario de eficacia es la respuesta renal completa en la semana 52.

La definición del estimando para el criterio de valoración primario es la siguiente:

1. Población: definida a través de criterios de inclusión/exclusión apropiados para reflejar la población objetivo con NL
2. Variable: compuesto de permanecer en el estudio y en el tratamiento aleatorio durante 52 semanas y lograr una RRC a las 52 semanas.
3. Evento intercurrente: el evento intercurrente se captura a través de la definición de la variable
4. Resumen a nivel población: diferencia en las proporciones de respondedores entre los grupos con secukinumab y placebo

▪ **Modelo estadístico, hipótesis y método de análisis**

La hipótesis estadística probada para el objetivo primario es que no hay una diferencia en la proporción de sujetos que cumplen los criterios de respuesta en la semana 52 entre los esquemas de secukinumab y placebo.

Sea que  $p_j$  denota la proporción de respondedores en la semana 52 en los esquemas de tratamiento  $j$ ,  $j=0, 1$ , donde

- 0 corresponde al esquema con placebo,
- 1 corresponde a secukinumab,

En términos estadísticos,  $H_1: p_1 = p_0$ ,  $H_{A1}: p_1 \neq p_0$ , es decir,

$H_1$ : secukinumab no es diferente al esquema de placebo con respecto a la RRC en la semana 52

Se usará el modelo de regresión logística ajustado con respecto a SoC, raza y UPCR inicial en el análisis primario. La diferencia en las proporciones de respuesta marginal con el valor  $p$  y el respectivo intervalo de confianza de 95% se estimará a partir del modelo de regresión logística.

▪ **Manejo de valores ausentes/censura/suspensiones**

La imputación de no respondedores se utilizará para manejar los datos faltantes para el criterio de valoración primario y otros criterios de valoración binarios. Para las variables secundarias continuas y exploratorias se utilizará el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM), que es válido bajo el supuesto de datos ausentes de manera aleatoria. Para la dosis diaria promedio de corticosteroides orales, se utilizará la imputación múltiple para manejar los datos faltantes.

▪ **Análisis de sensibilidad y de apoyo**

Se realizarán análisis de sensibilidad y análisis de apoyo para proporcionar evidencia de que los resultados observados en el análisis primario son robustos. Estos análisis se centrarán en las desviaciones en las suposiciones del modelo y el tratamiento de datos faltantes.

**Análisis de sensibilidad**

El efecto de los datos faltantes en los resultados del análisis de RRC se evaluará también repitiendo el modelo de regresión logística usando diferentes formas para manejar los datos faltantes.

Éstas pueden incluir, entre otras:

- Imputación múltiple
- Análisis de los datos observados



- Análisis de puntos clave

### Análisis de apoyo

Como un análisis de sensibilidad del criterio de valoración primario, se analizará la respuesta renal completa modificada (RRCm).

Un sujeto se define como un respondedor con RRCm cuando cumple una de las siguientes condiciones:

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) dentro del rango normal o no menos de 85% del valor inicial y

- UPCR de 24 horas  $\leq 0.7$  mg/mg

### ○ Análisis de los criterios de valoración secundarios

#### ▪ Estrategia de pruebas

A continuación se describen las variables secundarias de eficacia y el método para ajustar la multiplicidad.

H<sub>2</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferentes de placebo con respecto al cambio desde el inicio en la UPCR de 24 horas en la semana 52 en comparación con el valor inicial

H<sub>3</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente del esquema de placebo con respecto a la proporción de sujetos que logran RRP en la semana 52

H<sub>4</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto a la dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52

H<sub>5</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente del esquema de placebo con respecto a la proporción de sujetos que logran RRP en la semana 24

H<sub>6</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto al tiempo hasta lograr RRC,

H<sub>7</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto al tiempo hasta lograr RRP,

H<sub>8</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto al tiempo hasta lograr una UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg en la primera orina de la mañana

H<sub>9</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto al cambio promedio con respecto al valor inicial en la puntuación de FACIT-Fatigue© en la semana 52

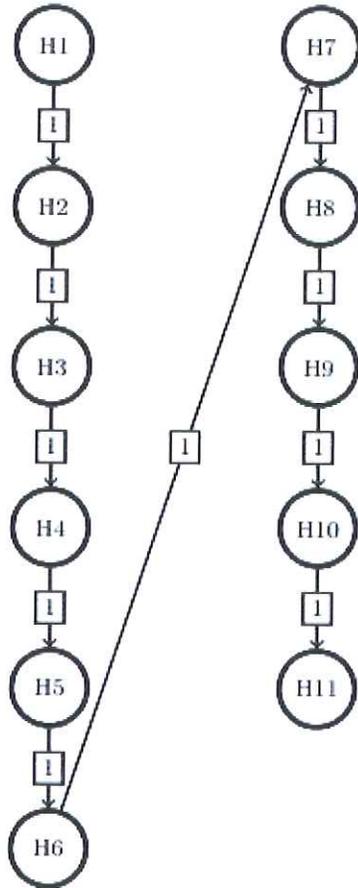
H<sub>10</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto a la mejoría en el cambio promedio desde el inicio en SF-36 PCS en la semana 52

H<sub>11</sub>: Secukinumab 300 mg no es diferente de placebo con respecto a la mejoría en el cambio promedio desde el inicio en la puntuación de salud física de LupusQoL en la semana 52

Se utilizará una estrategia de pruebas secuenciales para controlar la multiplicidad de pruebas. El método gráfico de (Bretz 2009) de pruebas de rechazo secuencial se usa para ilustrar la estrategia de pruebas:



- **Figura Error! No text of specified style in document.-2 Estrategia de pruebas**



El error por familia se establecerá en  $\alpha=5\%$  bilateral y se controlará con la estrategia de pruebas jerárquicas propuesta.

Las hipótesis (H1) para el objetivo primario (RRC en la semana 52) para secukinumab vs. placebo se probarán en  $\alpha$ . Si la H1 es rechazada, se probará la hipótesis H2 en  $\alpha$ . Si la H2 es rechazada, se probará la hipótesis H3 y así sucesivamente.

#### **Definiciones de estimandos para las variables secundarias**

La definición del estimando para las variables binomiales secundarias es la siguiente:

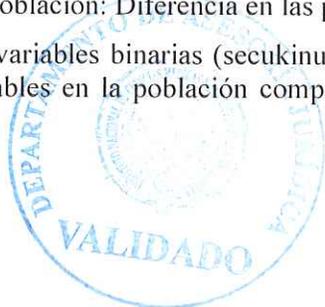
A. Población: definida a través de criterios de inclusión/exclusión apropiados para reflejar la población objetivo con NL, a menos que se especifique lo contrario.

B. Variable: compuesto de permanecer en el estudio y en el tratamiento aleatorio durante 16 semanas y lograr una *variable* (por ejemplo, RRP) en 52 (o 24) semanas.

C. Evento intercurrente: el evento intercurrente se captura a través de la definición de la variable

D. Resumen a nivel población: Diferencia en las proporciones de respuesta marginal entre los tratamientos

El estimando de las variables binarias (secukinumab vs. placebo) se obtiene de un modelo de regresión logística para covariables en la población completa de análisis (FAS). Se calculará la diferencia en las



proporciones de respuesta marginal para las comparaciones del esquema de secukinumab vs. placebo utilizando el modelo de regresión logística ajustado. En el análisis, los sujetos que abandonan el estudio o que conozcan la asignación al tratamiento antes del punto de valoración de interés o que no tienen datos de respuesta en el punto de valoración de interés son considerados como no respondedores.

La definición del estimando para las variables continuas secundarias excepto la dosis diaria promedio de corticosteroides orales es la siguiente:

A. Población: definida a través de criterios de inclusión/exclusión apropiados para reflejar la población objetivo con NL

B. Variable: *variable* (por ejemplo, cambio desde el inicio en la UPCR) de interés

C. Evento intercurrente: no manifestó eventos intercurrentes antes de la semana 52

D. Resumen a nivel de población: diferencia de medias variables entre las condiciones de tratamiento

El estimando para las variables continuas en la semana 52 (secukinumab vs. placebo) obtenidas de un modelo de mediciones repetidas en la población FAS asumiendo que los sujetos que abandonan el estudio o tienen datos faltantes en la semana 52 faltan al azar (MAR).

La definición del estimando para la dosis diaria promedio de corticosteroides orales es la siguiente:

A. Población: definida a través de criterios de inclusión/exclusión apropiados para reflejar la población objetivo con NL

B. Variable: compuesto de: permanecer en el estudio y en el tratamiento aleatorizado durante 16 semanas y lograr una respuesta *variable* (por ejemplo, PRR) a las 52 (o 24) semanas

C. Evento intercurrente: datos observados independientemente de los eventos intercurrentes

D. Resumen a nivel de población: diferencia de medias variables entre las condiciones de tratamiento

La definición del estimando para las variables secundarias de tiempo hasta el evento es la siguiente:

A. Población: definida a través de criterios de inclusión/exclusión apropiados para reflejar la población objetivo con NL

B. Variable: tiempo hasta la *respuesta de interés* (por ej., RRC)

C. Evento intercurrente: no manifestó eventos intercurrentes antes de la semana 52

D. Resumen a nivel población: cociente de riesgo de secukinumab vs. placebo

Para todos los criterios de valoración secundarios, se pueden especificar estimandos de interés complementarios en el plan de análisis estadístico.

### UPCR en la semana 52

Para el cambio en la UPCR se realizará un análisis de la relación  $\log_e$  del valor en tratamiento contra el valor inicial (calculado dividiendo el valor posterior al inicio entre el valor inicial y después aplicando la transformación  $\log_e$ ) para normalizar la distribución de UPCR en cada visita de análisis. Se evaluarán las diferencias entre los tratamientos en el cambio en la UPCR con relación al valor inicial usando MMRM con el grupo de tratamiento, factor de estratificación (SoC), raza y visita de análisis como factores y  $\log_e$  inicial de UPCR como covariables continuas. El tratamiento por visita de análisis y  $\log_e$  inicial de UPCR por visita de análisis se incluirán como términos de interacción en el modelo. Se asumirá un estructura de covarianza no estructurada para el modelo. Se determinará la significancia del efecto del tratamiento para los esquemas de secukinumab en diferentes visitas de análisis a partir de comparaciones por pares realizadas entre secukinumab y placebo en las visitas de análisis correspondientes.

### RRP en la semana 24 o en la semana 52



115

Se usará el modelo de regresión logística ajustando con respecto al SoC, raza y UPCR inicial en el análisis primario. La diferencia en las proporciones de respuesta marginal con el valor p y el respectivo intervalo de confianza de 95% se estimará a partir del modelo de regresión logística.

#### **Dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrados entre la semana 16 y la semana 52**

Las diferencias entre tratamientos en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales administrada entre la semana 16 y semana 52 se evaluarán con un análisis del modelo de covarianza (ANCOVA) incluyendo el grupo de tratamiento, raza, dosis inicial y SoC como covariables. Los datos faltantes se manejarán utilizando imputación múltiple.

#### **Tiempo hasta lograr RRC**

Las diferencias en el tiempo hasta lograr la RRC entre tratamientos se evaluarán utilizando una prueba del orden logarítmico estratificada por raza y SoC. Los cocientes de riesgo para estas comparaciones de lograr la respuesta y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% se calcularán usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado con el grupo de tratamiento y  $\log_e$  inicial de UPCR como variable explicativa y estratificado por raza y SoC. Los sujetos que no hayan logrado una respuesta en la semana 52 se considerarán como observaciones censuradas. Se presentarán curvas de Kaplan-Meier para cada tratamiento.

#### **Tiempo hasta lograr RRP**

Las diferencias en el tiempo hasta lograr RRP entre tratamientos se evaluarán utilizando una prueba del orden logarítmico estratificada por raza y SoC. Los cocientes de riesgo para estas comparaciones de lograr la respuesta y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% se calcularán usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado con el grupo de tratamiento y  $\log_e$  inicial de UPCR como variable explicativa y estratificado por raza y SoC. Los sujetos que no hayan logrado una respuesta en la semana 52 se considerarán como observaciones censuradas. Se presentarán curvas de Kaplan-Meier para cada tratamiento.

#### **Tiempo hasta lograr una UPCR $\leq 0.5$ mg/mg en la primera orina de la mañana**

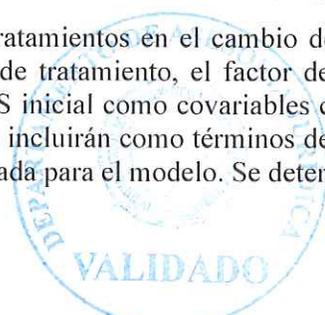
Las diferencias entre tratamientos en el tiempo hasta lograr una UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg en la primera micción de la mañana se evaluarán utilizando una prueba del orden logarítmico estratificada por raza y SoC. Los cocientes de riesgo para estas comparaciones de lograr la respuesta y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% se calcularán usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado con el grupo de tratamiento y  $\log_e$  inicial de UPCR como variable explicativa y estratificado por raza y SoC. Los sujetos que no hayan logrado una respuesta en la semana 52 se considerarán como observaciones censuradas. Se presentarán curvas de Kaplan-Meier para cada tratamiento.

#### **Cambio en FACIT-Fatigue© desde el inicio en la semana 52**

Se evaluarán las diferencias entre los tratamientos en el cambio desde el inicio en FACIT-Fatigue© usando MMRM con el grupo de tratamiento, factor de estratificación (SoC), raza y visita de análisis como factores y FACIT-Fatigue© inicial como covariables continuas. El tratamiento por visita de análisis y FACIT-Fatigue© inicial por visita de análisis se incluirán como términos de interacción en el modelo. Se asumirá un estructura de covarianza no estructurada para el modelo. Se determinará la significancia del efecto del tratamiento de los esquemas de secukinumab en diferentes visitas de análisis a partir de comparaciones por pares realizadas entre secukinumab y placebo en las visitas de análisis correspondientes.

#### **Cambio en SF-36 PCS desde el inicio en la semana 52**

Las diferencias entre tratamientos en el cambio desde el inicio en el SF-36 PCS se evaluará utilizando MMRM con el grupo de tratamiento, el factor de estratificación (SoC), raza y visita de análisis como factores y el SF-36 PCS inicial como covariables continuas. El tratamiento por visita de análisis e inicial por visita de análisis se incluirán como términos de interacción en el modelo. Se asumirá un estructura de covarianza no estructurada para el modelo. Se determinará la significancia del efecto del tratamiento de los



*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

esquemas de secukinumab en diferentes visitas de análisis a partir de comparaciones por pares realizadas entre secukinumab y placebo en las visitas de análisis correspondientes.

### **Cambio en la puntuación de salud física de LupusQoL desde el inicio en la semana 52**

Las diferencias entre tratamientos en el cambio desde el inicio en la puntuación de salud física de LupusQoL se evaluarán utilizando MMRM con el grupo de tratamiento, factor de estratificación (SoC), raza y visita de análisis como factores y la puntuación inicial de salud física inicial de LupusQoL como covariables continuas. El tratamiento por visita de análisis y puntuación inicial de salud física LupusQoL por visita de análisis se incluirán como términos de interacción en el modelo. Se asumirá un estructura de covarianza no estructurada para el modelo. Se determinará la significancia del efecto del tratamiento de los esquemas de secukinumab en diferentes visitas de análisis a partir de comparaciones por pares realizadas entre secukinumab y placebo en las visitas de análisis correspondientes.

### **▪ Criterios de valoración de seguridad**

En todos los análisis de seguridad, se utilizará el grupo de seguridad. Todas las listas y tablas se presentarán por grupo de tratamiento.

### **Eventos adversos**

Se resumirán los eventos adversos derivados del tratamiento (es decir, eventos que comenzaron después de la primera dosis de tratamiento del estudio o eventos presentes antes de la primera dosis de tratamiento del estudio pero que aumentaron en severidad con base en el término preferido y la última dosis o antes + 84 días).

Los eventos adversos se resumirán presentando, por cada grupo de tratamiento, el número y porcentaje de sujetos que tuvieron cualquier EA, un evento EA de una clase primaria de órganos y sistemas y cada EA individual (término preferido). También se presentarán los EA por severidad y por EA relacionados con el tratamiento del estudio. Si un sujeto reportó más de un evento adverso con el mismo término preferido, se presentará el evento adverso con la mayor severidad. Si un sujeto reportó más de un evento adverso dentro de la misma clase primaria de órganos y sistemas, el sujeto contará sólo una vez con la mayor severidad en el nivel de clase de órganos y sistemas, cuando corresponda. También se resumirán los eventos adversos serios.

Según sea pertinente, la incidencia de EA se presentará por 100 años paciente de exposición (tasas de incidencia ajustadas por exposición).

Se proporcionarán resúmenes separados de muertes, EAS, otros EA significativos que llevaron a la suspensión y EA que llevaron a la suspensión del tratamiento del estudio.

Se presentará una exposición gráfica de las frecuencias relativas dentro de las clases de órganos y sistemas y riesgos relativos, según corresponda.

### **Signos vitales**

Se analizarán las determinaciones de signos vitales usando estadísticas resumidas del cambio desde el valor inicial para cada visita posterior al inicio. Estas estadísticas resumidas se presentarán por signo vital y grupo de tratamiento. El cambio desde el valor inicial sólo se resumirá para los sujetos con valores iniciales y posteriores al inicio.

### **ECG de 12 derivaciones**

Se presentarán estadígrafos descriptivos para las variables de ECG.



117

## Evaluaciones clínicas de laboratorio

Se presentará el resumen de las evaluaciones de laboratorio de los dos grupos de pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y análisis general de orina). Se presentarán resúmenes estadísticos descriptivos del cambio a partir del valor inicial a cada visita del estudio. Estos resúmenes descriptivos se presentarán por grupo de prueba, prueba de laboratorio y grupo de tratamiento. El cambio desde el valor inicial sólo se resumirá para los sujetos con valores iniciales y posteriores al inicio.

## Inmunogenicidad

Se proporcionarán estadígrafos descriptivos resumidos del porcentaje de sujetos con muestras de sangre para inmunogenicidad (anticuerpos contra el medicamento), incluyendo anticuerpos contra el medicamento derivados del tratamiento. Si corresponde, también se presentarán tablas de cambio.

### ○ Análisis de los criterios de valoración exploratorios

Todas las siguientes variables exploratorias de eficacia se analizarán en el FAS en todas las visitas de análisis aplicables a menos que se especifique lo contrario.

- Cambio desde el inicio en la UACR en orina de 24 horas en la semana 52
- Proporción de sujetos que presentaron exacerbación proteinúrica renal como se define a continuación
  - un aumento persistente en la UPCR de la primera orina de la mañana de más de 1.0 mg/mg después de lograr una RRC o
  - un aumento del doble de la proteinuria, en la UPCR de primera orina de la mañana con valores de más de 1.0 mg/mg, después de lograr una RRP
- Cambio desde el inicio en la TFGe con el tiempo
- Proporción de sujetos que tienen sedimentos urinarios con el tiempo en comparación con placebo
- Evaluar el cambio en la respuesta con el tiempo en la RRC, RRP, UPCRm tratamiento de mantenimiento con esteroides, puntuación de FACIT-Fatigue<sup>®</sup>, puntuación de SF-36, puntuaciones de QoL dominio de lupus.
- Proporción de sujetos que fracasaron con el tratamiento en la semana 52. El fracaso terapéutico se definirá como cualquiera de lo siguiente:
  - Proteinuria persistente de rango nefrótico (UPCR >3).
  - La UPCR no mejora >40% a las 52 semanas.
  - Aumento del doble en el valor de creatinina sérica o disminución >40% en la TFGe con relación al valor inicial
  - Necesidad de tratamiento de reemplazo renal / diálisis o trasplante renal
  - Muerte (por complicaciones de la enfermedad)
- Evaluar la proporción de sujetos con compromiso articular con el tiempo en la población de sujetos que presentaron compromiso articular en el inicio
- Proporción de sujetos que antes de la semana 52 cumplieron los criterios de mejoría en los dominios de LES (SLEDAI-2000, CLASI, DAS28-CRP, LLDAS). Criterios para el índice de respondedores LES:
  - Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-2000)
  - CLASI (Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso cutáneo)
  - DAS28-CRP es una medición de la actividad de la enfermedad basada en el número de articulaciones inflamadas y sensibles ala palpación, hsCRP y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente
  - LLDAS es estado de baja actividad de la enfermedad por lupus



- Títulos de ANA, anticuerpos anti-dsDNA y anticuerpos aPL (Ab anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-beta 2 glucoproteína); niveles séricos del complemento (C3, C4/CH50; títulos de los de Ig totales circulantes e isotipos IgA, IgM e IgG)
  - Proporción de sujetos con un cambio en la estadificación de ERC o que requieren tratamiento de reemplazo renal
- Definición de estadios de ERC:
- Estadio 1 con TFG normal o alta (TFG > 90 mL/min);
  - Estadio 2 ERC leve (TFG = 60-89 mL/min);
  - Estadio 3A ERC moderada (TFG = 45-59 mL/min);
  - Estadio 3B ERC moderada (TFG = 30-44 mL/min);
  - Estadio 4 ERC grave (TFG = 15-29 mL/min);
  - Estadio 5 ERC terminal (TFG <15 mL/min (Levin et al 2013))
- Evaluación de las concentraciones de secukinumab en relación con la respuesta al tratamiento
  - Análisis cuantitativo de anticuerpos antifármaco
  - Marcadores incluyendo entre otros, anticuerpos anti-C1q, anti-A08 y anti-histona en suero, NGAL en suero, NGAL en orina, KIM-1 en orina, lipocalina-2 en orina, microglobulina beta 2 en orina, cistatina C urinaria, MCP-1 en orina y TWEAK en orina

Para las variables binarias, la proporción de respondedores puede resumirse junto con su IC de 95% para cada tratamiento aleatorio con base en los datos observados. Los detalles se proporcionarán en el plan del análisis estadístico. Para las variables continuas, se pueden proporcionar estadígrafos descriptivos de las variables utilizando los datos observados o el cambio desde el inicio en cada esquema de tratamiento. Los estadígrafos descriptivos incluyen N, promedio, DE, valor mínimo, cuartil inferior, mediana, cuartil superior y máximo. Los detalles se proporcionarán en el plan del análisis estadístico.

Se harán comparaciones de secukinumab vs. placebo.

#### ▪ **Resultados reportados por el paciente**

Las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud se basarán en el FAS, salvo que se especifique lo contrario.

#### **SF-36**

Se evaluarán las siguientes variables:

- Puntuaciones de dominio de SF-36 (basadas en una escala de 0 a 100)
- Puntuaciones PCS y MCS de SF-36 (puntuaciones basadas en normas)
- Respondedor PCS y MCS de SF-36 (mejoría  $\geq 2.5$  puntos, [Lubeck 2004])

Para el cambio en las puntuaciones resumidas de SF-36 (PCS y MCS), se proporcionarán estadígrafos descriptivos utilizando los datos observados en cada esquema de tratamiento. Las diferencias entre tratamientos se evaluarán utilizando MMRM.

Se resumirán las puntuaciones de los dominios de SF-36 por tratamiento.

#### **FACIT-Fatiga**

Para el cambio en las puntuaciones de FACIT-Fatigue, se proporcionarán estadígrafos descriptivos de los datos observados por visita y el cambio con respecto al inicio en FACIT. Las diferencias entre tratamientos se evaluarán utilizando MMRM.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

## LupusQoL

Para el cambio en las puntuaciones de los dominios de LupusQoL, se proporcionarán estadígrafos descriptivos de los datos observados por visita y el cambio con respecto al inicio en cada tratamiento. Las diferencias entre tratamientos se evaluarán utilizando MMRM.

### ▪ **Farmacocinética**

Todos los sujetos con datos de concentración serán incluidos en el análisis de datos PK.

#### **Variables farmacocinéticas**

Se determinará el siguiente parámetro PK:  $C_{min,ss}$ . La  $C_{min,ss}$  se determinará usando el software Phoenix. Se enumerarán las concentraciones séricas individuales en  $\mu\text{g/mL}$ . Todas las concentraciones por debajo del límite de cuantificación o datos faltantes se indicarán como tal en las listas de datos de concentración. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación se tratarán como cero en el resumen estadístico sólo para los datos de concentración.

Durante el modelado de la PK de secukinumab, se seguirán los principios amplios especificados en las *guías de la FDA para la industria: Población farmacocinética*.

#### **Métodos estadísticos para análisis farmacocinéticos**

Se proporcionarán estadísticos descriptivos por visita/hora para el parámetro mencionado anteriormente  $C_{min,ss}$  y concentraciones mínimas antes de alcanzar estado estable e incluirán medias aritméticas y geométricas, DE, mediana, mínimo y máximo. Las concentraciones individuales se enumerarán por sujeto.

### ▪ **ADN y ARN**

Los estudios exploratorios de ADN y ARN están diseñados para investigar la asociación entre los factores genéticos (genotipos) y evaluaciones clínicas (fenotipos) que se obtienen durante el estudio clínico. Sin evidencia previa de una fuerte asociación, un número de posibles asociaciones se evalúan con análisis exploratorios. Para los análisis se utiliza una serie de pruebas estadísticas. A menudo se necesitan datos adicionales de otros estudios clínicos para confirmar las asociaciones. En forma alternativa, si el número de sujetos reclutados en el estudio es demasiado pequeño para realizar los análisis estadísticos apropiados, los datos se pueden combinar, según corresponda, con los de otros estudios para aumentar el conjunto de datos para análisis.

Los datos generados en la plataforma sin hipótesis se reportarán por separado (por ejemplo, un apéndice al CSR).

### ▪ **Biomarcadores**

Los estudios de marcadores solubles investigan las diferencias en el nivel de expresión de proteínas o péptidos entre los pacientes en un líquido corporal dado. La meta de esos estudios es permitir la identificación de biomarcadores potenciales proteínas o péptidos de la acción del tratamiento o enfermedad y entender mejor los mecanismos moleculares subyacentes asociados. Al aplicar los métodos de análisis estadístico (por ejemplo, análisis del componente principal) entre los grupos de sujetos, distintos puntos de valoración del estudio o entre los grupos del estudio de otros estudios clínicos, puede ser posible identificar los patrones asociados con el estado de la enfermedad o respuesta al tratamiento farmacológico. Sin embargo, el tipo exacto de método de análisis de datos dependerá del tipo de datos obtenidos en el estudio y por lo tanto el análisis se basará en estos datos y no serán parte del reporte del estudio clínico (CSR).



## ▪ **Relaciones PK/PD**

La relación entre las concentraciones séricas individuales de secukinumab y la evolución de la respuesta de eficacia puede explorarse en presentaciones gráficas, si es adecuado.

## ○ **Análisis provisionales**

### *Análisis de inutilidad*

Se realizará un análisis de inutilidad cuando aproximadamente el 30% de los sujetos hayan finalizado las primeras 52 semanas del tratamiento. En este análisis de inutilidad se tomará una decisión de Continuar/No continuar con base en la probabilidad predictiva calculada a partir de la RRC lograda en la semana 52. El análisis lo realizará un estadístico y programador independiente que apoya a un DMC externo. Las reglas de no continuar por inutilidad se definirán en los estatutos del DMC.

También se realizará un análisis de PK en esa ocasión basado en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento (con la posible inclusión de puntos de valoración posteriores, por ejemplo, las semanas 36 y 52, según disponibilidad), con el objetivo de comprobar la idoneidad de la exposición al medicamento, especialmente en relación con la proteinuria. El análisis puede incluir estadísticos descriptivos de la concentración del medicamento por punto de valoración y nivel de proteinuria. El efecto de la proteinuria en la concentración de secukinumab puede explorarse más por medio de un enfoque PK poblacional que integre todos los puntos de valoración en un solo análisis; este análisis se basará en el modelo descrito en (Bruin et al 2017) y se realizará si corresponde, por ejemplo, si el análisis basado en los estadísticos descriptivos no es concluyente.

### *Análisis provisional*

Con base en el diseño secuencial del grupo aplicado en el estudio, se planea un análisis provisional cuando 2/3 o el 67% de los sujetos completen 52 semanas de tratamiento. Los resultados de este análisis provisional apoyarán la toma de decisiones concerniente al este estudio clínico, es decir, continuar o suspender el estudio con base en los hallazgos de eficacia y/o seguridad.

Se utilizará una función de gasto alfa de Lan-De Mets con límite de detención de tipo O'Brien Fleming (como se implementó en el software East 6.3) para mantener la tasa de error global de tipo I para los criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 52 (O'Brien and Fleming 1979).

Con base en la elección de la función de gasto  $\alpha$  descrita anteriormente, el límite de eficacia en cuanto a la escala de valor p en el análisis provisional se calcula como  $p=0.012$  en una prueba bilateral. El valor p observado (es decir, nominal) tiene que ser menor de 0.012 para concluir eficacia superior en el análisis provisional. Si una hipótesis no es rechazada en el análisis provisional, se volverá a probar en el análisis de la semana 52. El límite de eficacia para el análisis final en cuanto a la escala de valor p es  $p=0.046$ .

Los límites exactos de rechazo se calcularán después de que esté disponible el número exacto de sujetos en cada grupo de tratamiento.

Se utilizará una jerarquía de pruebas secuenciales para probar las hipótesis secundarias. Las hipótesis secundarias se probarán en el análisis provisional sólo si se rechaza la hipótesis primaria. Esto garantiza el nivel global de significancia de 5% para las hipótesis primarias y secundarias (Glimm et al 2010). Para los criterios de valoración secundarios de la semana 52 se usarán los mismos límites de rechazo para el criterio de valoración primario.



○ **Cálculo del tamaño de la muestra**

▪ **Criterios de valoración primarios**

El tamaño total de la muestra planeada es de 460 sujetos. Con base en las publicaciones médicas (Mysler et al 2013), (Rovin et al 2012) se asumió una tasa de respuesta del control de aproximadamente 30%. Suponiendo una diferencia de tratamiento de 15% con una tasa de respuesta de 45% para secukinumab, la potencia para rechazar la hipótesis nula para el criterio de valoración primario (RRC) es de 92%. Los supuestos se resumen en la [Tabla 12-1](#) a continuación.

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-4 Potencia para el criterio de valoración primario**

Análisis	Tasa de respuesta del control	Tasa de respuesta de secukinumab	Tamaño de la muestra	Potencia acumulada para el criterio de valoración primario
Análisis provisional	30%	45%	306	60%
Análisis final	30%	45%	460	92%

▪ **Criterios de valoración secundarios**

Utilizando datos publicados del control (Mysler et al 2013), (Rovin et al 2012), (Deng et al 2018) (Wallace et al 2017), (McElhone et al 2016) y asumiendo los efectos del tratamiento para secukinumab, se muestra un resumen de potencial para los parámetros secundarios de eficacia en la [Tabla 12-2](#) para los criterios de valoración binarios, [Tabla 12-3](#) para los criterios de valoración continuos y [Tabla 12-4](#) para los criterios de tiempo hasta el evento. La potencia para los criterios de valoración secundarios se calculó con el diseño secuencial del grupo y se presenta la potencia acumulada total, para rechazar el análisis provisional o el final.

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-5 Resumen de la potencia para los criterios de valoración secundarios binarios**

Criterio de valoración	Tasa de respuesta		Potencia
	Secukinumab 300 mg (N = 230)	Placebo (N = 230)	
RRP en la semana 52	75%	60%	93%
RRP en la semana 24	75%	60%	93%



*(Handwritten mark)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten checkmark)*

- **Tabla Error! No text of specified style in document.-6 Resumen de potencia o criterios de valoración continuos**

Criterio de valoración	Valores promedio		Desviación estándar común	Potencia
	Secukinumab 300 mg (N = 230)	Placebo (N = 230)		
Cambio desde el inicio en la UPCR en la semana 52	-3.5	-2.68	2.69	90%
Dosis diaria promedio de corticosteroides entre la semana 16 y la semana 52	5	5.52	1.67	91%
Cambio en FACIT-Fatigue® desde el inicio en la semana 52	7.0	2.82	10.0	99%
Cambio en SF-36 PCS desde el inicio en la semana 52	6.1	3.1	8.0	98%
Cambio desde el inicio en la salud física de LupusQoL en la semana 52	9.6	5.6	14	86%

- **Tabla Error! No text of specified style in document.-7 Resumen de la potencia para los criterios de valoración de tiempo hasta el evento**

Criterio de valoración	Tasas de eventos y cocientes de riesgo		Potencia
	Placebo (N = 230) Tasa de eventos en la semana 52	Cociente de riesgo Secukinumab (N = 230)	
Tiempo hasta la RRC	30%	1.67	92%
Tiempo hasta la RRP	60%	1.67	99%
Tiempo hasta UPCR ≤ 0.5 mg/mg	35%	1.67	95%



- **Consideraciones éticas y procedimientos administrativos**

- **Cumplimiento con las normas reglamentarias y éticas**

Este estudio clínico se diseñó y se debe implementar, ejecutar y reportar de acuerdo con las Guías Tripartitas Armonizadas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para las Buenas Prácticas Clínicas, con los reglamentos locales aplicables (incluida la Directiva Europea 2001/20/EC, título 21 del Código de Reglamentos Federales (CFR) de EUA) y los principios de ética establecidos en la Declaración de Helsinki.

- **Responsabilidades del investigador y el IRB/IEC**

Antes de iniciar un estudio, el investigador/la institución debe obtener la aprobación/opinión favorable del Consejo Institucional de Investigación/Comité de Ética Independiente (IRB/IEC) para el protocolo del estudio, forma de consentimiento informado, actualizaciones al formato de consentimiento, procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, publicidad) y otra información escrita a proporcionar a los sujetos. Antes del inicio del estudio, el investigador debe firmar una página de firmas del protocolo confirmando su aceptación para realizar el estudio de acuerdo con estos documentos y todas las instrucciones y procedimientos del mismo y dar acceso a todos los datos y registros pertinentes a los monitores y auditores de Novartis, representantes de Aseguramiento de Calidad de Novartis, representantes de Novartis, IRB/IEC y autoridades reguladoras según se necesite. Si la autoridad reguladora solicita una inspección del centro clínico, el investigador debe informar inmediatamente a Novartis acerca de esa petición.

- **Publicación del protocolo y resultados del estudio**

El protocolo se registrará en una base de datos accesible al público como [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y como se requiere en EudraCT. Además, después del fin del estudio (definido como última visita del último paciente) y la finalización del reporte del estudio, los resultados de este estudio se presentarán para publicación y se publicarán en una base de datos de resultados de estudios clínicos de acceso público, como el sitio web de resultados de estudios clínicos de Novartis y todos los sitios web requeridos de las autoridades sanitarias (por ejemplo, [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov), EudraCT, etc.).

Para consultar los detalles de la política de publicación de Novartis, incluyendo los criterios de autoría, consulte los materiales de política de publicación de Novartis que se le proporcionaron en las reuniones de investigadores del estudio.

- **Control de calidad y aseguramiento de calidad**

Novartis mantiene un sistema de administración de calidad (QMS) robusto que incluye todas actividades implicadas en aseguramiento de calidad y control de calidad, para garantizar el cumplimiento con los procedimientos normalizados de operación así como los reglamentos de GCP globales/locales aplicables y las guías de ICH.

Las auditorías de los centros del investigador, proveedores y sistemas de Novartis las llevan a cabo auditores, independientes de aquellos que participan en la conducción, monitoreo o control de calidad del estudio clínico. El proceso de auditoría clínica usa un método basado en conocimientos/riesgo.

Las auditorías se realizan para evaluar el cumplimiento con las buenas prácticas clínicas, con los requisitos regulatorios globales y locales, los protocolos y SOP internos y de acuerdo con los procesos escritos de Novartis.

- **Apego al protocolo**

Este protocolo define los objetivos del estudio, los procedimientos del estudio y los datos a recopilar de los participantes del estudio. Las evaluaciones adicionales necesarias para asegurar la seguridad de los sujetos se deben administrar como se considere necesario para cada caso. En ninguna circunstancia, incluyendo la



recolección accidental, el investigador tiene permitido obtener datos adicionales o realizar procedimientos adicionales para ningún otro fin que involucre a los medicamentos del estudio del protocolo, que no sea el objetivo del estudio. Si a pesar de esta prohibición, los datos, la información y la observación se recopilaran incidentalmente, el investigador lo notificará inmediatamente a Novartis y no lo usará para ningún otro fin que no sea el estudio, a excepción del monitoreo apropiado de los participantes del estudio.

Los investigadores confirman que emplearán la diligencia debida para evitar desviaciones del protocolo. Si un investigador considera que una desviación del protocolo mejoraría la conducción del estudio, ésta se debe considerar como una enmienda al protocolo, y no se puede implementar a menos que tal enmienda sea aceptada por Novartis y aprobada por el IRB/IEC y las autoridades sanitarias, cuando se requiera.

o **Enmiendas al protocolo**

Todo cambio o adición al protocolo sólo se harán por escrito en una enmienda al protocolo que debe ser aprobada por Novartis, las autoridades sanitarias cuando lo requieran y el IRB/IEC antes de su implementación.

Sólo las enmiendas que son necesarias para la seguridad de los sujetos pueden ser implementadas inmediatamente siempre y cuando las autoridades sanitarias y el IRB/IEC que revisa el protocolo sean notificados.

No obstante la necesidad de la aprobación de las enmiendas formales al protocolo, se espera que el investigador tome las medidas inmediatas necesarias para la seguridad de cualquier sujeto incluido en este estudio, incluso si las medidas representan una desviación del protocolo. En esos casos, se debe notificar a Novartis sobre esas medidas e informar al IRB/IEC del centro del estudio de acuerdo con los reglamentos locales.



## • Referencias

Las referencias están disponibles cuando se soliciten

ACR (2001) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*; 44(7):1496-503.

Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al (2005) The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol*; 125:889-94.

Allam R, Anders HJ (2008) The role of innate immunity in autoimmune tissue injury. *Curr Opin Rheumatol*; 20:538-44.

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al (2009) Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis *J Am Soc Nephrol*; 20:1103-12.

Bakoush O, Tencer J, Tapia J, et al (2002) Higher urinary IgM excretion in type 2 diabetic nephropathy compared to type 1 diabetic nephropathy *Kidney International*; 61:203-8.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al (2012) Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 71:1771-82

Bettelli E, Carrier Y, Kuchroo VK (2006) Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*; 441:235-8.

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*; 35(6):630-40.

Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al (2009) A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*; 28:586-604.

Bruin G, Loesche C, Nyirady J, et al (2017) Population Pharmacokinetic Modeling of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Clin Pharmacol*; 57(7):876-85.

Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al (2014) The role of disease activity score 28 in the evaluation of articular involvement in systemic lupus erythematosus. *Scientific World Journal*; article ID: 236842.

Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol*; 11(3):570-9.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al (2003) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*; 82(5):299-308.

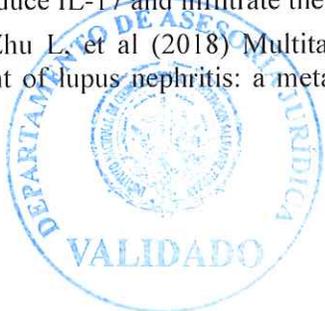
Chen DY, Chen YM, Wen MC, et al (2012) The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus*; 21:1385-96.

Cipriano E, Ceccarelli F, Massaro L, et al (2015) Joint involvement in patients affected by systemic lupus erythematosus: application of the swollen to tender joint count ratio. *Reumatismo*; 62(2):62-7.

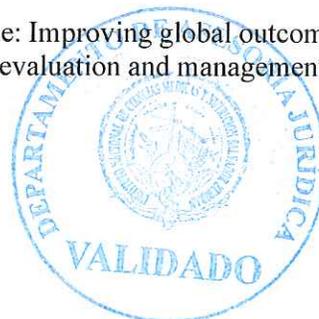
Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) (2015) guidance document: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf).

Crispín JC, Oukka M, Bayliss G (2008) Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*; 181(12):8761-6.

Deng J, Luo L, Zhu L, et al (2018) Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Turk J Med Sci*; 48(5):901-10.



- FDA (2018) guidance document: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM201790.pdf>.
- Faurschou M, Dreyer L, Kamper A, et al (2010) Long-Term Mortality and Renal Outcome in a Cohort of 100 Patients With Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 62(6):873–80.
- Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al (2015) Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*; 67(6):1577-85.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al (2016) Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann. Rheum. Dis*; 75(9):1615-21.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB (2002) Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*; 29:288–91.
- Glimm E, Maurer W, Bretz F (2010) Hierarchical testing of multiple endpoints in group-sequential trials. *Stat Med*; 29(2):219-28.
- Grootscholten C, Berden JH (2006) Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol. Dial. Transplant*; 21(6):1465-9.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al (2012) American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 64(6):797-808.
- Hirai Y, Masayuki I, Takanori S, et al (2012) IL-17A stimulates granulocyte colony-stimulating factor production via ERK1/2 but not p38 or JNK in human renal proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*; 302:F244-50.
- Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 40(9):1725.
- Holloway L, Humphrey L, Heron L, et al (2014) Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes*; 12:116.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al (2010) The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis*; 69(1):61-4.
- Koga T, Ichinose K, and Tsokos GC (2017) T cells and IL-17 in Lupus Nephritis. *Clin Immunol*; 185:95–9.
- Krebs CF, Schmidt T, Riedel J, et al (2017) T helper type 17 cells in immune-mediated glomerular disease. *Nat Rev Nephrol*; 13(10):647-59.
- Kurts C, Panzer U, Anders H, et al (2013) The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*; 13(10):738-53.
- Kwan BC, Tam LS, Lai KB, et al (2009) The gene expression of type 17 T-helper cell-related cytokines in the urinary sediment of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*; 48(12):1491-7.
- Kyttaris VC, Kampagianni O, Tsokos GC (2013) Treatment with Anti-Interleukin 23 Antibody Ameliorates Disease in Lupus-Prone Mice. *Biomed Res Int*; article ID. 861028.
- Kyttaris VC, Zhang Z, Kuchroo VK, et al (2010) Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*; 184(9):4605-9.
- Levey A, Stevens L, Schmid C, et al (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*; 150(9):04-612.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al (2013) 'Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' *Kidney International Supplements*; 3(1):1-150.



Lubeck DP (2004) Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*; 22(2):27-38.

Markowitz GS, D'Agati VD (2007) The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*; 71(6):491-5.

Martínez-Martínez MU, Martínez-Martínez MU, Mandeville P, et al (2013) CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nefrologia*; 33(1):99-106.

McElhone K, Abbott J, Sutton C, et al (2016) Sensitivity to Change and Minimal Important Differences of the LupusQoL in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 68(10):1505-13.

Meibohm B, Zhou H (2012) Characterizing the Impact of Renal Impairment on the Clinical Pharmacology of Biologics. *Journal of Clinical Pharmacology*; 52(1):54S-62S.

Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al (2013) Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*; 65(9):2368-79.

Nowling TK, Gilkeson GS (2011) Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res. Ther*; 13(6):250.

O'Brien PC, Fleming TR (1979) A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*; 35(3):549-56.

Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al (2017) Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*; 70(3):324-36.

Paust HJ, Turner J, Steinmetz OM, et al (2009) The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*; 20:969-79.

Pisitkun P, Ha L, Wang H, et al (2014) Interleukin-17 Cytokines Are Critical in Development of Fatal Lupus Glomerulonephritis. *Immunity*; 37:1104-15.

RWS Life Sciences LupusQoL: <http://www.corptransinc.com/sites/lupusqol/instrument-information>.

Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*; 64(4):1215-26.

Rovin BH, Parikh SV (2014) Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *Am. J. Kidney Dis*; 63(4):677-90.

Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, et al (2018) A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. *Lupus*; 27(7):1-5.

Schwartz N, Goilav B, Putterman C (2014) The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*; 26:502-9.

Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al (2016) Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016; 14(1):137.

Struemper H, Chen C, Cai W (2013) Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 53(7):711-20.

Summers SA, Odobasic D, Khouri MB, et al (2014) Endogenous interleukin (IL)-17A promotes pristane-induced systemic autoimmunity and lupus nephritis induced by pristane. *Clin Exp Immunol*; 176(3):341-50.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 25(11):1271-7.



Handwritten signature and a blue checkmark.

Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM (2016) Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*; 68(6):1432-41.

Waldman M, Madaio MP (2005) Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus*; 14(1):19-24.

Wallace DJ, Strand V, Merrill JT, et al (2017) Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: a phase II dose-ranging randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*; 76(3):534-42.

Wang H, Ren YL, Chang J, et al (2018) A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol*; 33(1):17-25.

Ware J, Kosinski M, Gandek B. (1993) SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.

Ware J, Kosinski M, Gandek BS (1994) SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Update. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J. Am. Soc. Nephrol*; 15(2):241-50.

Yan J, Li Y, Yang H, et al (2018) Interleukin-17A participates in podocyte injury by inducing IL-1b secretion through ROS-NLRP3 inflammasome-caspase-1 pathway. *Scand J Immunol*; 87(4):e12645.

Yazdany J (2011) Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63(11):S413-9.

Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al (1997) Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*; 13(2):63-74.

Yu F, Haas M, Glasscock R, et al (2017) Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*; 13(8):483-95.

Zhang Z, Kyttaris VC, Tsokos GC (2009) The Role of IL-23/IL-17 Axis in Lupus Nephritis. *J Immunol*; 183(5):3160-9.

Zickert A, Amoudruz P, Sundström Y, et al (2015) IL-17 and IL-23 in lupus nephritis - association to histopathology and response to treatment. *BMC Immunol*; 16:7.



- Apéndices

- Criterios del ACR para el diagnóstico de LES

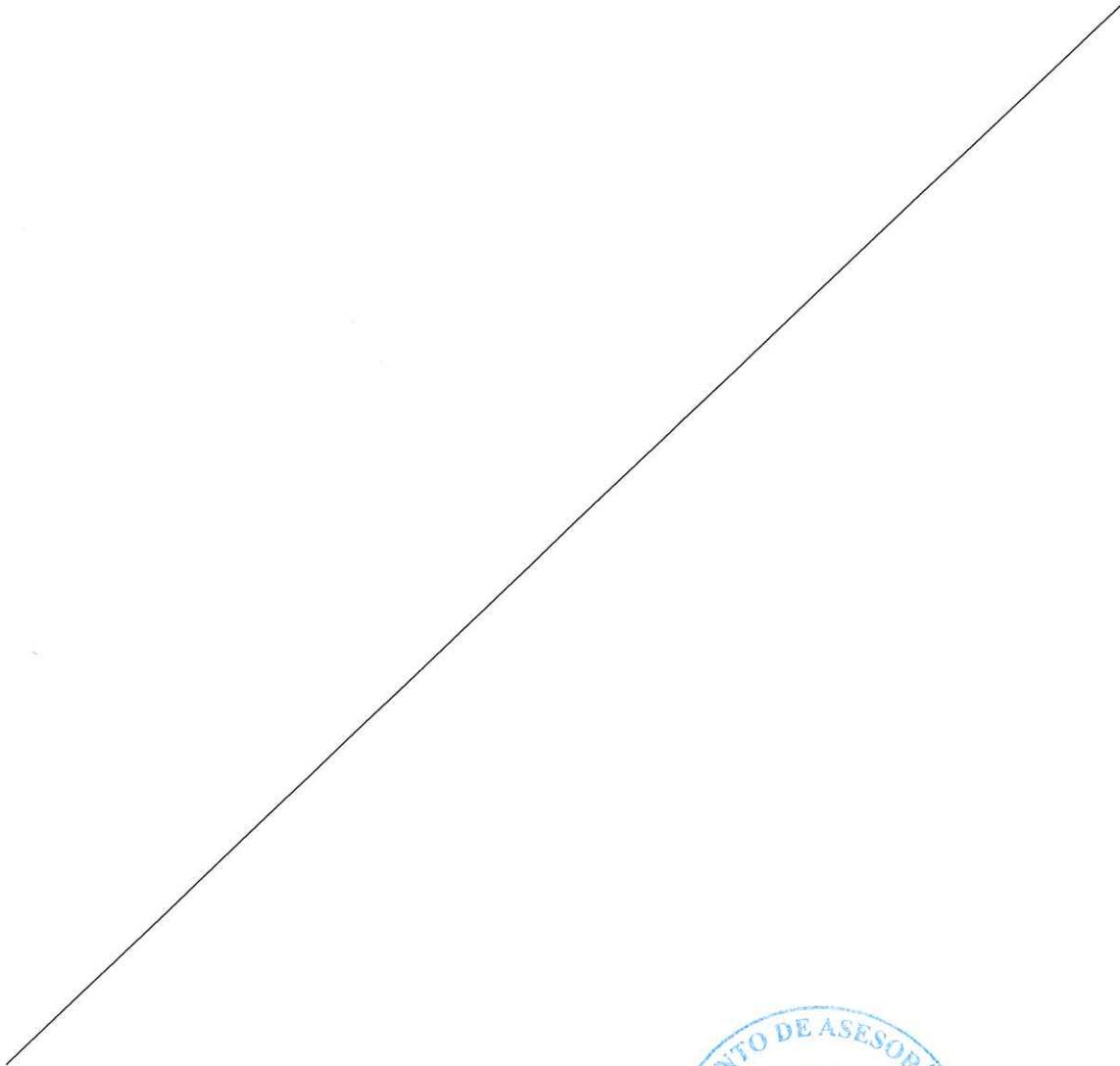
Actualización 1997 de los Criterios revisados de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 de lupus eritematoso sistémico

Criterio	Definición
1. Erupción malar	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar a los surcos nasogenianos
2. Erupción discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente, y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico
5. Artritis no erosiva	Afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, inflamación o derrame
6. Pleuritis o pericarditis	1 Pleuritis: claro antecedente de dolor pleurítico, frote o signos de derrame pleural O 2 Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o signos de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	1 Proteinuria persistente >0.5 g/día o >3+ si no se ha cuantificado O 2 Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico:	1 Crisis convulsivas: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico O 2 Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
9. Trastorno hematológico	1 Anemia hemolítica: con reticulocitosis O 2 Leucopenia: <4,000/mm <sup>3</sup> en ≥2 ocasiones O 3 Linfopenia: <1,500/mm <sup>3</sup> en ≥2 ocasiones O 4 Trombocitopenia: <100,000/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
10. Trastorno inmunológico	1 Anti-ADN: título anormal de anticuerpos contra ADN nativo O



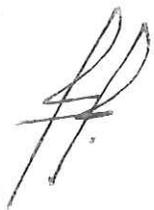
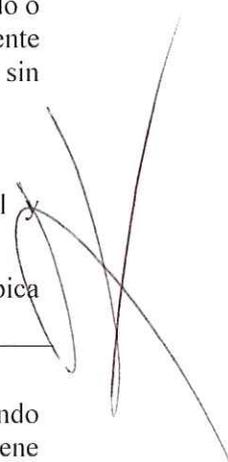
Handwritten signatures and marks on the right side of the page, including a large scribble and a signature at the bottom right.

Criterio	Definición
	2 Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm <i>O</i> 3 Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipídicos basado en: (1) Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM (2) Resultado positivo de la prueba para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o (3) Falso positivo en el resultado de pruebas, por lo menos durante 6 meses, confirmadas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente
11. Anticuerpos antinucleares positivos	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos




○ **Clasificación de NL de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003**

<b>Clase I</b>	<b>Nefritis lúpica mesangial mínima</b> Glomérulos normales con microscopia óptica, pero depósitos mesangiales inmunológicos por inmunofluorescencia
<b>Clase II</b>	<b>Nefritis lúpica proliferativa mesangial</b> Hipercelularidad mesangial pura, de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales inmunológicos Puede haber pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o en microscopia electrónica pero no en la microscopia óptica
<b>Clase III</b>	<b>Nefritis lúpica focal<sup>a</sup></b> Glomerulonefritis focal activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar que involucra <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunológicos subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A):	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
Clase III (A/C):	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal esclerosante
Clase III (C):	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal
<b>Clase IV</b>	<b>Nefritis lúpica difusa<sup>b</sup></b> Glomerulonefritis difusa activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar que involucra $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunológicos subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos involucrados tienen lesiones segmentarias; y nefritis lúpica difusa global (IV-G), cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos involucrados tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que involucra menos de la mitad de la cápsula glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en el asa pero con poca o nula proliferación glomerular.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa
Clase IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa



Clase IV-G (C)

Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante global difusa

---

**Clase V**

**Nefritis lúpica membranosa**

Depósitos inmunológicos globales o segmentarios subepiteliales o sus secuelas morfológicas en la microscopía óptica y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.

La nefritis lúpica Clase V puede presentarse en combinación con la clase III o IV, en este caso con diagnóstico de ambas

La nefritis lúpica Clase V presenta esclerosis avanzada

---

**Clase VI**

**Nefritis lúpica con esclerosis avanzada**

Con esclerosis en  $\geq 90\%$  del total de los glomérulos, sin actividad residual

<sup>a</sup> Indica la proporción de glomérulos con lesiones escleróticas activas

<sup>b</sup> Indica la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y/o células falciformes.

Indica y clasifica (leve, moderada, severa) la atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de la arterioesclerosis u otras lesiones vasculares.



133

○ **Cálculo de la TFGe por el CKD-EPI**

La ecuación de creatinina de CKD-EPI utiliza un *spline* de 2 pendientes para modelar la relación entre la TFG estimada y la creatinina sérica, y una relación diferente para la edad, el sexo y la raza. Se reportó que la ecuación tuvo un mejor desempeño y con menos sesgo que la ecuación MDRD del estudio, especialmente en pacientes con mayor TFG. Estos reduda en una clasificación errónea de la ERC (Levey et al 2009)

La ecuación CKD-EPI creatinina es:

$$TFG = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{edad} \times 1.018[\text{si es mujer}] \times 1.159 [\text{si es de raza negra}]$$

$k = 0.7$  para mujer

$k = 0.9$  para varones

$\alpha = -0.329$  para mujeres

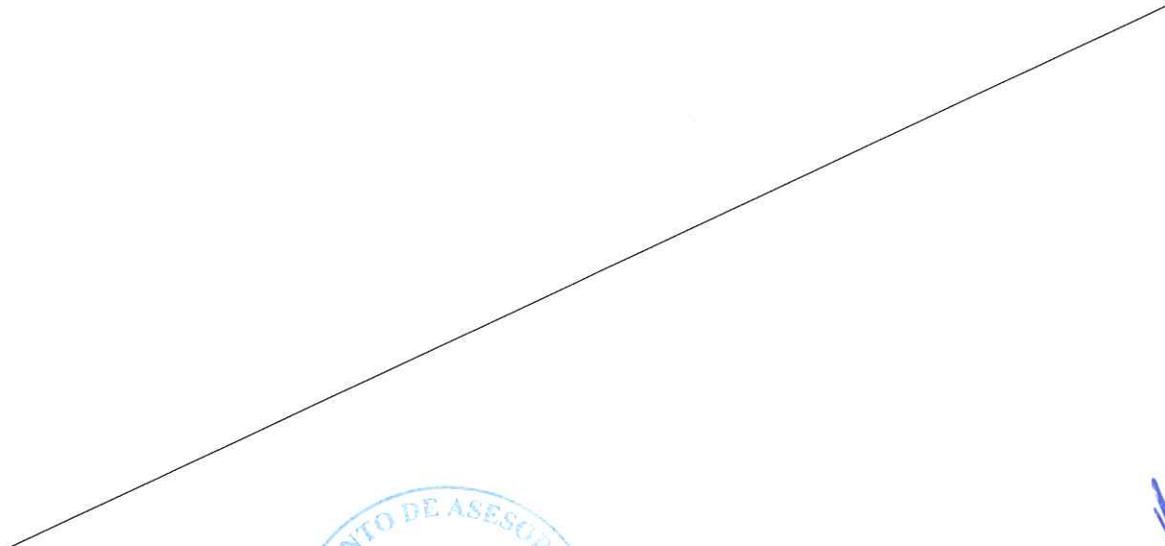
$\alpha = -0.411$  para varones

min= La mínima de  $Scr/k$  o 1

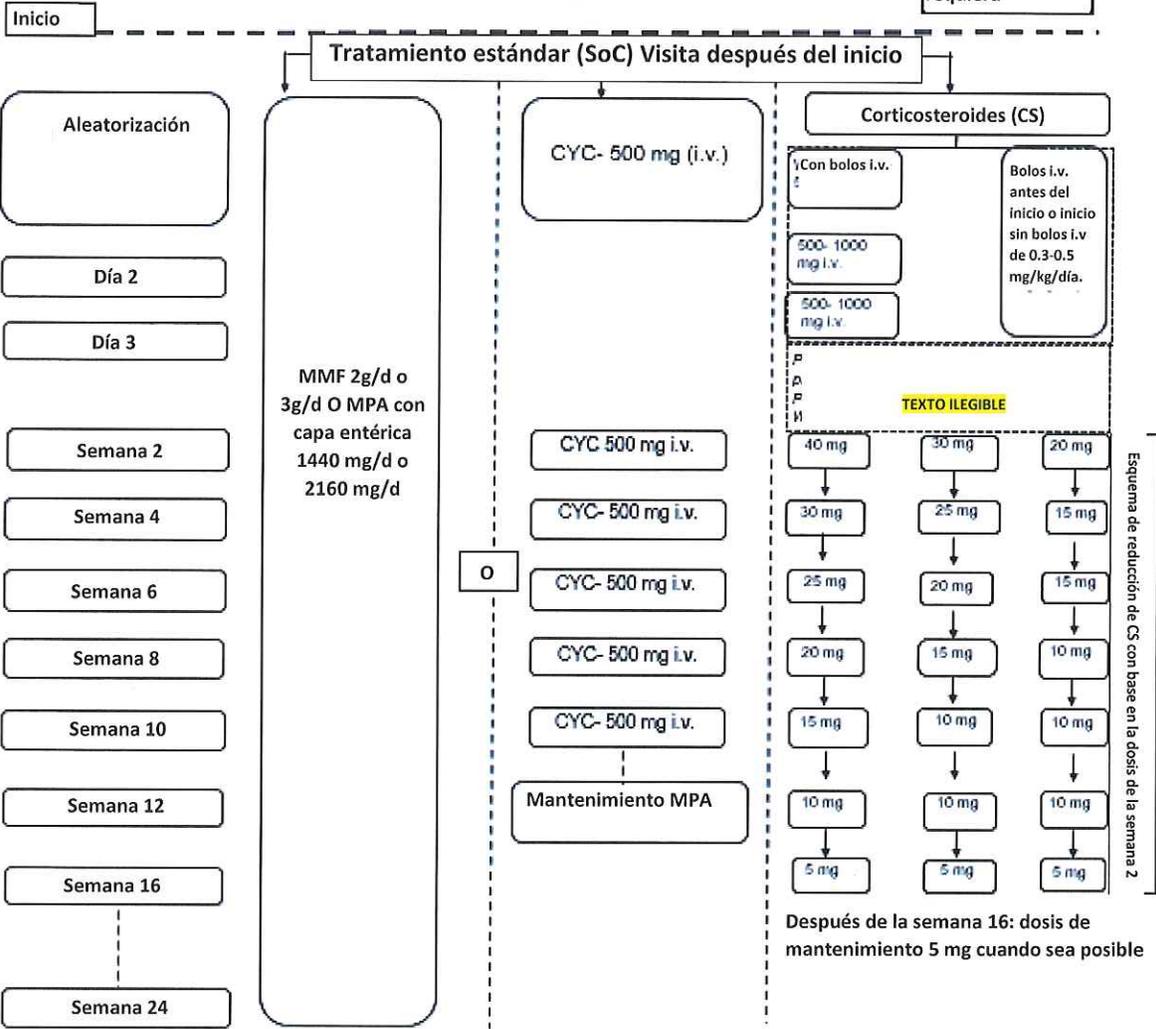
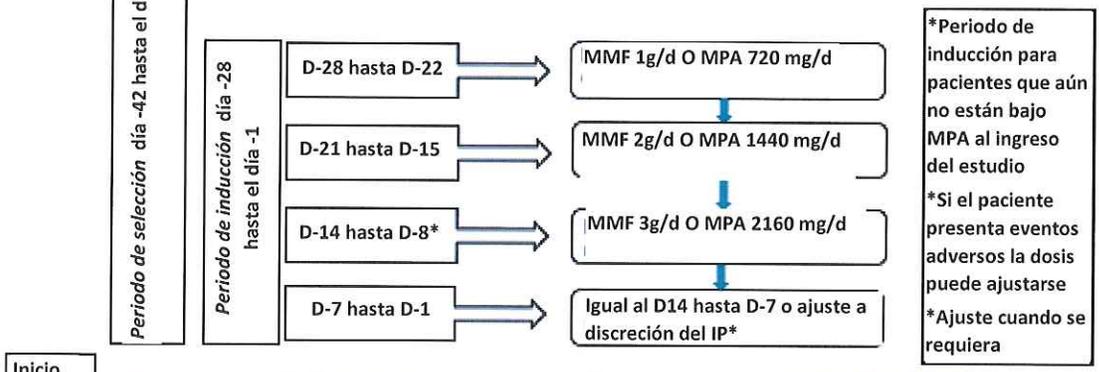
max= La máxima de  $Scr/k$  o 1

Scr= creatinina sérica (mg/dL)

○ **Diagrama recomendado para la administración del estándar de tratamiento**



**Administración de SoC del periodo de inducción hasta la semana 24**



Reducción de corticosteroides iniciando de la semana 2 a la semana 16 con base a su dosis oral :

Tratamiento de mantenimiento con MPA a los 6 meses – 1-2g/d de MMF o dosis equivalente de MPA con capa entérica



Handwritten signatures and initials in blue ink.

## ○ **Guías para la administración de PRO**

Todos los cuestionarios se contestarán en un dispositivo electrónico en la visita del estudio programada antes de que el paciente vea al investigador para cualquier evaluación clínica. El coordinador del estudio debe revisar que el cuestionario esté completo y motivar al paciente a contestar las respuestas que falten.

Se debe informar al sujeto que las determinaciones no contestadas no son revisadas por el investigador/personal del estudio.

### **Antes del inicio del estudio**

Los coordinadores del estudio deben familiarizarse con el PRO del estudio.

### **Antes de contestar**

1. Se debe dar a los sujetos el cuestionario correcto en las visitas indicadas y en el idioma indicado
2. Se debe dar a los sujetos suficientes instrucciones, espacio, tiempo y privacidad para contestar los cuestionarios.
3. El cuestionario se debe administrar antes de la exploración clínica

### **Mientras contestan**

1. El administrador puede aclarar las preguntas pero no debe influir en la respuesta
2. Sólo una respuesta a cada pregunta
3. Ver también 'Tratando problemas y preocupaciones'

### **Después de contestar**

1. Verificar si está completo
2. Revisar respuestas múltiples que se dieron por error
3. Los datos se deben transcribir del cuestionario contestado al portal web apropiado

### **Cómo tratar problemas y preocupaciones**

Ocasionalmente un paciente puede tener preocupaciones o preguntas sobre los cuestionarios administrados. A continuación se da orientación sobre algunas de las preocupaciones y preguntas más comunes.

### **El paciente no desea contestar los cuestionarios**

Informe al paciente que llenar el cuestionario es voluntario. La meta es entender mejor los problemas de salud física, mental y social de los pacientes. Enfatice que esta información es tan importante como el resto de la información médica, y que los cuestionarios son fáciles de contestar. Sugiera que los cuestionarios pueden ser diferentes de otros que ha contestado en el pasado. Si el paciente sigue negándose, recoja los cuestionarios. Registre el motivo del rechazo y de las gracias al paciente.

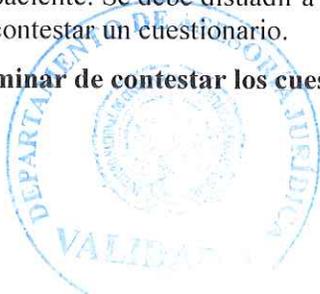
### **El paciente está demasiado enfermo para contestar los cuestionarios**

En estos casos, el coordinador puede obtener las respuestas del paciente leyendo en voz alta cada pregunta, seguido de las correspondientes categorías de respuesta y registrando la respuesta del paciente. Ninguna otra persona debe ayudar al paciente excepto el coordinador del estudio. El coordinador no debe influir en las respuestas del paciente. El coordinador del estudio no puede traducir la pregunta en un lenguaje más sencillo y tiene que leerla literalmente.

### **El paciente desea que otra persona conteste los cuestionarios**

En ningún caso el coordinador o cualquier otra persona que no sea el paciente debe contestar las preguntas. A menos que se especifique en el protocolo del estudio los datos de un representante *no* son un sustituto aceptable del reporte del paciente. Se debe disuadir a los pacientes de pedir a un miembro de su familia o a un amigo que lo ayude a contestar un cuestionario.

### **El paciente no desea terminar de contestar los cuestionarios**



Si la falta de respuesta es un resultado de que el paciente tiene problemas para entender preguntas específicas, pregunte al paciente y explique la dificultad, Vuelva a leerles la pregunta *textualmente*, pero no exprese la pregunta de otra manera. Si el paciente que responde no puede finalizar el cuestionario, acéptelo como incompleto. Dé las gracias al paciente.

### **El paciente está preocupado de que alguien verá sus respuestas**

Enfatice que todas las respuestas se mantendrán confidenciales. Señale que sus nombres no aparecen en ninguna parte del cuestionario, de manera que los resultados se vincularán con un número de identificación y no con su nombre. Diga al paciente que sus respuestas se combinarán con las respuestas de otros pacientes y que se analizarán como un grupo en lugar de personas. Diga al paciente que las formas contestadas no se comparten rutinariamente con el personal tratante, y que sus respuestas sólo las verá usted (para revisar que estén completas) y posiblemente el investigador. El coordinador comunicará al médico cualquier respuesta que afecte directamente o refleje el cuadro clínico del paciente (por ejemplo, se observa depresión severa).

### **El paciente pregunta el significado de una pregunta/inciso**

Mientras contestan el cuestionario, algunos pacientes pueden preguntar el significado de elementos específicos de manera que puedan entender y responder mejor. Si esto sucede, ayude al sujeto volviendo a leer la pregunta *textualmente*. Si el paciente pide que interprete el significado de una pregunta, no trate de explicarla, pero sugiera que él use su propia interpretación de la pregunta. Los pacientes deben contestar la pregunta con base en lo que *ellos* creen que significa la pregunta.

### **Información general sobre todos los cuestionarios:**

Los pacientes deben contestar todos los cuestionarios en su idioma local usando un dispositivo electrónico. Los pacientes deben contestar los cuestionarios en un área tranquila sin interrupciones y antes de las evaluaciones de la visita. Los pacientes no deben recibir ayuda de familiares; si no pueden contestar las preguntas solos (por problemas de lectura o comprensión), entonces el doctor o enfermera debe leer las preguntas y registrar las respuestas del paciente sin influir sus respuestas. La información proporcionada es estrictamente confidencial y se tratará como tal. Si un paciente no contestó una pregunta o dio más de una respuesta por pregunta, entonces esto debe señalarse al paciente. Las respuestas incompletas no se deben aceptar sin primero animar al paciente a completar las preguntas no respondidas.

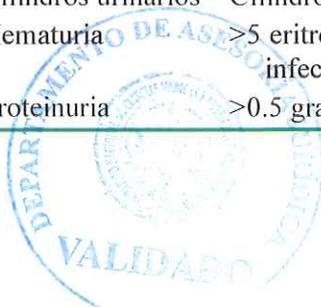
El investigador debe completar la información del paciente/visita en el dispositivo electrónico y asegurar que el número de centro, número e iniciales del paciente son idénticos a la forma de registro de casos. Ya que no hay datos fuente para este cuestionario, las consultas de datos se limitarán a la información del paciente/visita.



○ **SLEDAI-2000**

Introduzca el peso en la columna si el descriptor está presente en el momento de la visita o en los **10 días anteriores**.

SLEDAI 2000 Peso	PUNTO UACI ÓN	Descriptor	Definición
8	_____	Crisis convulsivas	Inicio reciente, excluye causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas.
8	_____	Psicosis	Alteración de la capacidad de funcionar en la actividad normal debido a perturbaciones graves en la percepción de la realidad. Incluya alucinaciones, incoherencia, asociaciones confusas marcadas, contenido de pensamiento empobrecido, pensamiento ilógico marcado, comportamiento extraño, desorganizado o catatónico. Excluye uremia y causas medicamentosas
8	_____	Síndrome mental orgánico	Alteración de la función mental con deterioro de la orientación, la memoria u otra función intelectual, con inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el entorno, además de por lo menos dos de los siguientes factores: trastorno perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluye causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas.
8	_____	Trastornos de la vista	Cambios retinianos de LES. Incluyen cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluye hipertensión, infección o causas medicamentosas.
8	_____	Trastorno de pares craneales	Inicio reciente de neuropatía sensorial o motora que afecta los pares craneales.
8	_____	Cefalea por lupus	Cefalea intensa y persistente; puede ser migrañosa, pero no debe responder a analgésicos opioides.
8	_____	AVC	Inicio reciente de accidente cerebrovasculares. Excluye arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos sensibles al tacto en los dedos de las manos, infarto periungueal, hemorragias en astilla o prueba de vasculitis en biopsia o angiograma.
4	_____	Artritis	≥ 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir, hiperestesia, inflamación o derrame).
4	_____	Miositis:	Dolor/debilidad del músculo proximal, asociado con elevaciones de la creatina cinasa/aldeolasa o cambios en la electromiografía o una biopsia que muestre miositis.
4	_____	Cilindros urinarios	Cilindros hemogranulares o eritrocitarios.
4	_____	Hematuria	>5 eritrocitos/campo de gran aumento. Excluye cálculos, infección u otra causa.
4	_____	Protemuria	>0.5 gramos/24 horas



4	_____	Piuria	>5 leucocitos/campo de gran aumento. Excluye infección.
2	_____	Erupción cutánea	Erupción de tipo inflamatorio
2	_____	Alopecia	Pérdida anormal, dispersa o difusa del pelo.
2	_____	Úlceras en la mucosa	Úlceras orales o nasales
2	_____	Pleuritis	Dolor torácico pleural con roce o derrame pleural o engrosamiento pleural.
2	_____	Pericarditis	Dolor pericárdico con por lo menos uno de lo siguiente: frote, derrame o confirmación por electrocardiograma o ecocardiograma
2	_____	Complemento bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 a menos del límite inferior del normal para pruebas de laboratorio
2	_____	Aumento de la unión del ADN	Aumento de la unión del ADN por análisis de Farr a más del rango normal para pruebas de laboratorio.
1	_____	Fiebre	>38° C. Excluir causa infecciosa.
1	_____	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas / x10 <sup>9</sup> /L, excluir causas medicamentosas.
1	_____	Leucopenia	<3,000 leucocitos / x10 <sup>9</sup> /L, excluir causas medicamentosas.

Puntuación total: \_\_\_\_\_

Para fines de la evaluación de LLDAS, los siguientes dos elementos también los contestará el médico en el mismo punto de valoración que SLEDAI-2000:

- Puntuación de la evaluación global del médico (PhGA, escala 0-3)
- Nuevas características/ Sin nuevas características de actividad de la enfermedad de lupus en comparación con la evaluación anterior



○ Índice del área de enfermedad y severidad de lupus eritematoso cutáneo (CLASI)

Seleccione la puntuación en cada sitio anatómico que describa la zona más severamente afectada por lesiones asociadas con lupus

		Actividad		Daño		
E x t e n s i ó n	Localización anatómica	Eritema	Escala/ hipertrofia	Despigmentación	Cicatrices/ atrofia/ paniculitis	Localización anatómica
			0-ausente 1-rosa: eritema apenas visible 2-rojo; 3-rojo oscuro; morado/violáceo/ costras/ hemorrágico	0-ausente; 1-escala 2- verrugoso/ hipertrófico	0-ausente; 1- despigmentación	0-ausente 1-cicatrices 2-cicatrices severamente atróficas o panniculitis
↑ ↓	Cuero cabelludo				Ver siguiente	Cuero cabelludo
	Orejas					Orejas
	Nariz (incl.. área malar)					Nariz (incl.. área malar)
	Resto de la cara					Resto de la cara
	Área V del cuello (frontal)					Área V del cuello (frontal)
	Post. Cuello y/u hombros					Post. Cuello y/u hombros
	Tórax					Tórax
	Abdomen					Abdomen
	Espalda, gluteos					Espalda, gluteos
	Brazos					Brazos
	Manos					Manos
	Piernas					Piernas
	Pies					Pies
Membranas mucosas				Despigmentación		
Lesiones en las mucosas (explore si el paciente confirma que están involucradas)				Reporte la duración de la despigmentación después de que las lesiones activas se hayan resuelto (reporte verbal del paciente)		
0-ausente; 1-lesión o ulceración				0-la despigmentación generalmente dura menos de 12 meses		



Handwritten signatures and the number 140.

		1-la despigmentación generalmente dura por lo menos 12 meses	
Alopecia			
Pérdida reciente de cabello (en los últimos 30 días/reportado por el paciente)		NB: si la apariencia de cicatrices y no cicatrices parece coexistir en una lesión, por favor anote ambas	
1-Si 0-No			
Divida el cuero cabelludo en cuatro cuadrantes como se muestra. La línea de división entre el lado derecho y el izquierdo es la línea media. La línea divisoria entre el área frontal y la occipital es la línea que conecta los puntos más altos del pabellón auricular. Se considera que un cuadrante está afectado si existe una lesión dentro de ese cuadrante.			
Alopecia (clínicamente sin cicatrices presentes)		Cicatrices en el cuero cabelludo (juicio clínico)	
0-ausente 1-difusa, sin inflamación 2-focal o en parches en un cuadrante; 3-focal o en parches en más de un cuadrante		0-ausente 3-en un cuadrante 4-dos cuadrantes 5-tres cuadrantes 6-afecta a todo el craneo	
Puntuación total de la actividad (Para la puntuación de la actividad, por favor sume las puntuaciones del lado izquierdo, es decir, para eritema, y escala de hipertrofia)		Puntuación total de daño (Para la puntuación del daño, por favor sume las puntuaciones del lado derecho, es decir, para despigmentación)	

(X)

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



○ **DAS28-CRP**

Para calcular el DAS28-CRP, se necesita información sobre las siguientes variables de la enfermedad:

- El número de articulaciones inflamadas y dolorosas se debe evaluar utilizando un total de 28 articulaciones (28 dolorosas a la palpación y 28 inflamadas)
- La evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad medida en una escala visual análoga (EVA) de 100 mm.
- hsCRP

Puntuación de la actividad de la enfermedad utilizando proteína C reactiva

Proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad en el cálculo de DAS28-CRP, usando la siguiente fórmula.

Las siguientes fórmulas para calcular la DAS28 usando PCR (mg/L) dan buenas estimaciones de los valores originales de DAS28 a nivel de grupo.  $DAS28-4(crp) = 0.56 * \sqrt{TJC28} + 0.28 * \sqrt{SJC28} + 0.36 * \ln(CRP+1) + 0.014 * (P-GADA) + 0.96$

TJC28: número de articulaciones dolorosas a la palpación sobre un total de 28; SJC28: número de articulaciones inflamadas sobre un total de 28; PCR: Proteína C reactiva; P-GADA: Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad en una escala visual análoga de 100 mm.

○ **Definiciones de eventos hepáticos y desencadenantes de laboratorio y requisitos de seguimiento**

- **Tabla Error! No text of specified style in document.-8 Definiciones de evento hepático y desencadenante de laboratorio**

DESENCADENANTES HEPÁTICOS DE LABORATORIO  
EVENTOS HEPÁTICOS

**Definición/ umbral**

$3 \times LSN < ALT / AST \leq 5 \times LSN$

$1.5 \times LSN < BLT \leq 2 \times LSN$

$ALT \text{ o } AST > 5 \times LSN$

$ALP > 2 \times LSN$  (en ausencia de patología ósea confirmada)

$BLT > 2 \times LSN$  (en ausencia de Síndrome de Gilbert confirmado)

$ALT \text{ o } AST > 3 \times LSN \text{ e } INR > 1.5$

Casos potenciales de Ley de Hy (definida como  $ALT \text{ o } AST > 3 \times LSN$  y  $BLT > 2 \times LSN$  [principalmente fracción conjugada] sin aumento notable en ALP a  $> 2 \times LSN$ )

Cualquier evento clínico de ictericia (o término equivalente)

$ALT \text{ o } AST > 3 \times LSN$  acompañado de malestar (general), fatiga, dolor abdominal, náusea o vómito o erupción cutánea con eosinofilia

Cualquier evento adverso potencialmente indicativo de una toxicidad hepática \*



Handwritten signatures and initials, including a large blue checkmark.

\*Estos eventos cubren lo siguiente: insuficiencia hepática, fibrosis y cirrosis y otras enfermedades relacionadas con daño hepático; hepatitis no infecciosa, neoplasias hepáticas benignas, malignas y no especificadas; BLT = bilirrubina total, LSN = límite superior del normal

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-9 Requisitos de seguimiento para eventos hepáticos y desencadenantes de laboratorio**

<b>Criterios</b>	<b>Medidas necesarias</b>	<b>Monitoreo de seguimiento</b>
Caso potencial de Ley de Hy <sup>a</sup>	1. Suspender el tratamiento del estudio inmediatamente	ALT, AST, BLT, Alb, TP/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador)
	2. Hospitalizar, si es clínicamente adecuado	
	3. Establecer causalidad	
	4. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	
ALT o AST > 8 x LSN	5. Suspender el tratamiento del estudio inmediatamente	ALT, AST, BLT, Alb, TP/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador)
	6. Hospitalizar si es clínicamente adecuado	
	7. Establecer causalidad	
	8. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	
> 3 x LSN e INR > 1.5	9. Suspender el tratamiento del estudio inmediatamente	ALT, AST, BLT, Alb, PT/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador)
	10. Hospitalizar, si es clínicamente adecuado	
	11. Establecer causalidad	
	12. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por	



Criterios	Medidas necesarias	Monitoreo de seguimiento
> 5 a ≤ 8 × LSN	ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	
	13. Repetir prueba de la función hepática (PFH) en las siguientes 48 horas	ALT, AST, BLT, Alb, TP/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador)
	14. Si la elevación persiste, continuar monitoreo de seguimiento	
	15. Si la elevación persiste más de 2 semanas, suspender el medicamento del estudio	
	16. Establecer causalidad	
	17. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	
	> 3 x LSN acompañado por síntomas <sup>b</sup>	18. Suspender el tratamiento del estudio inmediatamente
19. Hospitalizar si es clínicamente adecuado		
20. Establecer causalidad		
21. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente		
> 3 a ≤ 5 x LSN (el paciente es asintomático)		22. Repetir la PFH en la siguiente semana
	23. Si la elevación se confirma, iniciar observación estrecha del paciente	



<b>Criterios</b>	<b>Medidas necesarias</b>	<b>Monitoreo de seguimiento</b>
<b>ALP (aislada)</b> > 2 × LSN (en ausencia de patología ósea confirmada)	24. Repetir PFH en las siguientes 48 horas 25. Si persiste la elevación, establecer la causalidad 26. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	Criterio del investigador Monitorear PFH en 1 a 4 semanas o en la siguiente visita
<b>BLT (aislada)</b> > 2 × LSN (en ausencia de síndrome de Gilbert confirmado)	27. Repetir PFH en las siguientes 48 horas 28. Si la elevación persiste, suspender inmediatamente el medicamento del estudio 29. Hospitalizar si es clínicamente adecuado 30. Establecer causalidad 31. Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente	ALT, AST, BLT, Alb, TP/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador) Prueba para hemólisis (por ejemplo, reticulocitos, haptoglobina, bilirrubina no conjugada [indirecta])
> 1.5 a ≤ 2 × LSN (el paciente es asintomático)	32. Repetir la PFH en la siguiente semana 33. Si la elevación se confirma, iniciar observación estrecha del paciente	Criterio del investigador Monitorear PFH en 1 a 4 semanas o en la siguiente visita
Ictericia	34. Suspender el tratamiento del estudio inmediatamente 35. Hospitalizar al paciente 36. Establecer causalidad 37. Registrar el EA y los factores	ALT, AST, BLT, Alb, TP/INR, ALP y GGT hasta su resolución <sup>c</sup> (frecuencia a criterio del investigador)



Criterios	Medidas necesarias	Monitoreo de seguimiento
Cualquier EA potencialmente indicativo de una toxicidad hepática *	38.	Considerar interrumpir o suspender el tratamiento del estudio
	39.	Hospitalizar si es clínicamente adecuado
	40.	Establecer causalidad
	41.	Registrar el EA y los factores contribuyentes (por ej., medicamentos concomitantes, historia clínica, laboratorio) en la CRF correspondiente

<sup>a</sup>Elevación de ALT/AST > 3 x LSN Y BT > 2 x LSN pero sin aumento notable en ALP a > 2 x LSN <sup>b</sup> Malestar (general), fatiga, dolor abdominal, náusea o vómito, o erupción cutánea con eosinofilia <sup>c</sup>Resolución se define como uno de los siguientes resultados: (1) regreso a los valores iniciales, (2) valores estables en tres visitas de monitoreo subsecuentes con por lo menos 2 semanas de diferencia, (3) permanecer en un nivel elevado después de un máximo de 6 meses, (4) trasplante de hígado y (5) muerte.

Con base en el criterio del investigador, las pruebas complementarias de factores que contribuyen al evento hepático pueden incluir: Pruebas de serología, evaluaciones de imagenología y patología, consulta al hepatólogo; obtener antecedentes más detallados de los síntomas y enfermedades previas o concurrentes, antecedentes de uso de medicamentos concomitantes, exclusión de enfermedad hepática subyacente.

o **Valores de laboratorio clínicamente notables**

Los siguientes criterios se usarán para definir los límites ampliados y anomalías notables de las pruebas de laboratorio clave.

Los valores clínicamente notables se enviarán a Novartis al mismo tiempo que se envían a los investigadores. Toda acción basada en estos valores de laboratorio se debe discutir con el personal de Novartis.

• **Tabla Error! No text of specified style in document.-10 Análisis de seguridad: Límites ampliados y criterios notables**

Variable de laboratorio	Criterios notables	Unidades estándar	Unidades SI
FUNCIÓN HEPÁTICA Y VARIABLES RELACIONADAS SGOT (AST)	>3 x LSN	>3 x LSN	>3 x LSN



SGPT (ALT)

>3 x LSN

>3 x LSN

Bilirrubina

>2 x LSN

>2 x LSN

Fosfatasa alcalina

>2.5 x LSN

>2.5 x LSN

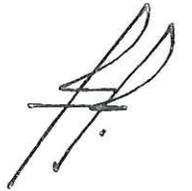
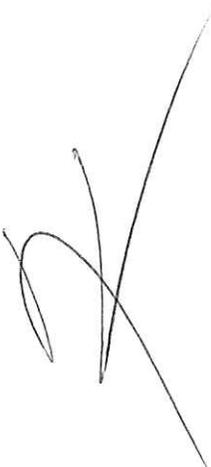
VARIABLES HEMATOLÓGICAS

Hemoglobina: Disminución de 20 g/dL desde el inicio

Recuento de plaquetas: < 50 x 10E<sup>9</sup>/L

Leucocitos: < 0.8 x LIN

Neutrófilos: < 0.9 x LIN



**ANEXO C**  
**COMODATO**

**1. “EL PATROCINADOR”** concede a título de comodato a favor del **“EL INSTITUTO”** y de **“EL INVESTIGADOR”** quienes aceptan, el uso y goce temporal de los siguientes materiales/equipos de acuerdo a los términos y condiciones descritos abajo:

**I. 1 (una) tableta Samsung Galaxy Tab A SM-T595**

**1.1** El número de serie y las especificaciones técnicas serán detallados por escrito en un documento al momento de su entrega por parte de **“EL PATROCINADOR”**, a **“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** quienes firmarán responsables en dichos documentos, dejando por escrito su consentimiento de que reciben el equipo/material en buenas condiciones, con todas sus pertenencias, accesorios, garantías y manuales. Los Documentos tendrán el carácter de anexos al presente siendo considerados parte del mismo. 

**1.2** En caso de que fuera necesaria la entrega de materiales/equipos adicionales para el desarrollo de **“EL PROTOCOLO”**, **“EL PATROCINADOR”** podrá realizar la entrega a **“EL INSTITUTO”** y/o **“EL INVESTIGADOR”** de dichos materiales/equipos, siempre que se formalice la misma a través de los Formatos de **“Picking List”** y/o Formato que haga constar la entrega del Equipo, sin que resulte necesaria la firma de un convenio modificatorio. Los formatos mencionados anteriormente, debidamente firmados por **“EL INSTITUTO”** y/o **“EL INVESTIGADOR”**, formarán parte integrante del presente Contrato de Comodato.

**2. “EL INVESTIGADOR”** se compromete a usar y destinar el material/equipo única y exclusivamente para llevar a cabo el uso y función que permita su naturaleza, excluyendo por tanto cualquier otro uso, destino o actividad, y especialmente a usarlo con motivo y para la consecución específica del estudio establecido en el protocolo del contrato de prestación de servicios al que se anexa el presente. Por lo tanto, se compromete:

**2.1.** A no permitir que el Equipo/Material sea usado para llevar a cabo actos contrarios a la ley, la moral y/o las buenas costumbres.

**2.2.** A poner en conocimiento de **“EL PATROCINADOR”** por escrito en forma inmediata, respecto de las reparaciones urgentes y de importancia que requiera el Equipo/Material, así como de cualquier usurpación o novedad valiosa efectuada por terceros, debiendo en todo momento defender el Equipo como poseedores y comodatarios del mismo.

**2.3.** Responder por pérdidas, gastos, daños y perjuicios ocasionados al Equipo, a no ser que éstos provengan de algún defecto de fábrica, caso fortuito o fuerza mayor.

**3. “LAS PARTES”** acuerdan que correrá por cuenta de **“EL INSTITUTO”** y de **“EL INVESTIGADOR”** abastecer el equipo/material de la energía eléctrica que necesite para funcionar, liberando a **“EL PATROCINADOR”** por cualquier responsabilidad por abastecimiento.



4. **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a que el equipo/material permanezca en todo momento en las instalaciones de **“EL INSTITUTO”** donde se llevará a cabo el estudio de **“EL PROTOCOLO”**.

5. Garantía de Fabricante:

5.1. **“EL PATROCINADOR”** garantiza que el equipo/material cuenta con garantía de fabricante.

5.2. **“LAS PARTES”** acuerdan que en caso de que el equipo/material presentara fallas, desperfectos o mal funcionamiento debido a alguna pieza o componente defectuoso de fábrica y sea necesario utilizar la garantía de fabricante, la misma será accionada de forma exclusiva por **“EL PATROCINADOR”** como propietaria del mismo.

5.3. Cuando el equipo/material presentara fallas, desperfectos o mal funcionamiento debido a alguna pieza o componente defectuoso de fábrica, **“EL INVESTIGADOR”** se obliga a notificar por escrito en un plazo máximo de 5 (cinco) días naturales de las mismas a **“EL PATROCINADOR”**.

5.4. Para poder hacer efectivo el uso de la Garantía la falla, el desperfecto o mal funcionamiento no podrá ser consecuencia de negligencia, mal uso del Equipo o de Excesos de voltaje y/o capacidad del Equipo por parte de **“EL INVESTIGADOR”** y su equipo.

5.5. Al vencimiento de la garantía toda y cada una de las reparaciones y reposiciones que requiera el equipo serán a cargo de **“EL PATROCINADOR”** y únicamente podrán hacerse en los talleres oficiales autorizados por el fabricante del equipo según consta en el manual y/o póliza de garantía del mismo.

6. Devolución: Cuando se llegue al cierre del contrato de prestación de servicios conforme la cláusula primera o por darse la rescisión, terminación o caso fortuito o fuerza mayor, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a devolver a **“EL PATROCINADOR”** en el mismo estado y condiciones en que recibieron el equipo/material y sin mayor demerito que el causado por el uso normal y adecuado del Equipo/material y/o por el simple transcurso del tiempo, libre de toda responsabilidad o reclamación de terceros por cualquier concepto.

7. Será causal de rescisión cualquier incumplimiento de cualquiera de las obligaciones aquí dispuestas y a las establecidas en el contrato principal del que es parte este anexo.

9. Independencia: La entrega del equipo/material no obliga bajo ningún concepto ni condiciona de forma alguna a la compra o prescripción de medicamentos fabricados y/o distribuidos por **“EL PATROCINADOR”** o empresa del mismo grupo económico.

10. **“EL PATROCINADOR”** podrá dar por terminado el presente comodato siempre y cuando de previo aviso a **“EL INSTITUTO”** y/o **“EL INVESTIGADOR”** con por lo menos 30 días de anticipación al requerimiento del equipo.

11. **“EL PATROCINADOR”** se compromete a contar con el correspondiente seguro que cubra el robo de los equipos, para tal efecto **“EL INVESTIGADOR”** deberá registrar el equipo en la sección de Control de Inventario, de lo contrario, se obliga a responder de forma personal.



149

**POR EL INSTITUTO**



**DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
DIRECTOR GENERAL**

**POR EL PATROCINADOR**



**LIC. KAREN LIZETTE ORIVIO  
NAVARRO  
REPRESENTANTE LEGAL**

**ASISTE**



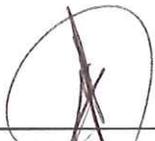
**DR. GERARDO GAMBA AYALA  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN**



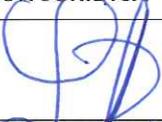
**LIC. GARBINE NÚÑEZ SAEZ DE  
OCARIZ  
REPRESENTANTE LEGAL**



**DR. RICARDO CORREA ROTTER  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO  
MINERAL**



**DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET  
INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

REVISIÓN JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO
	
LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA	L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONTRATO DE COMODATO PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A DE C.V Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.



## ANEXO D ESQUEMA DE PAGOS.

Protocolo CAIN 457012301  
Investigador Principal: Dr. Maja Vitel  
Número: 2984

Visitas	V1 SV1	V2 Extension Run-in	V3 BSL	V4 Day 2	V5 Day 3	V6 wk1	V7 wk2	V8 wk3	V9 wk4	V10 wk6	V11 wk8	V12 wk10	V13 wk12	V14 wk16	V15 wk20	V16 wk24	V17 wk28	V18 wk32
<b>Investigator / Co-investigator Fees</b>																		
Investigator / Co-investigator Fees	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00
Procedimiento / documentación Consentimiento Informado - Principal	\$1,400.00																	
Procedimiento / documentación Consentimiento Informado - Farmacogenética	\$605.00																	
Procedimiento / documentación Consentimiento Informado - Biomarcadores	\$755.00																	
Other																		
<b>Coordinator Fee</b>																		
Coordinador del estudio (data management y actividades administrativas)	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00
<b>Procedure Costs</b>																		
Criterios de inclusión/exclusión	\$500.00	\$500.00	\$500.00															
Historia Médica / Examinación inicial (Datos demográficos, LES, NL, historial de medicamentos, Tabaquismo, ciclo menstrual)	\$1,500.00		\$1,500.00															
Eventos adversos / Medicamentos concomitantes	\$500.00	\$500.00	\$500.00		\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00
Examinación física (altura, peso, signos vitales, BMI, presión, pulso)	\$1,000.00		\$1,000.00		\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00
<b>Laboratory Costs (Local Lab)</b>																		
ECG de 12 derivaciones			\$1,000.00															
Pruebas de serología	\$2,576.00																	
Urinálisis local	\$240.00		\$240.00		\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00
Panel de Coagulación	\$279.00		\$279.00		\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00
Prueba de embarazo (prng)			\$300.00		\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00
Prueba de Tuberculosis (Prueba cutánea PPD)	\$415.00																	
<b>Sample handling</b>																		
Toma y manejo de muestras para laboratorio central			\$870.00		\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00
Muestra térmica para biomarcadores (opcional)			\$300.00															
Recolección de orina para biomarcadores (opcional)			\$100.00															
Muestra de sangre para prueba de DINA/RNA (opcional)			\$100.00															
<b>Questionnaires, rating scales</b>																		
SIEDAI-2000			\$500.00										\$295.00					\$295.00
GLASGOW			\$500.00										\$238.00					\$238.00
Recurto articular (TJC28, SJC28)			\$1,200.00										\$1,200.00					\$1,200.00
Physician's Global Assessment of Disease Activity			\$300.00										\$169.00					\$169.00
Patient's Global Assessment of Disease Activity			\$300.00										\$211.00					\$211.00
FACIT - Fatigue			\$300.00										\$190.00					\$190.00
SF36			\$300.00										\$274.00					\$274.00
LupusQoL			\$300.00										\$260.00					\$260.00
Cuestionario de retroalimentación del estudio (opcional)			\$300.00															
<b>Pharmacy dispensing fee</b>																		
Pago de farmacia, Administración de medicamento de estudio y estándar de tratamiento, contabilidad de medicamento		\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00
<b>Valor de la Visita</b>																		
Hospital Overhead (Academic Sites)	\$13,021.00	\$4,550.00	\$14,239.00	\$3,550.00	\$3,550.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$7,139.00	\$4,090.00	\$6,739.00	\$4,090.00	\$9,977.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$9,977.00	\$6,739.00	\$6,739.00
Cuota Institucional	30%	3,999	1,365	4,272	1,065	1,065	2,022	2,022	2,022	2,142	1,215	2,022	1,215	2,893	2,022	2,022	2,893	2,022
Other																		
Probabilidad por visita	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Total visita (procedimientos + honorarios + overhead)	\$16,927.30	\$5,915.00	\$18,510.70	\$4,615.00	\$4,615.00	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$9,280.70	\$5,265.00	\$8,760.70	\$5,265.00	\$12,970.10	\$8,760.70	\$8,760.70	\$12,970.10	\$8,760.70	\$8,760.70

Continúa esquema de pagos



Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

V19 wk36	V20 wk40	V21 wk44	V22 wk48	V23 wk52	V24 wk56	V25 wk60	V26 wk64	V27 wk68	V28 wk72	V29 wk76	V30 wk80	V31 wk84	V32 wk88	V33 wk92	V34 wk96	V35 wk100	V36 EOT	V37 EOS	TOTAL
																			82,311
\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	\$2,150.00	79,560
																			1,400
																			605
																			756
																			40,700
\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	\$1,100.00	40,700
																			54,000
																			1,500
																			3,000
\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	\$500.00	17,500
\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,000.00	32,000
																			28,600
																			1,000
																			2,576
\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	\$240.00	7,680
\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	\$279.00	8,640
\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	9,300
																			415
																			29,870
\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	\$870.00	26,970
				\$300.00						\$300.00								\$300.00	2,100
				\$100.00						\$100.00								\$100.00	700
																			100
																			30,328
\$296.00				\$296.00						\$296.00								\$296.00	2,276
\$238.00				\$238.00						\$238.00								\$238.00	1,928
\$1,200.00				\$1,200.00						\$1,200.00								\$1,200.00	7,200
\$169.00				\$169.00						\$169.00								\$169.00	1,314
\$211.00				\$211.00						\$211.00								\$211.00	1,566
\$190.00				\$190.00						\$190.00								\$190.00	1,440
\$274.00				\$274.00						\$274.00								\$274.00	1,944
\$260.00				\$260.00						\$260.00								\$260.00	1,860
				\$200.00														\$200.00	1,600
																			10,800
\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	\$300.00	10,800
\$9,577.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$10,177.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$9,977.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$6,739.00	\$9,977.00	\$6,660.00	268,729
																			80,619
2,873	2,022	2,022	2,022	3,053	2,022	2,022	2,022	2,022	2,022	2,993	2,022	2,022	2,022	2,022	2,022	2,022	2,993	1,998	80,619
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
\$12,450.10	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$13,230.10	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$12,970.10	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$8,760.70	\$12,970.10	\$8,658.00	\$349,347.70

Costo por ocurrencia por paciente	Costo Unitario	Frecuencia	Total	Por 4 pacientes
Apoyo de viaticos	\$450.00	37	\$16,650.00	\$66,600.00
Visitas no programadas	\$3,500.00	5	\$17,500.00	\$70,000.00
Biopsia	\$10,122.00	1	\$10,122.00	\$40,488.00
Rayos X	\$515.00	1	\$515.00	\$2,060.00

Costo por ocurrencia por centro	Costo Unitario	Frecuencia	Total
Honorarios-Reconsentimiento de pacientes por enmiendas	\$1,100.00	8	\$8,800.00
Start up fee (unico pago al inicio del sitio)	\$15,000.00	1	\$15,000.00
Archiving fee (unico pago al cierre del sitio)	\$8,000.00	1	\$8,000.00



Handwritten signature and the number 152.

## Continuación del Anexo D

Como contraprestación por el desempeño satisfactorio del Estudio por parte de **"EL INSTITUTO"** y de **"EL INVESTIGADOR"** de acuerdo con éste Convenio y **"EL PROTOCOLO"**, **"EL PATROCINADOR"** aportará a **"EL INSTITUTO"** la cantidad máxima de \$268,729.00 (Doscientos sesenta y ocho mil, setecientos veintinueve pesos 00/100 M.N.) por **"PERSONA PARTICIPANTE"** aleatorizado; más la suma de \$80,619.00 (Ochenta mil, seiscientos diecinueve pesos 00/100 M.N.) que corresponden al 30% (treinta por ciento) de Cuota Institucional (Over Head), cantidad que será pagada de manera prorrateada y de acuerdo con el procedimiento ejecutado.

La cantidad anterior (con excepción de la Cuota Institucional), es la suma del total de procedimientos, costos de mano de obra, materiales y todos los gastos incurridos por **"EL INSTITUTO"** para la realización del Estudio. Para que dichas cantidades que integran el total anteriormente señalado puedan ser pagadas, el Monitor será el encargado de constatar que dichos rubros cumplen con los requisitos para ser objeto de pago. Una vez constatado, **"EL PATROCINADOR"** contará con un plazo de noventa (90) días hábiles posteriores a la fecha de recepción de la factura correspondiente de **"EL INSTITUTO"**, para realizar el pago correspondiente a cada rubro, según lo señalado en el Esquema anterior.

Es importante atender que para el caso de la suma del Start-Up Fee, será pagada la cantidad de \$15,000.00 (Quince mil pesos 00/100 M.N.) al momento de la firma del presente **CONVENIO**.

Una vez terminado el Estudio y constatado esto por el MONITOR, **"EL PATROCINADOR"** pagará la cantidad de \$8,000.00 (Ocho mil pesos 00/100 M.N.), por concepto de Archiving Fee, el cual, es con motivo de llevar a cabo el resguardo de la información confidencial y correspondiente al **ESTUDIO**, con base en lo establecido en la Cláusula Décimo Octava del **CONVENIO**.

Para el rubro de pago de Honorarios por Reconsentimiento de **"PERSONAS PARTICIPANTES"** por Enmiendas, **"EL PATROCINADOR"** pagará la cantidad de \$1,100.00 (Mil cien pesos 00/100 M.N.) hasta por un máximo de 8 (ocho) veces, siempre y cuando, el Monitor constate que dicha cifra es pagable y, se cumpla con lo señalado dentro del esquema anterior.

Para el caso del Apoyo de Transportación de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, **"EL PATROCINADOR"** pagará la cantidad de \$450.00 (Cuatrocientos cincuenta pesos 00/100 M.N.) por **"PERSONA PARTICIPANTE"**, por cada Visita contemplada dentro del Estudio y con base en la frecuencia señalada en el esquema anterior.

Asimismo, **"EL PATROCINADOR"** pagará la cantidad de \$10,122.00 (Diez mil ciento veintidós pesos 00/100 M.N.) a **"EL INSTITUTO"** por concepto de la realización de la prueba de Biopsia, hasta máximo 1 (una) vez por **"PERSONA PARTICIPANTE"**, solamente en caso de requerirse este procedimiento.

Para la prueba de Rayos X, **"EL PATROCINADOR"** cubrirá la cantidad de \$515.00



(Quinientos cincuenta pesos 00/100 M.N.) máximo 1 (una) vez por **“PERSONA PARTICIPANTE”** al Estudio, y solamente en caso de ser necesario.

Por último, en caso de presentarse Visitas no Programadas, **“EL PATROCINADOR”**, pagará la cantidad de \$3,500.00 (Tres mil quinientos pesos 00/100 M.N.) hasta por un máximo de 5 (cinco) ocasiones por **“PERSONA PARTICIPANTE”**, solamente en caso de presentarse dicha situación.

Estas cantidades son antes de los impuestos aplicables y se pagará siempre y cuando se cumpla lo establecido en el esquema anterior:

1. Los honorarios médicos y del staff que sea utilizado por el **“EL INSTITUTO”** y/o **“EL INVESTIGADOR”** para realizar **“EL PROTOCOLO”** conforme al esquema anterior incluyen la compensación por todas las actividades mencionadas en **“EL PROTOCOLO”** del Estudio, que de manera enunciativa, mas no limitativa incluyen: toma de consentimiento informado, recopilación de información de **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**, historia médica, revisión de criterios de inclusión y exclusión, examen físico completo, toma de signos vitales, toma de peso y estatura, dispensación y conteo de medicamento, reporte de eventos adversos, entre otros.

2. El análisis de las muestras de sangre se realizará tanto en el laboratorio central como en laboratorio local, mientras que, para el caso de los análisis de las muestras de orina, se realizará únicamente en un laboratorio local.

3. El/la Asociado(a) de Investigación Clínica (el “Monitor”) de **“EL PATROCINADOR”** revisará en su visita de monitoreo que las Formas para el Reporte de Casos (CRFs/eCRF) de las visitas y procedimientos correspondientes a cada **“PERSONA PARTICIPANTE”** sean ciertas, completas y correctas, esta revisión incluirá las CRFs/eCRF de las visitas y procedimientos que **“EL INVESTIGADOR”** haya realizado hasta ese momento. Las visitas de monitoreo por parte de **“EL PATROCINADOR”** se realizarán tan frecuentemente como lo indique el plan de monitoreo de **“EL PROTOCOLO”** del Estudio. Posterior a la visita de monitoreo **“EL PATROCINADOR”** notificará a **“EL INSTITUTO”** cuando su orden de pago haya sido liberada y solicitará la factura correspondiente. **“EL PATROCINADOR”** aportará a **“EL INSTITUTO”** únicamente las visitas y procedimientos de los esquemas anteriores que el Monitor haya revisado en cada visita de monitoreo.

4. Además, **“EL PATROCINADOR”** aportará en sola una ocasión a **“EL INSTITUTO”** las Fallas de Selección indicadas y aceptadas en **“EL PROTOCOLO”**. Éstas se pagarán de acuerdo a los procedimientos realizados, y para el caso de este estudio, sólo se pagará por una sola **“PERSONA PARTICIPANTE”**, esto, con base en el Esquema 1 de este **ANEXO D**.

Asimismo, esta cantidad, se aportará una vez que el Monitor la haya revisado y validado.

La cantidad total por **“PERSONA PARTICIPANTE”** incluye, sin estar limitado a ello, todos los costos de mano de obra, materiales y todos los gastos incurridos por **“EL**



**INSTITUTO** para la realización del Estudio.

5. **"EL PATROCINADOR"** no aportará las visitas y/o procedimientos no realizados por causa de abandono, pérdida de seguimiento, retiro de consentimiento informado, muerte y visitas que no estén contempladas en **"EL PROTOCOLO"** de Investigación.

6. La carga de las facturas por parte de **"EL INSTITUTO"** y/o de **"EL INVESTIGADOR"** deberá realizarse por medio del portal E-Factura; (i) en conformidad con el manual anexo a los correos electrónicos enviados por **"EL PATROCINADOR"** en donde se solicita la carga de las mismas y, (ii) de acuerdo a los lineamientos especificados por **"EL PATROCINADOR"**, los cuales indican los requisitos fiscales aplicables que las facturas deberán contener.

7. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** quedan en el entendido de que es su deber cargar las facturas al portal de e-Factura en un plazo no mayor a (45) cuarenta y cinco días a partir de la recepción del correo electrónico por parte de **"EL PATROCINADOR"** mencionado en el numeral anterior.

8. Se especificará el Código del Estudio en cada factura. **"EL PATROCINADOR"** hará las aportaciones a la cuenta indicada por escrito por **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** dentro de (90) noventa días hábiles posteriores a la fecha de recepción de la factura correspondiente de **"EL INSTITUTO"**.

9. A criterio de **"EL PATROCINADOR"** y de acuerdo a los requerimientos y condiciones de **"EL PROTOCOLO"**, se podrá dar un apoyo económico (transporte o refrigerio) a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el Estudio, para lo cual, **"EL INVESTIGADOR"** deberá solicitar apoyo a **"EL PATROCINADOR"** presentando los comprobantes de gasto de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** cumpliendo con los requisitos establecidos previamente por **"EL PATROCINADOR"**. **"EL INSTITUTO"** deberá emitir una factura fiscal para el reembolso de dichos gastos.

10. **"EL PATROCINADOR"**, podrá realizar la última aportación, una vez que el cierre de la base de datos (Incluye resolución de todas las consultas), del estudio citado en el presente convenio, se lleve a cabo. La fecha de cierre de base de datos deberá ser informada por **"EL PATROCINADOR"**.

11. Las aportaciones a las que se refiere este Convenio por concepto de pruebas y honorarios, deberán efectuarse a la siguiente cuenta bancaria y se seguirán las indicaciones contenidas en la cláusula tercera de este Convenio:

**No. Cuenta:** 04064773096

**No. CLABE:** 021180040647730964

**A nombre de:** INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.

**R.F.C.:** INC710101RH7

**Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable):** BIMEMXMM



**ANEXO E**  
**AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS PERTINENTES**



CIUDAD DE MÉXICO, A 28 DE ABRIL DE 2020  
NO. OFICIO MONITOR 368/2020  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DEPTO. DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, DEL TLALPÁN  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
**PRESENTE**

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

Protocolo: CAIN457Q12301  
"Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300 mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa"  
REF. 3307

*Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:*

1. Protocolo del estudio clínico CAIN457Q12301, versión 00, de fecha 11 de octubre de 2019, español.
2. Protocolo del estudio clínico CAIN457Q12301, versión 00, de fecha 11 de octubre de 2019, inglés.
3. Manual del Investigador CAIN457Q12301 Edición 19 de fecha 15 de agosto de 2019, español.
4. Manual del Investigador CAIN457Q12301 Edición 19 de fecha 15 de agosto de 2019, inglés.

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C. P. 14080, Alcabía, Tlalpán,  
Ciudad de México, México. Tel. (52) 55 87 09 00 www.incmz.mx





**CONSENTIMIENTOS**

5. Documento de Consentimiento Informado\_México\_Dr. Mejía Vilef\_v0.0.0.0\_03-Abr-2020.
6. Documento de Consentimiento Informado para biomarcadores\_México\_Dr. Mejía Vilef\_v0.0.0\_19-Feb-2020.
7. Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Mejía Vilef\_v0.0.0\_19-Feb-2020.
8. Documento de Consentimiento Informado para farmacogenética\_México\_Dr. Mejía Vilef\_v0.0.0\_19-Feb-2020.

**MATERIALES**

9. Carta de agradecimiento\_inicio de estudio\_V1.0\_25Nov2019, español.
10. Tarjeta de identificación de paciente\_V1.0\_25-Nov-2019, español.
11. Captura de pantalla del módulo de entrenamiento de tableta, electrónica\_v0.02\_10-Feb-2020, español.
12. Cuestionario LupusQoL\_2006, español.
13. Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)\_V1\_2009, inglés.
14. Disease Activity Score-28\_V1\_1995, inglés.
15. Escala de Salud y Bienestar SF-36\_V1.1\_16-Nov-2015, español.
16. Escala FACIT de fatiga\_V4\_11-Jul-2012, español.
17. Evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad (VAS)\_V2\_13-feb-2020, Español.
18. Physician Global Assessment Disease Activity (PhGA - VAS)\_2011. Inglés.
19. SLEDAI-2K\_1 mo, Source, English/US, NV V1 [V2002], 14Nov2019, inglés.



157



6

La vigencia de la aprobación termina el 28 de Abril de 2021. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parcial de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

*POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.*

Sin mas por el momento, quedamos de usted.

*Atentamente,*

**DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS**  
**PRESIDENTE**  
**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

**DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**  
**SECRETARIO**  
**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



# ANEXO F CONSENTIMIENTOS INFORMADOS



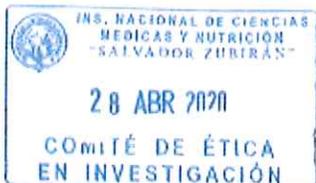
Confidencial

Documento de Consentimiento Informado v0.0.0.0

Página 1 de 23

Protocolo No. CAIN457Q12301

## Documento de Consentimiento Informado



Protocolo No. CAIN457Q12301

**Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa**

<b>Centro de Investigación:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfonos:</b>	55 54 87 09 00 ext. 2700 55 5846 7831
<b>Investigador Principal:</b>	Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
<b>Teléfono Celular:</b>	44 4425 3688 (Usar la marcación local vigente)
<b>Comité de Ética en Investigación:</b>	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
<b>Presidente:</b>	Dr. Arturo Galindo Fraga
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfono:</b>	555 487 0900 ext. 6101





## 1 ¿Por qué me dieron a leer este documento?

Su participación en el estudio es voluntaria. Se le está pidiendo que otorgue su consentimiento voluntario para participar en este estudio de investigación para determinar si el tratamiento del estudio Secukinumab (Cosentyx®) es seguro y puede ayudar a otros con nefritis lúpica activa.

La nefritis lúpica es la inflamación de los riñones causada por lupus eritematoso sistémico (LES). También, llamado lupus, es una enfermedad autoinmune (el sistema inmunológico del cuerpo actúa contra sus propios tejidos del organismo) que puede afectar a casi cualquier parte del cuerpo, más a menudo articulaciones, piel, riñones, corazón, pulmones, sangre o cerebro. Se estima que hasta el 60 por ciento de todas las personas con lupus desarrollará complicaciones renales que requieran evaluación y tratamiento médico. La nefritis lúpica es el término utilizado cuando el lupus causa inflamación de las nefronas que son las estructuras dentro de los riñones que filtran la sangre, lo que les impide eliminar adecuadamente los desechos de la sangre o controlar la cantidad de líquidos en el cuerpo. Los niveles anormales de desechos que no se excretan en la orina pueden acumularse en la sangre. Además, las proteínas de la sangre pueden excretarse en la orina y provocar edema (hinchazón). La nefritis lúpica a menudo se desarrolla dentro de los primeros cinco años después de que comienzan los síntomas del lupus. A menudo, los primeros síntomas de la nefritis lúpica son aumento de peso o hinchazón en los pies, tobillos, piernas, manos y/o párpados. Asimismo, la orina puede ser espumosa o que produce espuma o tener un color rojo. Los primeros signos de la nefritis lúpica a menudo aparecen en los análisis clínicos de laboratorio en orina.

Lea este documento con atención. Aquí se le informa sobre el estudio, incluidos los posibles riesgos y beneficios. Esta información que se le proporciona es para ayudarlo a tomar su decisión sobre si desea ingresar o no al estudio y es confidencial. No comparta esta información con nadie, más que con sus familiares o amigos cercanos o con aquellas personas que considere necesarias para que le ayuden a tomar su decisión.

Si tiene alguna duda acerca de esta información en cualquier momento, pregúntele al médico del estudio (o al investigador principal; términos utilizados en forma intercambiable) o al personal del estudio.

## 2 ¿Cuál es el propósito de este estudio?

Se le ha solicitado participar en este estudio de investigación clínica debido a que padece nefritis lúpica activa que requiere tratamiento.

El propósito del estudio es evaluar la capacidad y la seguridad de secukinumab subcutáneo 300 mg más la terapia estándar del tratamiento, en comparación con el placebo, que es un medicamento sin componente activo, más la terapia estándar, en el tratamiento de sujetos con nefritis lúpica activa.

También le administrarán tratamiento de fondo o terapia estándar del tratamiento que consistirá en tratamiento de inducción con ácido micofenólico (que se refiere a micofenolato de mofetilo Cellcept® o equivalente genérico), o ácido micofenólico sódico con capa entérica (Myfortic® o equivalente genérico) a dosis equivalentes (orales), o ciclofosfamida (por vía intravenosa, a través de la vena), seguido de tratamiento de mantenimiento con ácido micofenólico. Además, se le administrarán corticosteroides intravenosa y/u orales.

La elección del tratamiento de inducción o terapia estándar del tratamiento, ácido micofenólico o ciclofosfamida, que recibirá será realizada por su médico del estudio.





Puede recibir una inyección de placebo en lugar de la inyección de secukinumab además de la terapia estándar del tratamiento en este estudio. Un placebo es una inyección que no contiene tratamiento activo. El placebo se usa para asegurar que los cambios que usted reporte están presentándose no por azar.

Este estudio clínico está patrocinado (financiado) por una empresa llamada Novartis.



El medicamento en investigación secukinumab ha sido aprobado para el tratamiento de psoriasis moderada a severa, artritis psoriásica, y espondilitis anquilosante, que son otras enfermedades en que está involucrado el sistema inmune, sin embargo, no se ha estudiado en nefritis lúpica. Por lo tanto, éste es el primer estudio de secukinumab en nefritis lúpica.

El secukinumab es completamente un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a proteínas únicas que el cuerpo produce. Secukinumab se une y reduce la actividad de una citocina (una proteína "mensajera" en el cuerpo) llamada interleucina 17A. Se cree que la interleucina 17A en parte es la responsable de la inflamación (las células que median la inflamación se acumulan en los riñones en la nefritis lúpica). Los investigadores creen que la interleucina 17A tiene un efecto dañino en la nefritis lúpica. Por lo tanto, un producto que suprime la acción de la interleucina 17A puede ayudar a mejorar estos efectos negativos y mejorar los signos y síntomas en la nefritis lúpica. Éste es el motivo por el cual se está desarrollando secukinumab.

Una jeringa pre llenada con formulación líquida de secukinumab se usará en este estudio. Se necesita que los participantes se auto administren (auto inyecten) el tratamiento del estudio ("Instrucciones para uso" y la orientación para auto inyectarse el medicamento del estudio se proporcionará por separado).

Al 25 de junio de 2019, más de 27,000 sujetos se han reclutado en estudios con secukinumab con más de 22,000 habiendo recibido el medicamento activo a dosis que varían de dosis únicas y/o múltiples de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg por vía intravenosa y de 25 mg a 300 mg por vía subcutánea.

Se le puede preguntar, a través de un cuestionario, que proporcione retroalimentación sobre su experiencia personal en este estudio. Esto es opcional y no repercutirá en la atención que usted reciba. Puede ayudar a mejorar la experiencia del estudio para sujetos en el futuro. Toda la retroalimentación permanecerá anónima y confidencial.

### 3 ¿Qué necesito saber en caso de unirme a este estudio?

Si acepta unirse a este estudio, la siguiente tabla menciona lo que pasará durante el mismo. Se le proporcionará información nueva, conforme vaya surgiendo, que pudiera afectar su disposición para permanecer en el estudio. Posteriormente, usted podrá decidir si desea continuar en el estudio.

Tabla 3-1 Generalidades del estudio

	Detalles
<b>Número total de sujetos</b>	Participarán alrededor de 460 sujetos en este estudio. En México se espera que participen alrededor de 12 pacientes.
<b>Duración del estudio y número de visitas</b>	Su participación en el estudio durará aproximadamente un máximo de 122 semanas, dependiendo del tiempo que pase en el periodo de selección del estudio (aproximadamente 2 años 5 meses, incluidas 6 semanas de selección, 104 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento).





**Detalles**

Esto incluirá visitas al hospital/clínica, exploraciones físicas y tomas de muestras de sangre y orina.

Se le solicitará venir al centro del estudio en 37 ocasiones máximo, durante casi 122 semanas, equivalente a 30 meses ó 2.5 años. Cada visita durará alrededor de 2 a 4 horas, dependiendo de las evaluaciones a realizar en cada visita.

**Después de firmar el consentimiento informado**

Si acepta participar en el estudio al firmar este documento de consentimiento, su médico del estudio contará hasta con 6 semanas para realizarle ciertas pruebas para ver si usted es apto para continuar participando en el estudio. Este proceso completo se llama "selección". Durante la selección, se realizará lo siguiente:

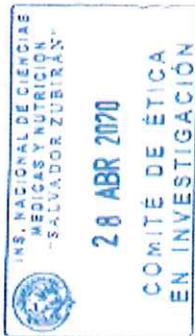
- Su médico del estudio le hará algunas preguntas sobre su salud, sus hábitos de tabaquismo, sus antecedentes médicos y su padecimiento médico actual, incluso su enfermedad por nefritis lúpica. Se le preguntará sobre cualquier medicamento que esté tomando ahora y que haya tomado anteriormente. El médico del estudio le comentará si es necesario que deje de tomar alguno de los tratamientos que esté tomando en ese momento antes de iniciar con el tratamiento del estudio.
- Su médico del estudio le hará una exploración médica e incluirá la medición de su estatura, peso, presión arterial, frecuencia cardiaca y otras exploraciones físicas características importantes.
- Se tomarán muestras de sangre y orina para pruebas de laboratorio estándar y para revisar el estado de actividad de su enfermedad.
- Se evaluará su estado de tuberculosis
- Si usted es mujer, y no ha tenido su menopausia o no la han operado para no embarazarse, se obtendrá información sobre su última menstruación y se hará una prueba de sangre para ver si está embarazada.
- Una de sus muestras de sangre se congelará y almacenará. Esta muestra se usará para repetir las pruebas de laboratorio del estudio en caso necesario.
- Una vez que se hayan confirmado todos los demás criterios de elegibilidad, se debe realizar una biopsia renal (biopsia por punción con aguja gruesa en el riñón) si aún no tiene una biopsia renal que se tomó en los últimos 6 meses previos a la selección, lo que demuestra que la etapa de su enfermedad corresponde a los pacientes que se reclutan en este estudio.
- El médico del estudio revisará los resultados iniciales para verificar si cumple con los requisitos para continuar su participación en el estudio. Si los resultados iniciales no cumplen los requisitos del estudio, no podrá continuar con la participación en el estudio. Se podrán volver a realizar las pruebas para ingresar al estudio en una fecha posterior, si lo permite el estudio.

El periodo de selección también puede incluir un periodo opcional, de hasta 4 semanas, durante las cuales el tratamiento con ácido micofenólico se iniciará si 1) su elegibilidad para el estudio se verifica y 2) su médico del estudio decidió que usted debe recibir ácido micofenólico como parte de su tratamiento de inducción ó terapia estándar y 3) usted no está listo para recibir ácido micofenólico al ingreso del estudio.





	Detalles
<b>Tratamiento del estudio</b>	<p>Habrán dos grupos de tratamiento de sujetos en este estudio:</p> <p>Grupo 1: Aproximadamente 230 sujetos recibirán secukinumab 300 mg por vía subcutánea al inicio (día 1 del tratamiento del estudio), Semanas 1, 2, 3, 4 y cada cuatro semanas después de la Semana 4 hasta la Semana 100 junto con la terapia estándar del tratamiento (descrita abajo)</p> <p>Grupo 2: Aproximadamente otros 230 sujetos recibirán inyecciones de placebo por vía subcutánea al inicio, Semanas 1, 2, 3, 4 y cada cuatro semanas después de la Semana 4 hasta la Semana 100 junto con la terapia estándar del tratamiento (descrita abajo)</p> <p>Usted tiene una probabilidad "igual" o del 50% (como lanzar una moneda al aire) de recibir secukinumab o placebo.</p> <p>Ni usted ni su médico del estudio sabrán si está recibiendo el tratamiento del estudio o placebo hasta después de finalizado el estudio. En caso de una urgencia, su médico podrá saber qué medicamento del estudio está tomando.</p>
<b>Terapia estándar de tratamiento</b>	<p>Durante todo el estudio, también recibirá la terapia estándar del tratamiento para su enfermedad de nefritis lúpica. Esto incluirá corticosteroides, ácido micofenólico o ciclofosfamida durante el tratamiento de inducción de la terapia estándar, seguido de ácido micofenólico durante el tratamiento de mantenimiento de la terapia estándar.</p> <p>La elección del tratamiento de inducción de la terapia estándar será realizada por su médico del estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si su médico del estudio decide que recibirá ácido micofenólico como tratamiento de inducción de la terapia estándar, y si aún no está tomando este medicamento al ingresar al estudio, comenzará a recibir tabletas de ácido micofenólico por vía oral durante la selección como se describió anteriormente. Desde el inicio, recibirá tratamiento de inducción con ácido micofenólico durante 6 meses y luego recibirá tratamiento de mantenimiento con ácido micofenólico (dosis más bajas que durante el tratamiento de inducción) desde la semana 24 a lo largo del estudio. Usted tomará el medicamento oral ácido micofenólico en su hogar.</li> <li>• Si su médico del estudio decide que recibirá ciclofosfamida como tratamiento de inducción de la terapia estándar, se le aplicarán 6 inyecciones intravenosas de 500 mg al inicio del estudio, semanas 2, 4, 6, 8 y 10. Se le solicitará que vaya al centro del estudio para esas inyecciones intravenosas de ciclofosfamida. A partir de la Semana 12, recibirá mantenimiento de la terapia estándar del tratamiento con ácido micofenólico durante el estudio. Usted tomará el medicamento oral ácido micofenólico en su hogar.</li> <li>• Recibirá corticosteroides desde la visita inicial durante todo el estudio. Las primeras aplicaciones serán en la forma de inyección intravenosa una vez al día durante un máximo de 3 dosis en el centro (tratamiento de pulsos), a menos que su médico del estudio decida que sólo deban administrarse dosis orales desde el inicio.</li> <li>• En todos los casos, usted recibirá tabletas orales de glucocorticoides diarias a partir del día -1 durante todo el estudio. La dosis de los glucocorticoides orales se disminuirán progresivamente entre la Semana</li> </ul>



163



**Detalles**

2 y la Semana 16 a la dosis mínima necesaria que deberá mantenerse a lo largo del estudio. Usted se llevará a su casa los corticosteroides orales.

- Se le pedirá que reporte el apego de que está tomando ácido micofenólico y las dosis de corticosteroides de la terapia estándar del tratamiento al investigador o al personal del centro. Esta información se recopilará en cada visita al centro.

**Evaluaciones durante el estudio**

En la visita basal (día 1), aproximadamente 6 semanas después de la visita de selección, se revisarán sus padecimientos médicos para volver a confirmar que cumple con los criterios de ingreso y luego se realizarán las siguientes evaluaciones según corresponda:

Prueba o procedimiento	Detalles
Exploración física, signos vitales y peso	Se realizará a partir de la visita inicial y en todas las visitas (excepto las visitas para la administración i.v. de corticosteroides y/o ciclofosfamida)
Electrocardiograma (es el trazo eléctrico de los latidos del corazón)	Solo al inicio
Pruebas de sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se obtendrán muestras de sangre en todas las visitas, excepto el Día 2, Día 3, Semana 6 y Semana 10 para evaluar múltiples parámetros para las pruebas de seguridad de laboratorio estándar y para las pruebas de eficacia (que tan bien funciona el medicamento). Algunas muestras de sangre en puntos de medición específicos (Inicio, Semanas 8, 12, 24, 52, 76 y 104) requieren que haya estado en ayuno durante más de 10 horas (solo se permite agua).</li> <li>• Además, en momentos específicos, se obtendrán muestras de sangre para evaluar:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- farmacocinética (revisar cómo su cuerpo procesa los medicamentos del estudio)</li> <li>- inmunogenicidad (capacidad de su cuerpo para producir anticuerpos en contra del medicamento)</li> </ul> </li> </ul>
Pruebas de orina	Se recolectarán muestras de orina en todas o en visitas específicas para evaluar múltiples parámetros para pruebas de seguridad, pruebas de embarazo y pruebas de eficacia (que tan bien funciona el medicamento). Las muestras de orina deben recolectarse de 2 maneras diferentes:



~~X~~

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

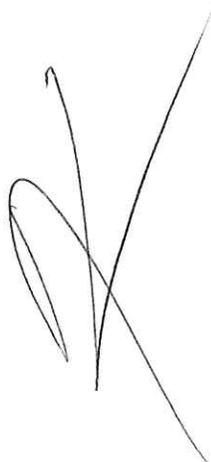
*[Handwritten signature]*



Detalles



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primera muestra de orina de la mañana:</b> En el día de todas las visitas, excepto el Día 2, Día 3, Semana 6 y Semana 10, la muestra de la primera orina de la mañana debe recolectarse en un recipiente pequeño que se proporcionará en una visita previa. El personal del centro del estudio dará las instrucciones para la recolección y almacenamiento de orina. Deberá venir a la visita al centro con la primera muestra de orina de la mañana dentro del contenedor.</li> <li>• <b>Recolección de orina de 24 horas:</b> Se le pide que recolecte su orina durante 24 horas el día anterior a su visita al centro de estudio para la inicial, Semanas 12, 24, 36, 52, 76 y 104, en un recipiente que se le proporcionará en una visita previa. El personal del centro del estudio le dará instrucciones para la recolección y almacenamiento de orina de 24 horas. Tendrá que venir a la visita al centro con la orina de 24 horas recolectada dentro del contenedor.</li> </ul>
<p>Conteo de articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas</p>	<p>Un asesor evaluará 28 recuentos articulares designadas para detectar dolor a la palpación e hinchazón en las visitas programadas</p>
<p>Cuestionarios</p>	<p>Se le pedirá que llene cuestionarios en visitas específicas con respecto a su salud general, fatiga y cómo se siente acerca de la actividad de su enfermedad. Ingresará sus respuestas en una tableta electrónica. Su médico del estudio y el personal del estudio no revisarán sus respuestas en los cuestionarios llamados Facit-F, LupusQoL y SF-36 como parte del examen médico. Si presenta alguna molestia, síntomas inusuales o problemas médicos, repórtelos siempre directamente a su médico o personal del estudio.</p> <p>También se le proporcionará un cuestionario de retroalimentación del estudio en 3 puntos de valoración diferentes para que pueda brindar retroalimentación sobre su experiencia en el estudio clínico.</p>
<p>Muestras opcionales</p>	<p>También tendrá la opción de aceptar y someterse a muestras opcionales adicionales de sangre y orina en varios momentos durante el estudio para pruebas o investigaciones adicionales llamadas "análisis de biomarcadores" y componentes de</p>








Detalles	
	investigación genética, cada uno de los cuales requiere un consentimiento por separado. Su médico del estudio presentará estas opciones según lo permitido por las regulaciones gubernamentales locales.

**Obtención de la muestra**

Se recolectarán aproximadamente 421 mL de sangre (aproximadamente 28 cucharadas) para análisis de laboratorio durante sus visitas a los centros durante todo el estudio.

Se extraerán muestras de sangre mediante una aguja insertada en una vena del antebrazo en algunas de las visitas. La sangre se usa para hacer pruebas de laboratorio para su seguridad (biometría hemática y química sanguínea), incluidos análisis de sangre estándar que muestran cómo funcionan sus riñones e hígado, recuentos celulares, marcadores de enfermedades, etc. El médico del estudio o el personal del estudio pueden brindarle más información sobre diferentes motivos para analizar su sangre.

Además, debe proporcionar muestras de orina de 24 horas y de la primera orina de la mañana en las visitas especificadas como se describe anteriormente. Consulte con el médico del estudio o el personal del centro si tiene alguna pregunta sobre la recolección de las muestras de orina.

Las muestras biológicas (muestras de sangre y orina), obtenidas en este estudio no serán usadas para líneas celulares o inmortales, lo que significa que no serán duplicadas ni usadas para algo distinto al descrito en este estudio en el presente o en el futuro.

Las muestras serán obtenidas y almacenadas para envío en:

- **Sangre, orina y pruebas de electrocardiograma:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán ubicado en Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
- **Biopsia de riñón:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán ubicado en Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Las muestras serán procesadas en:

- Muestras de sangre, orina y biopsia de riñón en Covance Central Laboratory Services L.P. ubicado en 8211 SciCor Drive, Indianapolis, IN, 46214, Estados Unidos.
- Muestras de sangre para biomarcadores en EPL Archives ubicado en 45604 Terminal Drive, Sterling, VA 20166, Estados Unidos.
- Muestras de sangre para farmacocinética en SGS France ubicado en 90 Avenue des Hauts de la Chaume, B.P. 28, 86281 Saint-Benoit Cedex, Francia.
- Cuestionarios de las visitas en eResearch Technology ubicado en 1818 Market Street, Suite 1000, Filadelfia, PA, 19103, Estados Unidos.

Sus muestras biológicas se codificarán con un número único y se almacenarán bajo el control de Novartis durante un máximo de 15 años.





Detalles

Acceso al tratamiento del estudio después de la finalización del estudio

Secukinumab es un medicamento aprobado en todas las regiones, incluido México, para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. Sin embargo, no ha sido aprobado para nefritis lúpica y, por lo tanto, es el propósito del estudio.

Al final del estudio, usted regresará con su médico o especialista para su atención normal. Los participantes que requieran un tratamiento continuo al final del estudio pueden tener acceso al tratamiento si se cuenta con información positiva del riesgo-beneficio, o a un tratamiento alternativo, o a otro beneficio apropiado, según lo determine su médico según la regulación local.



Después de finalizar el estudio y examinar todos los datos, se compartirá un resumen de los resultados del estudio con su médico del estudio. El y/o sus representantes le podrán compartir estos resultados.

Después de que se finalice el estudio, se publicará un resumen de los resultados en [www.novartisclinicaltrials.com](http://www.novartisclinicaltrials.com), [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) y/o en la base de datos de estudios clínicos europeos (EudraCT, <https://eudract.ema.europa.eu/>).

3.1 ¿Puedo decidir dejar de participar en el estudio?

Usted está en libertad de dejar de participar en este estudio en cualquier momento. Si desea dejar de participar en el estudio, deberá informar al médico del estudio por escrito o cualquier otra forma (incluidas llamadas telefónicas, correos electrónicos, mensajes de texto ó visitas virtuales, por ej. facetime). Esto puede significar:

1. Suspender el tratamiento del estudio y continuar las visitas. Si decide suspender el tratamiento del estudio, se le pedirá que regrese al centro de estudio en visitas regulares, que es cada 4 semanas hasta el final del estudio. Durante estas visitas, todas las evaluaciones relevantes se realizarán por protocolo, excepto la administración del tratamiento del estudio. Continuará recibiendo medicamentos de atención estándar hasta el final del estudio.
2. O, suspenda los tratamientos del estudio y todas las visitas futuras. Si decide suspender el tratamiento del estudio junto con las visitas de estudio, es posible que se le pida que complete el fin del tratamiento y las visitas de finalización del estudio, según corresponda. Su médico o el personal del estudio podrán pedirle que haga llamadas telefónicas de manera regular hasta el final del estudio.

La información ya recopilada durante el estudio, incluidas las muestras (definidas como Datos Personales en este consentimiento), se seguirán utilizando junto con los datos recabados de otros pacientes en el estudio, de conformidad con este consentimiento informado y las leyes locales.

Además de dejar de participar en el estudio, puede decidir retirar su consentimiento, tal como se explica en la sección 3.2.

3.2 ¿Puedo retirar mi consentimiento para la recopilación y uso de mis Datos Personales?

Puede decidir retirar su consentimiento para participar en este estudio. Deberá informar a su médico del estudio en cualquier momento, por escrito o cualquier otra forma (incluidas





llamadas telefónicas, correos electrónicos, mensajes de texto ó visitas virtuales, por ej. facetime) Esto significa que desea dejar de participar por completo en el estudio y no se recabarán más Datos Personales.

Puede comentar sobre la atención médica en curso con el médico del estudio y regresar a la atención médica habitual.

Novartis seguirá conservando y utilizando la información del estudio recopilada (incluso cualquier información proveniente del análisis de sus muestras, hasta el momento en el que se retire), de conformidad con las leyes locales. Esto se hace para garantizar que los resultados del estudio se puedan verificar, determinar los efectos del tratamiento del estudio y asegurarse de que la documentación del estudio esté completa.

Asimismo, usted tiene derecho a solicitar la destrucción de sus muestras.

Sus muestras que aún no se hayan analizado en el momento en el que se retira ya no se utilizarán, a menos que así lo permitan las leyes locales. Se almacenarán de conformidad con los requerimientos legales aplicables.

### 3.3 ¿Existe alguna razón por la que pueda suspenderse mi tratamiento del estudio o participación de manera anticipada?

El médico del estudio podrá retirarlo de este estudio por cualquier razón justificada y le comentará sus opciones.

Ejemplos de por qué puede tener que suspender algunas o todas las actividades relacionadas con el estudio, incluido el tratamiento del estudio son:

1. Necesita tratamiento que no está permitido en este estudio
2. Usted no sigue las indicaciones
3. Si es mujer en edad fértil y se embaraza. (Si se embaraza, se requerirá un documento de consentimiento informado adicional para darle seguimiento al embarazo).
4. Manifiesta efectos secundarios de los tratamientos del estudio que encuentra inaceptables
5. El médico del estudio considera que permanecer en el estudio puede ser dañino y no es lo mejor para usted
6. Novartis decide suspender este estudio. Como este es el primer estudio de su tipo para secukinumab en una nueva indicación, Novartis podría decidir continuar el estudio o no con base en la respuesta de aproximadamente el 30% de los sujetos después de 52 semanas de tratamiento.

### 3.4 ¿A quién pertenecen los datos y los resultados generados durante el estudio?

Novartis será el propietario de todos los datos y resultados generados durante este estudio.

### 3.5 ¿Se pueden usar mis muestras después del estudio? (Solicitudes de la autoridad sanitaria)

Las autoridades sanitarias podrán solicitar un análisis más extenso de sus muestras a fin de generar más datos del estudio. En este caso, Novartis realizará las pruebas solicitadas.



#### 4 ¿Cuáles son los posibles beneficios si ingreso a este estudio?

Es posible que su participación en este estudio de investigación no lo beneficie de manera directa, pero podemos aprender cosas nuevas que podrían ayudar a otros sujetos que tengan el mismo padecimiento.

Algunos de los beneficios potenciales de ser un sujeto en un estudio de investigación clínica incluyen:

- Ayudar a sujetos con el mismo padecimiento médico al contribuir a la investigación médica.
- Tener acceso a atención médica experta para el padecimiento que se está estudiando.
- Estar involucrado activamente en sus cuidados de la salud.
- Tener acceso a nuevos tratamientos de investigación en nefritis lúpica.



#### 5 ¿Cuáles son los posibles riesgos si ingreso a este estudio?

Los riesgos son posibles efectos secundarios del tratamiento del estudio y de las pruebas realizadas durante el estudio. Deberá informar al médico del estudio en caso de presentar alguna molestia, comportamientos o efectos secundarios inusuales, o de visitas a otros médicos u hospitalizaciones fuera del estudio.

Los posibles efectos secundarios del tratamiento del estudio incluyen:

Tabla 5-1 Efectos secundarios

<b>Efectos secundarios muy frecuentes:</b> En más de 1 de 10 pacientes siendo tratados con secukinumab:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones de vías respiratorias superiores con resfriado común, nariz congestionada (rinofaringitis)</li> </ul>	
<b>Efectos secundarios frecuentes:</b> En más de 1 de 100 pacientes siendo tratados con secukinumab:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Nariz congestionada/escurrimiento nasal/comezón en la nariz (rinitis), escurrimiento nasal (rinorrea)</li> <li>• Dolor de garganta (faringitis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea con comezón (urticaria)</li> <li>• Herpes labial (fuegos en la boca)</li> </ul>
<b>Efectos secundarios poco frecuentes:</b> En más de 1 en 1,000 pero menos de 1 en 100 pacientes tratados con secukinumab:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pie de atleta (tinea pedis)</li> <li>• Congestión con dolor facial (sinusitis)</li> <li>• Dolor de garganta (amigdalitis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ojos rojos que pueden acompañarse de lagrimeo y comezón (conjuntivitis)</li> <li>• Aftas por candida (candidiasis oral)</li> <li>• Niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia)</li> </ul>

Secukinumab tiene el potencial de aumentar el riesgo de infecciones. En estudios clínicos, la mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. En estudios clínicos se observó empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis





ulcerativa), en algunos casos graves, tanto en los grupos de sujetos con secukinumab como con placebo.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

En estudios clínicos, se han observado casos raros de reacciones anafilácticas (reacción alérgica grave que pone en riesgo la vida) en sujetos que reciben secukinumab. En caso de presentarse reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, la administración de secukinumab debe suspenderse inmediatamente e iniciar el tratamiento indicado.

Algunas reacciones alérgicas pueden ser potencialmente mortales. Estas reacciones pueden presentarse inmediatamente después de una dosis o muchos días después. Las reacciones alérgicas causan erupción cutánea o comezón; problemas para respirar o sibilancias (sonido silbante en los bronquios); una caída en la presión arterial; edema alrededor de la garganta, boca y ojos; pulso rápido; fiebre; sudoración; o escalofríos. Si presenta estos síntomas, comuníquese con el médico del estudio (ver los detalles del contacto al final de este documento) o busque atención médica. Si no es posible ponerse en contacto con su médico del estudio de inmediato, favor de ir a la sala de urgencias lo antes posible.

Si alguna vez tuvo una reacción alérgica al látex, por favor informe a su médico.

Secukinumab es un medicamento aprobado, pero no se conocen todos los posibles efectos secundarios que pueden ocurrir al tomar el medicamento en este momento.

El medicamento del estudio puede afectar la respuesta a ciertas vacunas. No deben administrarse vacunas vivas en forma concomitante con secukinumab. **Es su responsabilidad tratar con su médico del estudio de antemano cualquier plan de CUALQUIER vacunación ya que ciertas vacunas no pueden administrarse mientras que esté tomando el medicamento del estudio.** También es posible que secukinumab no ayude a su padecimiento de nefritis lúpica. Su médico del estudio evaluará su padecimiento durante las visitas y puede aconsejarle si usted debe dejar el estudio si no presenta mejoría o si sus síntomas empeoran.

También podrían presentarse problemas o efectos secundarios que se desconocen hasta la fecha. Se le dará cualquier información nueva relevante que pudiera afectar su disposición de iniciar o continuar en el estudio.

Aquí hay puntos importantes sobre los efectos secundarios:

- Su médico del estudio no pueda pronosticar quién tendrá o no efectos secundarios.
- Algunos efectos secundarios pueden desaparecer rápidamente, algunos pueden durar mucho tiempo y otros pueden nunca desaparecer.
- Algunos efectos secundarios pueden interferir con su capacidad para tener hijos
- Algunos efectos secundarios pueden ser graves e incluso pueden tener como resultado la muerte. Al igual que con cualquier otro medicamento, puede presentarse una reacción alérgica. Estas reacciones pueden ser leves o más graves. Los síntomas frecuentes incluyen erupción cutánea, comezón, problemas de piel, hinchazón de la cara y garganta o problemas para respirar. Si piensa que está teniendo una reacción alérgica, llame al médico del estudio de inmediato o busque atención médica.

Aquí hay puntos importantes sobre cómo usted y el médico del estudio pueden hacer menos problemáticos los efectos secundarios:

- Dígame al médico del estudio si nota o siente algo diferente.



Handwritten signature and the number 170.

Handwritten mark resembling a circled 'X'.

Large handwritten signature.

Handwritten signature.

- El médico del estudio puede tratar los efectos secundarios o ajustar el tratamiento del estudio para tratar de reducir los efectos secundarios.
- Pregúntele a su médico del estudio por más información sobre los riesgos potenciales y efectos secundarios del tratamiento del estudio.

Como parte de este estudio, se tomará una muestra de su sangre. Los riesgos de extraer sangre incluyen desmayo, dolor y/o moretones. En contadas ocasiones puede formarse un pequeño coágulo de sangre o infección en el lugar de la punción de la aguja o del catéter.

En raras ocasiones, la enfermera, el médico del estudio o los técnicos de laboratorio pueden quedar expuestos a su sangre, tejidos o líquidos corporales como resultado de un pinchazo con la aguja, una cortada o piel dañada. Si esto sucede, podría ser necesario analizar su muestra para ciertas infecciones virales incluso Hepatitis B y C y VIH y, de ser posible, se hará en una muestra que ya se tenga. Esto permitirá que dicha persona reciba el monitoreo y tratamiento adecuados, según sea necesario. El médico del estudio proporcionará los resultados de sus pruebas y lo asesorará sobre los siguientes pasos. La confidencialidad de los resultados de sus pruebas se respaldará en todo momento.

Se requieren los resultados de una biopsia renal que muestre nefritis lúpica con glomerulonefritis activa ISN/RPS clase III o IV con o sin características de clase V coexistentes en la visita de selección, como parte de los criterios de inclusión, esto significa que solo pueden ser seleccionadas personas con ciertas características en la biopsia del riñón. La biopsia debe haberse realizado en los 6 meses anteriores a la selección, o durante el periodo de selección si no está disponible. Los posibles riesgos asociados con la biopsia renal pueden incluir sangrado, dolor en el lugar de la biopsia, fístula arteriovenosa (comunicación anormal entre una arteria y una vena), moretón y desarrollo de hipertensión relacionada con un moretón grande. Estos riesgos podrían minimizarse con atención adecuada y tratamiento bajo guía y monitoreo médico.

#### Riesgo de las pruebas de diagnóstico por imagen:

Es posible que le tomen radiografías, lo que lo expondrá a una pequeña cantidad de radiación. Esto puede tener riesgos muy pequeños pero la dosis de radiación en una radiografía es baja.

Si tiene marcapasos, clips de aneurisma, válvulas cardiacas artificiales, implantes de oído, fragmentos de metal u objetos extraños en los ojos, piel o el cuerpo que le impiden someterse a una resonancia magnética, hable con el personal del estudio para decidir si aún puede participar en el estudio. Además, si no puede someterse a una resonancia magnética debido a claustrofobia (miedo incontrolable a los espacios cerrados o sin salida), discuta con el personal del estudio si aún puede participar en el estudio.

Pídale al personal de su estudio que le explique los procedimientos de rayos X y RM y sus riesgos en detalle. Puede hacerle al centro de imagenología local cualquier pregunta que tenga.

#### **6 ¿Qué necesito saber acerca de métodos anticonceptivos y embarazo?**

Como participante mujer en edad fértil, debe estar de acuerdo en no embarazarse mientras que esté en este estudio. Las mujeres embarazadas o que estén amamantando (lactando) serán excluidas del estudio.





El uso de un método anticonceptivo adecuado es obligatorio. Se requieren medidas anticonceptivas (por ejemplo, no tener relaciones sexuales) porque no se sabe si el tratamiento del estudio puede causar daño al feto. Informe de inmediato al médico o al personal del estudio si cree estar embarazada antes de recibir cualquier otro tratamiento del estudio.

Se debe usar un método anticonceptivo adecuado durante el estudio, o más después de la última dosis, si así lo requiere la información para prescribir aprobada de su país para secukinumab (por ej., 20 semanas en Europa).

Los métodos apropiados de control de la natalidad que se pueden usar incluyen:

- Abstinencia total, cuando coincide con el estilo de vida preferido y usual del sujeto. La abstinencia periódica (por ej., métodos del ritmo, ovulación, sintotérmico, posterior a la ovulación) y coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables.
- Esterilización femenina (les han realizado ooforectomía bilateral quirúrgica (con o sin histerectomía), histerectomía total u obliteración tubaria al menos seis semanas antes de tomar el tratamiento del estudio). En caso de ooforectomía sola, sólo cuando el estado reproductivo de la mujer se ha confirmado por medio de una evaluación del nivel de hormonas.
- Esterilización masculina (por lo menos 6 meses antes de la selección). La pareja masculina vasectomizada deberá ser la única pareja de ese sujeto femenino.
- Métodos anticonceptivos de barrera: Condón o capuchón oclusivo (diafragma o tapas cervicales de seguridad). Para el Reino Unido: con espuma, gel, película, crema espermaticida, supositorio vaginal.
- Uso de métodos anticonceptivos hormonales orales (estrógenos y progesterona), inyectables o implantes u otros métodos anticonceptivos hormonales que tengan una eficacia comparable (tasa de fracaso <1%), por ejemplo anillo vaginal hormonal o anticonceptivos hormonales transdérmicos o colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) o sistema intrauterino (SIU). En caso de usar anticonceptivos orales, las mujeres deben haber estado estables con el mismo tratamiento durante un mínimo de 3 meses antes de la aleatorización.

Si usted se embaraza, se le pedirá que lea y firme un documento separado de consentimiento de seguimiento del embarazo, que permitiría que el médico del estudio pregunte sobre el resultado de su embarazo (tipo de parto o problemas de salud) y la salud de su bebé (si procede).

## 7 ¿Cuáles son mis responsabilidades y cuál es el costo para mí si acepto ingresar a este estudio?

Si acepta participar en este estudio, tiene las siguientes responsabilidades:

Tabla 7-1 Responsabilidades relacionadas con las citas/visitas, tratamiento y costos del estudio

Citas/visitas y procedimientos del estudio	Responsabilidades
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguir las indicaciones que le den el médico y el personal del estudio</li> <li>• Acudir a todas las citas del estudio. Si no puede acudir a una cita, deberá reprogramarla con el médico o personal del estudio.</li> <li>• Recolecte, almacene y lleve al centro, según se le indique, las muestras de la orina de 24 horas y de la primera orina de la mañana.</li> </ul>





UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR, TRUJILLO

Confidencial

Documento de Consentimiento Informado v0.0.0.0

Página 15 de 23

Protocolo No. CAIN457Q12301

- No coma ni beba nada excepto agua o té no endulzado, durante 10 horas durante las siguientes visitas del estudio: Inicial, Semanas 8, 12, 24, 52, 76 y 104.

**Tratamiento del estudio**

Es muy importante tomar el tratamiento del estudio durante las visitas en el centro como se lo indicaron en el centro.

Puede hablar con un médico o profesional de la salud (que no esté directamente involucrado en el estudio) sobre los aspectos de salud o problemas médicos relacionados con el tratamiento del estudio o divulgar información relacionada con el tratamiento del estudio. Debe informar al médico o profesional de la salud que el tratamiento de Novartis, y cualquier información relacionada con el mismo, es propiedad de Novartis y es confidencial.

**Otros tratamientos que usted puede estar tomando:**

Debe informar al médico del estudio sobre cualquier tratamiento que esté tomando actualmente o pueda tomar durante el curso del estudio (por ejemplo, de prescripción, vitaminas, de venta sin receta médica, complementos herbarios, etc.), es posible que algunos de ellos deban suspenderse o reducirse.

**Terapia estándar de tratamiento**

Es muy importante:

- tomar la terapia estándar de tratamiento como se le haya indicado
- asegurarse que la terapia estándar de tratamiento está almacenada en un lugar seguro

**Costos**

No se le pagará por su participación en este estudio. Se podrán reembolsar los gastos de transporte que tiene cuando acude a las visitas del estudio, mientras que está participando en el estudio. Si se retira de este estudio anticipadamente, se le reembolsarán los gastos por la parte del estudio que sí completó.

Usted no correrá con ningún gasto durante su participación en este estudio. No se le cobrará el o los medicamentos en estudio, ni los procedimientos o pruebas que se le realicen únicamente para efectos de la investigación.

Novartis está pagándole al médico del estudio por su trabajo en el mismo.

**8 ¿Qué otras opciones hay si decido no ingresar a este estudio?**

Actualmente no hay tratamientos aprobados disponibles para los sujetos para tratar la nefritis lúpica. Usted debe preguntar a su médico habitual sobre otras opciones posibles de tratamiento.

**9 ¿Qué pasa si me lesiono debido a la participación en el estudio?**

Si usted sufre lesiones como resultado de este estudio, por favor busque atención médica en forma inmediata y/o contacte al médico del estudio inmediatamente o lo más pronto posible al



X

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]



teléfono Celular: 44 4425 3688 (Usar la marcación local vigente) con el Dr. Juan Manuel Mejía Vilet, él lo atenderá o lo referirá para tratamiento.

Novartis cubrirá los costos justificables del tratamiento de las lesiones relacionadas con el estudio más allá de lo que reembolsa su seguro médico de conformidad con las siguientes condiciones y las leyes locales:

- Si recibió atención médica y siguió las instrucciones,
- Si la lesión se relaciona con el tratamiento o procedimientos del estudio (no a la atención médica usual) y si esos procedimientos se realizan correctamente,
- Si la lesión no es resultado del curso natural de ninguna enfermedad existente antes de la correcta administración del tratamiento del estudio.



En los casos de lesiones directas o indirectas, inmediatas o tardías resultado de su participación en la prueba del estudio, previsto o no en este Informe de consentimiento informado, favor de ponerse en contacto inmediatamente con el médico del estudio o de su equipo de investigación. El médico del estudio, el patrocinador (Novartis) y el centro de investigación responsables garantizarán la asistencia inmediata, integral y gratuita durante el tiempo que sea necesario. La firma de este consentimiento no afecta sus derechos legales ni libera a los investigadores, al patrocinador o a las instituciones implicadas de sus responsabilidades legales y profesionales. Novartis cuenta con una póliza local de número M700006419, la cual incluye indemnización por los daños derivados a consecuencia del tratamiento del medicamento, procedimientos o pruebas realizadas durante la realización del estudio y sean identificados por medio de un certificado.

Usted tiene derechos legales como un paciente en un estudio de investigación. La definición de responsabilidad se hará conjuntamente con Novartis y el Investigador Principal, pero en ningún momento se le atrasará su atención médica en el caso de lesiones que pongan en riesgo su salud. Indique al médico del estudio si usted considera que al ser un paciente en esta prueba le ha ocasionado algún daño. El médico del estudio le indicará como puede obtener cuidado médico para su problema y donde recibirlo.

Al firmar este consentimiento, usted no renuncia a ningún derecho legal.

## 10 ¿Qué les pasará a mis datos personales?

### 10.1 ¿Qué son datos personales?

El médico del estudio recolectará sus Datos Personales como son su nombre, iniciales, dirección, género, edad/fecha de nacimiento, información de salud, muestras de estudio e imágenes médicas.

Si es necesario, el médico del estudio puede contactar a su médico para recolectar más información médica. Él/Ella puede revisar su información de salud en registros públicos si es permitido por la ley local.

El médico del estudio disociará, es decir, reemplazará su nombre y demás información general sobre usted, excluyendo la edad/fecha de nacimiento y género, con un código especial que lo identifica. El médico del estudio asociará este código con la información del estudio y cualquier muestra biológica para hacer improbable que alguien pueda re-identificarlo.

Novartis recibirá los siguientes datos disociados de su médico del estudio:



- Su código asignado y edad/fecha de nacimiento, género
- Información del Estudio e información relativa al reporte de eventos adversos
- Muestras biológicas (sangre, orina, biopsia de riñón)

### 10.2 ¿Cómo se usarán mis datos personales?

El médico del estudio tratará sus Datos Personales y el de los demás participantes para ver si el estudio se está haciendo exactamente, ver si el fármaco de estudio es seguro y efectivo y para aprender más sobre los efectos del fármaco.

Sus datos disociados también pueden combinarse con los datos de otros estudios. Esto es para analizar y entender mejor la seguridad y eficacia (que tan bien funciona el medicamento). Los Datos Personales pueden usarse para revisar que el estudio es exacto y se realiza de forma correcta. Algunos procesos que involucren el tratamiento de sus Datos Personales disociados pueden ser automáticos, lo que significa que Novartis puede usar computadoras y otras soluciones basadas en la tecnología para procesar los Datos disociados.

Sus imágenes médicas codificadas (por ejemplo, rayos X, resonancias magnéticas, tomografías, ultrasonidos, etc.) se usarán para análisis de la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. También pueden usarse para el desarrollo y evaluación de nuevos métodos de análisis.

Los puntos mencionados en las viñetas 2 y 3 de la Sección "¿Quién puede ver mis Datos Personales?" pueden usar sus Datos Personales, incluyendo cualquiera de sus muestras biológicas codificadas restantes, para investigación adicional médica y/o científica y proyectos de desarrollo que están fuera del propósito y objetivos actuales del estudio.

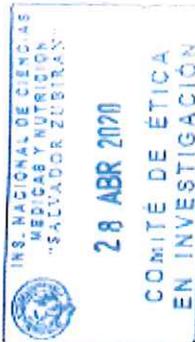
Al firmar este documento, usted autoriza tal acceso a sus Datos Personales incluyendo sus registros médicos originales. El acceso a sus datos personales quedará restringido al Investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias de México y otros países, el Comité de Ética y a los representantes por parte del patrocinador, es decir, Novartis cuando lo precisen y siempre manteniendo estricta confidencialidad, de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.

### 10.3 ¿Qué son Datos Disociados y quiénes pueden usarlos?

Novartis puede disociar sus Datos Personales, lo que significa que sus Datos Personales no pueden ser rastreados hacia atrás para identificarlo a usted. Estos Datos Disociados pueden ser compartidos por Novartis a terceros, las cuales incluyen autoridades sanitarias e investigadores externos autorizados que ayudan a predecir cómo podría responder la gente al tratamiento en un futuro, estudio no relacionado, o aprender más sobre esta u otras enfermedades.

### 10.4 ¿En dónde se archivan y guardan los Datos Personales?

Los Datos Personales disociados, recolectados en este estudio se ingresarán en los sistemas electrónicos seguros de Novartis, y las compañías que trabajan con Novartis bajo acuerdos legales vinculantes pueden tener acceso a estos sistemas. Sus Datos Personales, en general,





se archivarán por el periodo solicitado por las regulaciones locales después de finalizar el estudio (hasta 20 años).

En los registros de los países donde se realiza el estudio estará disponible una descripción de este estudio, y no se incluirá información que pueda identificarlo a usted de forma directa. Por ejemplo, en [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) estará disponible una descripción de este estudio clínico.

También se puede publicar un resumen de los resultados en conferencias o revistas. Si los resultados del estudio se presentan al público, usted no será nombrado o identificado. Algunas autoridades pueden solicitar que Novartis divulgue los datos del estudio por motivos de transparencia. Sin embargo, los datos compartidos no lo identificarán a usted,

### 10.5 ¿Quién puede ver mis datos personales?

Sus Datos Personales y datos disociados se mantendrán seguros y sólo estarán disponibles a las personas mencionadas a continuación:



- El médico y personal del estudio,
- Novartis, compañías del grupo de Novartis, personal del estudio/investigación de Novartis (por ejemplo, monitores, auditores, y agentes autorizados como son organizaciones de investigación contratadas (CROs por sus siglas en inglés).
- En el futuro una nueva compañía que adquiera o tenga los derechos de autorización de Novartis o parte de su negocio, lo cual será debidamente notificado en tiempo y forma.
- Consejos de revisión que validan la ética del estudio,
- Autoridad Regulatoria local u otras autoridades competentes, según aplique,
- Otras terceras partes (que pueden incluir terceras partes en otras jurisdicciones) con una necesidad específica contractual o regulatoria

Sin embargo, estas terceras partes deberán mantener confidenciales los Datos Personales y pueden localizarse en Suiza, en países del Área Económica Europea (AEE), u otros países como Estados Unidos. Novartis mantendrá el mismo estándar de confidencialidad de sus datos anonimizados a los descritos en este consentimiento. Otras partes contratadas por Novartis también protegerán sus Datos Personales y datos disociados, según sea el caso.

### 10.6 Sus derechos específicos sobre sus datos personales

Usted, ante el médico del estudio como Responsable de su información, tiene el derecho de acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de sus Datos Personales, considerando los términos legales aplicables. Sin embargo, durante el estudio, los derechos que le asisten puede limitarse para proteger la integridad del estudio.

Usted debe preguntarle al médico del estudio si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su información personal. Usted también debe informarle si desea ejercer sus derechos sobre esta información, como es si decide corregir algunos Datos Personales o retirar el consentimiento.

Aunque Novartis sólo tendrá acceso a sus datos disociados, usted puede contactar en cualquier momento al Oficial de Privacidad en el correo electrónico [datos.personales@novartis.com](mailto:datos.personales@novartis.com) si tiene alguna pregunta sobre la recolección, tratamiento o uso de sus Datos Personales como se describió antes.





En caso de no estar conforme con la atención brindada en el ejercicio de sus derechos por el médico del estudio o por Novartis, usted podrá iniciar el Procedimiento de Protección de Derechos, ante el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales ("I.N.A.I."), ubicado en: Insurgentes Sur No. 3211 Col. Insurgentes Guicuilco, Delegación Goyoacán, C.P. 04530, CDMX. Podrá visitar su página de internet en [www.inai.org.mx](http://www.inai.org.mx)

### 11 ¿En dónde puedo recibir más información?

Una descripción de este estudio clínico estará disponible en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede buscar este sitio web en cualquier momento usando el código del estudio. La posición de Novartis en cuanto los estudios clínicos puede ser encontrada en: [www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml](http://www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml)

Cabe destacar que también puede encontrar información de este estudio en español en la página de Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) de México de la COFEPRIS, que se encuentra en la siguiente página <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp>

Usted tiene el derecho a hacer preguntas acerca de los riesgos potenciales y/o conocidos de este estudio en cualquier momento. Si usted tiene preguntas acerca de este estudio o si usted experimenta una lesión relacionada con la investigación, el Dr. Juan Manuel Mejía Vilet o su representante están disponibles para contestar sus preguntas en el teléfono Celular: 44 4425 3688 las 24 horas (usar la marcación local vigente) o al correo electrónico [jmmejia@hotmail.com](mailto:jmmejia@hotmail.com) para los casos de emergencia.

No firme este documento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

Este Consentimiento ha sido revisado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán ubicado en: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belsario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México. Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como un paciente de investigación, usted puede comunicarse con: Dr. Arturo Galindo Fraga (Presidente del Comité de Ética en Investigación), al teléfono: 555 487 0900 ext. 6101.

### 12 Página de firmas

Número y versión del protocolo: CAIN457Q12301, Versión 00 con fecha 11-Oct-2019

Título del protocolo: Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa.





Para participar en este estudio, así como para autorizar la obtención, uso, divulgación o almacenamiento de su información o datos personales (incluyendo datos de salud), de conformidad con el presente documento, usted o su representante o tutor, deben firmar y fechar la siguiente página.

Al firmar dicha página, usted, a nombre propio o en nombre y representación del menor o persona incapacitada para firmar, está confirmando que:

- Ha leído y entiende este documento de consentimiento informado, y ha tenido tiempo para reflexionar sobre la información que se le proporcionó a fin de tomar una decisión informada.
- Todas las preguntas que ha planteado se han contestado a su entera satisfacción.
- Usted conviene voluntariamente en participar en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico, las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite. En el caso de menores de edad o persona incapacitada para firmar, usted, como tutor conviene voluntariamente en que el menor o persona incapacitada para firmar participe en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite
- Está consciente que puede optar libremente por abandonar el estudio en cualquier momento.
- Permitirá que el médico del estudio y el patrocinador obtengan, usen, divulguen o almacenen su información personal como se describe en este documento.
- En caso de tener un médico familiar, le informará sobre su participación en este estudio.
- Ha recibido un duplicado para su uso, del Documento de Consentimiento Informado

Este consentimiento es válido, a menos y hasta que yo lo revoque.

### Página de firmas

Número de sujeto en el estudio \_\_\_\_\_

Instrucciones: favor de firmar esta página al completar el proceso de consentimiento, cada individuo debe llenar los campos correspondientes personalmente.

<b>Sujeto Participante</b>		
Nombre del sujeto participante	Firma o huella	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Representante del Sujeto participante (si aplica)</b>		<input type="checkbox"/> No aplica
Nombre del representante del sujeto participante	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)



Individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado		
Nombre del individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Testigo #1		
Nombre del Testigo #1	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #1	Descripción de la relación del sujeto	
Testigo #2		
Nombre del Testigo #2	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #2	Descripción de la relación del sujeto	

*(Handwritten mark)*

*(Large handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

  
 INS. NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
 28 ABR 2020  
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

  
 DEPARTAMENTO DE ASESORIA JURÍDICA  
 VALIDADO

*(Handwritten initials)*



### 13 Consentimiento opcional para investigación adicional usando sus datos personales

Durante y después del estudio es probable que Novartis desee utilizar sus Datos Personales para otros proyectos de investigación. Los Datos Personales incluyen el año de su nacimiento, sexo, un código especial que lo identifica, información del estudio y muestras biológicas, según se explica en la sección '¿Qué les pasará a mis Datos Personales?'

Siempre que la ley lo permita o exija por las autoridades, esta investigación adicional puede incluir estudios para obtener más información sobre nefritis lúpica. Puede utilizarse para diseñar o mejorar los métodos de análisis, comparar o combinar sus datos del estudio con datos de otros sujetos tratados con otros tratamientos. Puede incluir nuevos enfoques o marcadores biológicos de nefritis lúpica y otros aspectos de la enfermedad. Los investigadores podrán estudiar los beneficios y efectos de riesgo de secukinumab y comparar los datos de secukinumab con otros tratamientos. Esto le permitirá a Novartis y a otros investigadores entender mejor la nefritis lúpica, cómo funciona secukinumab y poder encontrar la mejor manera de tratar a los pacientes con nefritis lúpica.

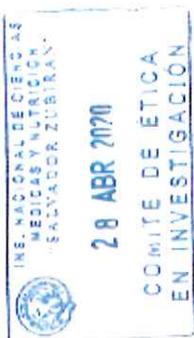
La información en la sección '¿Qué les pasará a mis Datos Personales?' aplica a este consentimiento opcional.

No le pertenecerán los datos ni los descubrimientos que se generen en los estudios de investigación adicionales. Los datos serán parte de su expediente médico.

Si elige otorgar su consentimiento para la investigación adicional, puede cambiar de parecer en cualquier momento. Si decide que ya no desea que Novartis utilice sus Datos Personales para la investigación adicional, esto es posible. Puede seguir participando en el estudio principal. De ser el caso, informe al médico del estudio.

Al firmar a continuación, acepto el uso de mis datos personales para investigación adicional como se describió anteriormente.

Este consentimiento es válido, a menos y hasta que lo revoque



<b>Sujeto Participante</b>		
Nombre del sujeto participante	Firma o huella	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Representante del Sujeto participante (si aplica)		<input type="checkbox"/> No aplica
Nombre del representante del sujeto participante	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

Confidencial

Documento de Consentimiento Informado v0.0.0.0

Página 23 de 23

Protocolo No. CAIN45/Q12301

<b>Individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado</b>		
Nombre del individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Testigo #1</b>		
Nombre del Testigo #1	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #1		Descripción de la relación del sujeto
<b>Testigo #2</b>		
Nombre del Testigo #2	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #2		Descripción de la relación del sujeto

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

**FIN DEL DOCUMENTO**



*(Handwritten signature)*

Documento de Consentimiento Informado México Dr. Mejía Villet v0.0.0.0\_03-Abr-2020



*(Handwritten signature)*

*(Handwritten initials)*



**Documento de Consentimiento Informado para  
farmacogenética**



Protocolo No. CAIN457Q12301

**Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa**

<b>Centro de Investigación:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfonos:</b>	55 54 87 09 00 ext. 2700 55 5846 7831
<b>Investigador Principal:</b>	Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
<b>Teléfono Celular:</b>	44 4425 3688 (Usar la marcación local vigente)
<b>Comité de Ética en Investigación:</b>	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
<b>Presidente:</b>	Dr. Arturo Galindo Fraga
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfono:</b>	555 487 0900 ext. 6101



## 1 ¿Por qué me dieron a leer este documento?

Se le está dando este documento a leer porque se le está pidiendo que done una muestra de sangre para la investigación genética. Esta es una parte opcional del estudio CAIN457Q12301, que se llamará simplemente "estudio" en lo sucesivo en este documento. Si no desea donar su muestra para investigación genética, no afectará su atención médica ni evitará que participe en el estudio.

Lea este documento con atención, le dice sobre la investigación genética, incluso los posibles beneficios y riesgos. La información que se le proporciona en este consentimiento para que decida si desea o no donar sus muestras para esta investigación genética es confidencial. No debe compartirse con nadie, más que con sus familiares o amigos cercanos o con aquellas personas que considere necesarias para que le ayuden a tomar su decisión. Si comparte esta información con alguien, asegúrese de que esa persona entienda que ésta es confidencial.

Si tiene preguntas pida al médico o personal del estudio que las respondan.

## 2 ¿Qué es una investigación genética?

La genética es el estudio de los genes, que están constituidos de ADN (material genético) y los hereda de sus padres. Los genes proporcionan toda la información necesaria para el crecimiento, desarrollo y química del cuerpo de una persona durante toda la vida. Este documento de consentimiento le pide su autorización para estudiar toda su información genética, ya sea si se obtiene directamente del ADN (material genético) o de otras moléculas en su cuerpo. Esto puede incluir el estudio de toda su información genética, conocida como su genoma, o sólo una parte de ésta. La información sobre su salud e historia médica recopilada durante el estudio también se usará como parte de la investigación genética. Esto puede incluir resultados de las pruebas, medicamentos y/o estudios de imagenología médicos, la imagenología es el conjunto de técnicas y procesos usados para crear imágenes del cuerpo humano con el propósito de revelar, diagnosticar, o examinar enfermedades.

Para interpretar su información genética, se utilizará la tecnología más apropiada en el momento del análisis, ya que esta cambia con el tiempo. Esta información se almacenará y compartirá como se describió en este documento.

## 3 ¿Cuál es el objetivo de esta investigación genética?

El objetivo de la investigación genética puede ser para comprender mejor la seguridad y eficacia de un medicamento, o para aprender más sobre enfermedades en humanos o para ayudar a desarrollar formas para detectar, monitorear y tratar enfermedades. Esta investigación genética está patrocinada (financiada) por una empresa llamada Novartis.

Novartis usará sus datos genéticos sólo para fines de investigación genética. Esta investigación puede realizarla Novartis o con colaboradores de investigación o socios que no son parte de Novartis, pero con quienes Novartis tiene acuerdos para mantener sus datos genéticos seguros y protegidos.

La investigación genética se limitará sólo al estudio de enfermedades humanas. No incluirá temas como el estudio de antecedentes raciales o étnicos o estudios de características como inteligencia o comportamiento humano.





#### 4 ¿Qué pasará si participo en esta investigación genética?

Durante el curso de este estudio, el médico o miembros de su personal del estudio le tomarán una muestra de sangre. La muestra se obtendrá al mismo tiempo que se obtienen las muestras de sangre en su visita regular del estudio. En el caso de pérdida o daño de la muestra original, se le puede solicitar, si usted accede, a proporcionar una muestra adicional.

Una muestra de sangre de hasta 6 ml. (justo un poco más de una cucharadita) se obtendrá en la visita inicial, o en cualquier visita posterior, si no se le tomó en la visita inicial.

Puede decidir no donar sus muestras en cualquier momento. Las muestras biológicas (muestras de sangre y orina), obtenidas en este estudio no serán usadas para líneas celulares o inmortales, lo que significa que no serán duplicadas ni usadas para algo distinto al descrito en este estudio en el presente o en el futuro.

Las muestras de sangre para farmacogenética serán obtenidas y almacenadas para envío en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, ubicado en Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México. Estas muestras serán procesadas en Covance Central Laboratory Services L.P. ubicado en 8211 SciCor Drive, Indianapolis, IN, 46214, Estados Unidos.

#### 5 ¿Puedo retirar mi consentimiento para la investigación genética?

Puede decidir retirar su consentimiento para la investigación genética. Deberá informar a su médico del estudio en cualquier momento por escrito o cualquier otra forma (incluidas llamadas telefónicas, correos electrónicos, mensajes de texto o visitas virtuales, por ej. facetime). Esto significa que desea dejar de participar por completo en esta investigación genética y en cualquier otra obtención de sus muestras.

La opción de retirar su consentimiento para la investigación genética no afectará su atención médica y no hay ninguna sanción para usted. Además, aún puede participar en el resto del estudio CAIN457Q12301.

Novartis seguirá conservando y utilizando sus datos genéticos (que resulten de los análisis de sus muestras de sangre, hasta el momento en el que se retire), de conformidad con las leyes correspondientes. Esto se hace para garantizar la validez de la investigación genética y para asegurarse de que la documentación del estudio esté completa.

Asimismo, usted tiene derecho a solicitar la destrucción de sus muestras (o la devolución en cualquier momento). Las muestras que aún no se hayan analizado en el momento en el que se retire ya no se utilizarán, a menos que así lo permitan las leyes correspondientes. Se almacenarán de conformidad con los requisitos legales aplicables.

#### 6 ¿Cuáles son los posibles beneficios si elijo donar mis muestras para investigación genética?

No existe algún beneficio directo e inmediato de la donación de sus muestras de sangre.

Los resultados de investigación no se espera que lo beneficien directamente, cambien su atención médica o proporcionen algún diagnóstico clínico u orientación sobre su riesgo de



*(Handwritten signatures and marks)*

*(Handwritten mark)*



enfermedades. Por lo tanto, no hay un plan, como parte de los procedimientos normales, para proporcionarle (o a su médico del estudio) los resultados obtenidos del análisis de sus muestras o datos genéticos.

Sin embargo, su participación en esta investigación genética, puede ayudar a otros participantes en el futuro.

### 7 ¿Cuáles son los posibles riesgos si elijo donar mis muestras para fines de investigación genética?

Los riesgos de la extracción de sangre pueden incluir desmayo, dolor y/o un moretón. En contadas ocasiones puede formarse un pequeño coágulo de sangre o infección en el lugar de la punción de la aguja o del catéter.

En raras ocasiones la enfermera, un médico del estudio o los técnicos de laboratorio pueden estar expuestos a su muestra de sangre por un pinchazo con la aguja, cortada o salpicadura en la piel dañada. Si esto sucede, podría ser necesario analizar su muestra para ciertas infecciones virales incluso Hepatitis B y C y VIH (Virus de Inmuno Humana) y, de ser posible, se hará en una muestra que ya se tenga. Esto permitirá que dicha persona reciba el monitoreo y tratamiento adecuados, según sea necesario. El médico del estudio proporcionará los resultados de sus pruebas y lo asesorará sobre los siguientes pasos. La confidencialidad de los resultados de sus pruebas se respetará en todo momento.

Cuando dona sus muestras de sangre para investigación genética, usted está compartiendo datos de genética, no sólo sobre usted mismo, sino también indirectamente sobre sus parientes biológicos (consanguíneos) que comparten sus genes o ADN (material genético). Novartis tomará las medidas adecuadas para proteger sus datos y no compartirá información alguna con nadie más (incluso con sus familiares) a menos que sea compatible con los fines descritos en este documento de consentimiento o lo exija la ley.

Sin embargo, siempre existe un pequeño riesgo de que la información obtenida de la investigación genética pueda vincularse eventualmente con usted y/o sus parientes biológicos, en especial si tiene una enfermedad muy rara. Si sus datos genéticos están vinculados a usted, alguien podría usar esta información para aprender algo sobre su salud. Si esto sucede, es posible que le preocupe que dicha información se pueda usar para que le resulte más difícil obtener o conservar un trabajo o un seguro. En algunos países o estados, existen leyes que hacen que sea ilegal que un empleador o una compañía de seguros de salud discriminen a una persona en función de sus datos genéticos.

Como las tecnologías y el conocimiento médico progresan muy rápidamente, actualmente se desconocen otros posibles usos futuros de los datos genéticos. Eso hace que sea difícil predecir posibles riesgos futuros.

### 8 ¿Hay algún costo para mí si acepto donar mis muestras?

Donar sus muestras de sangre para la investigación genética es voluntaria y no tendrá que pagar ni se le pagará por participar.

No le pertenecerán los datos ni los descubrimientos que se generen de esta investigación genética.



X

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



No se le pagará por su participación en este estudio. Se podrán reembolsar los gastos de transporte que tiene cuando acude a las visitas del estudio, mientras que está participando en el estudio. Si se retira de este estudio anticipadamente, se le reembolsarán los gastos por la parte del estudio que si completó.

Usted no correrá con ningún gasto durante su participación en este estudio. No se le cobrará el o los medicamentos en estudio, ni los procedimientos o pruebas que se le realicen únicamente para efectos de la investigación.

Novartis está pagándole al médico del estudio por su trabajo en el mismo.

### 9 ¿Qué sucede si sufro una lesión porque doné mis muestras?

Si usted sufre lesiones como resultado de este estudio, por favor busque atención médica en forma inmediata y/o contacte al médico del estudio inmediatamente o lo más pronto posible al teléfono Celular: 44 4425 3688 (usar la marcación local vigente) con el Dr. Juan Manuel Mejía Vilet, él lo atenderá o lo referirá para tratamiento.

Novartis cubrirá los costos justificables del tratamiento de las lesiones relacionadas con el estudio más allá de lo que reembolsa su seguro médico de conformidad con las siguientes condiciones y las leyes locales:

- Si recibió atención médica y siguió las instrucciones,
- Si la lesión se relaciona con el tratamiento o procedimientos del estudio (no a la atención médica usual) y si esos procedimientos se realizan correctamente,
- Si la lesión no es resultado del curso natural de ninguna enfermedad existente antes de la correcta administración del tratamiento del estudio.

En los casos de lesiones directas o indirectas, inmediatas o tardías resultado de su participación en la prueba del estudio, previsto o no en este Informe de consentimiento informado, favor de ponerse en contacto inmediatamente con el médico del estudio o de su equipo de investigación. El médico del estudio, el patrocinador (Novartis) y el centro de investigación responsables garantizarán la asistencia inmediata, integral y gratuita durante el tiempo que sea necesario. La firma de este consentimiento no afecta sus derechos legales ni libera a los investigadores, al patrocinador o a las instituciones implicadas de sus responsabilidades legales y profesionales. Novartis cuenta con una póliza local de número M700006419

Usted tiene derechos legales como un paciente en un estudio de investigación. La definición de responsabilidad se hará conjuntamente con Novartis y el Investigador Principal, pero en ningún momento se le atrasará su atención médica en el caso de lesiones que pongan en riesgo su salud. Indique al médico del estudio si usted considera que el ser un paciente en esta prueba le ha ocasionado algún daño. El médico del estudio le indicará como puede obtener cuidado médico para su problema y donde recibirlo

Al firmar este consentimiento, usted no renuncia a ningún derecho legal.

### 10 ¿Qué les pasarán a mis muestras y datos genéticos?

#### 10.1 ¿Qué son los Datos Personales?





El médico del estudio recolectará sus Datos Personales como son su nombre, iniciales, dirección, género, edad/fecha de nacimiento, información de salud, muestras de estudio e imágenes médicas.

Si es necesario, el médico del estudio puede contactar a su médico para recolectar más información médica. Él puede revisar su información de salud en registros públicos si es permitido por la ley local.

El médico del estudio disociará, es decir, reemplazará su nombre y demás información general sobre usted, excluyendo la edad/fecha de nacimiento y género, con un código especial que lo identifica. El médico del estudio asociará este código con la información del estudio y cualquier muestra biológica para hacer improbable que alguien pueda re-identificarlo.

Novartis recibirá los siguientes datos disociados de su médico del estudio:

- Su código asignado y edad/fecha de nacimiento, género
- Información del Estudio e información relativa al reporte de eventos adversos
- Muestras biológicas (sangre)

### 10.2 ¿Cómo se usarán mis Datos Personales?

El médico del estudio tratará sus Datos Personales y el de los demás participantes para ver si el estudio se está haciendo exactamente, ver si el fármaco de estudio es seguro y efectivo y para aprender más sobre los efectos del fármaco.

Sus datos disociados también pueden combinarse con los datos de otros estudios. Esto es para analizar y entender mejor la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. Los Datos Personales pueden usarse para revisar que el estudio es exacto y se realiza de forma correcta. Algunos procesos que involucren el tratamiento de sus Datos Personales disociados pueden ser automáticos, lo que significa que Novartis puede usar computadoras y otras soluciones basadas en la tecnología para procesar los Datos disociados.

Sus imágenes médicas codificadas (por ejemplo, rayos X, resonancias magnéticas, tomografías, ultrasonidos, etc.) se usarán para análisis de la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. También pueden usarse para el desarrollo y evaluación de nuevos métodos de análisis.

Los puntos mencionados en las viñetas 2 y 3 de la Sección "¿Quién puede ver mis Datos Personales?" pueden usar sus Datos Personales, incluyendo cualquiera de sus muestras biológicas codificadas restantes, para investigación adicional médica y/o científica y proyectos de desarrollo que están fuera del propósito y objetivos actuales del estudio.

Al firmar este documento, usted autoriza tal acceso a sus Datos Personales incluyendo sus registros médicos originales. El acceso a sus datos personales quedará restringido al Investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias de México y otros países, el Comité de Ética y a los representantes por parte del patrocinador, es decir, Novartis cuando lo precisen y siempre manteniendo estricta confidencialidad, de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.





### 10.3 ¿Cómo se utilizarán mi muestra y datos genéticos?

Su privacidad es muy importante para nosotros y Novartis hará todo lo posible para protegerla.

Novartis puede utilizar su muestra, datos genéticos, información de salud e historial clínico, resultados de pruebas, medicamentos y/o imágenes médicas recolectadas durante el estudio CAIN457Q12301 para propósitos de investigación genética. Novartis no debe utilizar su muestra o analizar todos sus datos genéticos generados con su muestra.

Los individuos y/o Autoridades mencionados en la sección "¿Quién puede tener acceso a mi muestra y ver mis datos genéticos?" puede usar su información recopilada para verificar que la investigación genética pueda ser replicada y para asegurar la precisión de la investigación.

Los resultados de esta investigación genética pueden usarse para comprender mejor la seguridad y la eficacia de un medicamento o para cualquier sometimiento a la Autoridad Sanitaria, aprobación o publicación relacionadas con un medicamento o una enfermedad. Los resultados de esta investigación genética también pueden combinarse con los resultados de otros estudios, según corresponda, para su análisis e interpretación.

Algunos de los proyectos pueden ser realizados por investigadores que no son empleados de Novartis, pero todos los investigadores llevarán a cabo investigaciones patrocinadas por Novartis o aprobadas por Novartis. Los investigadores también deberán firmar acuerdos que restrinjan su uso de los datos, incluida su divulgación a cualquier otra persona.



### 10.4 ¿Dónde se archivan y aseguran los Datos Personales?

Los Datos Personales disociados, recolectados en este estudio se ingresarán en los sistemas electrónicos seguros de Novartis, y las compañías que trabajan con Novartis bajo acuerdos legales vinculantes pueden tener acceso a estos sistemas. Sus Datos Personales, en general, se archivarán por el periodo solicitado por las regulaciones locales después de finalizar el estudio (hasta 20 años).

En los registros de los países donde se realiza el estudio estará disponible una descripción de este estudio, y no se incluirá información que pueda identificarlo a usted de forma directa. Por ejemplo, en [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) estará disponible una descripción de este estudio clínico.

También se puede publicar un resumen de los resultados en conferencias o revistas. Si los resultados del estudio se presentan al público, usted no será nombrado o identificado. Algunas autoridades pueden solicitar que Novartis divulgue los datos del estudio por motivos de transparencia. Sin embargo, los datos compartidos no lo identificarán a usted.

### 10.5 ¿Qué son Datos Disociados y quiénes pueden usarlos?

Novartis puede disociar sus Datos Personales, lo que significa que sus Datos Personales no pueden ser rastreados hacia atrás para identificarlo a usted. Estos Datos Disociados pueden ser compartidos por Novartis a terceros, las cuales incluyen autoridades sanitarias e investigadores externos autorizados que ayudan a predecir cómo podría responder la gente al tratamiento en un futuro, estudio no relacionado, o aprender más sobre esta u otras enfermedades.





### 10.6 ¿Dónde se almacenarán y asegurarán la muestra y datos genéticos?

Su muestra de sangre será identificada por un código especial en lugar de su nombre u otra información general sobre usted, a esto se le llama anonimización. Para proteger aún más su privacidad, este código especial es diferente del código utilizado para los datos y las muestras recolectadas en el estudio. Esto se conoce comúnmente como codificación doble.

La muestra recolectada y los datos genéticos se incluirán en las instalaciones de almacenamiento y los sistemas informáticos seguros de Novartis o en los laboratorios contratados por Novartis para realizar el análisis de sus datos genéticos codificados. Estos sistemas pueden ser gestionados, monitoreados y administrados por compañías que trabajan con Novartis. Estas muestras serán almacenadas en instalaciones generales de almacenamiento a largo plazo para el uso de Novartis o sus representantes autorizados.

Por razones de confidencialidad, los resultados de la investigación genética no se almacenan con la información de la muestra en la base de datos de la muestra. No se almacena información personal directa que lo identifique junto con las muestras.

### 10.7 ¿Quién puede ver mis Datos Personales?

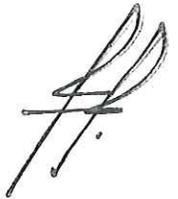
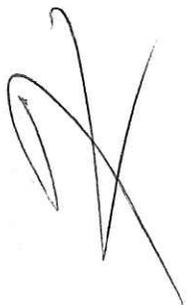
Sus Datos Personales y datos disociados se mantendrán seguros y sólo estarán disponibles a las personas mencionadas a continuación:

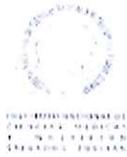
- El médico y personal del estudio,
- Novartis, compañías del grupo de Novartis, personal del estudio/investigación de Novartis (por ejemplo, monitores, auditores, y agentes autorizados como son organizaciones de investigación contratadas (CROs por sus siglas en inglés).
- En el futuro una nueva compañía que adquiera o tenga los derechos de autorización de Novartis o parte de su negocio, lo cual será debidamente notificado en tiempo y forma.
- Consejos de revisión que validan la ética del estudio,
- Autoridad Regulatoria local u otras autoridades competentes, según aplique,
- Otras terceras partes (que pueden incluir terceras partes en otras jurisdicciones) con una necesidad específica contractual o regulatoria

Sin embargo, estas terceras partes deberán mantener confidenciales los Datos Personales y pueden localizarse en Suiza, en países del Área Económica Europea (AEE) u otros países como Estados Unidos. Novartis mantendrá el mismo estándar de confidencialidad de sus datos anonimizados a los descritos en este consentimiento. Otras partes contratadas por Novartis también protegerán sus Datos Personales y datos disociados, según sea el caso.

### 10.8 ¿Quién puede acceder a mi muestra y ver mis datos genéticos?

Novartis o sus agentes autorizados (empresas, agencias y personas que recibieron permiso de Novartis) sólo pueden usar muestras para la investigación genética cubierta por este





consentimiento informado. Al firmar este consentimiento, usted está dando permiso a Novartis para compartir su muestra de sangre y datos genéticos, según sea necesario, con otros miembros del grupo mundial de compañías relacionadas de Novartis, personas y compañías que tienen un contrato y trabajan con Novartis, otros terceros, como otros investigadores (que pueden incluir terceros en otros países), comités de ética y agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA), la Comisión Federal para la prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y la Agencia Europea de Medicamentos.

Las Autoridades Sanitarias pueden solicitar más pruebas en sus muestras para generar más datos de estudio. En tal caso, Novartis realizará las pruebas solicitadas.

Novartis puede compartir, de una manera que no pueda ser identificado personalmente, su(s) muestra(s), datos genéticos, información de historial médico y de salud, resultados de pruebas, medicamentos y/o imágenes médicas con investigadores que estudian muchos temas de todo tipo de enfermedades.

Las personas, empresas y agencias mencionadas anteriormente pueden estar ubicadas en países del Espacio Económico Europeo (EEA), Estados Unidos, Suiza y otros países del mundo.

Estas personas deben mantener las muestras y los datos genéticos confidenciales debido al trabajo que realizan o porque han acordado por escrito mantener los datos en secreto.

Debe tener en cuenta que algunos países pueden no ofrecer el mismo nivel de protección de privacidad al que está acostumbrado en el país donde vive. Sin embargo, Novartis mantendrá las muestras y los datos genéticos que reciba con el mismo estándar de confidencialidad que se describe en este consentimiento. Otros terceros que trabajan con Novartis también protegerán y asegurarán sus datos personales.

En el futuro, Novartis puede aprobar o compartir sus derechos de propiedad de la investigación genética. En tal caso, su muestra y sus datos genéticos pueden transferirse al nuevo propietario de acuerdo con este consentimiento, las leyes y acuerdos relevantes que requieren que el nuevo propietario proteja adecuadamente su muestra y sus datos genéticos.

Algunas autoridades pueden solicitar que Novartis divulgue los datos del estudio por razones de transparencia o se podría publicar un resumen de los resultados en conferencias o en revistas médicas. Si los resultados del estudio se presentan al público, no se incluirá información que pueda identificarlo.

Para permitir que Novartis publique resultados de investigación, una revista científica puede solicitar tener acceso a sus datos genéticos codificados con fines científicos. Sus datos genéticos se depositarán en una base de datos de acceso controlado. Esto significa que sólo los investigadores que solicitan y obtienen permiso de la revista pueden acceder a esta base de datos y revisar sus datos genéticos. Sus datos genéticos y la información de su historial médico y de salud recopilados durante el estudio no se etiquetarán con su nombre u otra información que pueda usarse para identificarlo fácilmente. Los investigadores aprobados por la revista para acceder a sus datos genéticos en la base de datos de acceso controlado firmarán un contrato para acordar no intentar identificarlo.





Confidencial

Página 10 de 13

Documento de Consentimiento  
Informado para Farmacogenética v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

### 10.9 ¿Qué derechos específicos tengo sobre mis Datos Personales?

Usted, ante el médico del estudio como Responsable de su información, tiene el derecho de acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de sus Datos Personales, considerando los términos legales aplicables. Sin embargo, durante el estudio, los derechos que le asisten puede limitarse para proteger la integridad del estudio.

Usted debe preguntarle al médico del estudio si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su información personal. Usted también debe informarle si desea ejercer sus derechos sobre esta información, como es si decide corregir algunos Datos Personales o retirar el consentimiento.

Aunque Novartis sólo tendrá acceso a sus datos disociados, usted puede contactar en cualquier momento al Oficial de Privacidad en el correo electrónico [datos.personales@novartis.com](mailto:datos.personales@novartis.com) si tiene alguna pregunta sobre la recolección, tratamiento o uso de sus Datos Personales como se describió antes.

En caso de no estar conforme con la atención brindada en el ejercicio de sus derechos por el médico del estudio o por Novartis, usted podrá iniciar el Procedimiento de Protección de Derechos, ante el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales ("I.N.A.I."), ubicado en: Insurgentes Sur No. 3211 Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, CDMX. Podrá visitar su página de internet en [www.inai.org.mx](http://www.inai.org.mx)

### 10.10 ¿Cuánto tiempo se conservarán mi(s) muestra(s) y datos genéticos?

A menos que haya solicitado la destrucción, su muestra de sangre se almacenará bajo el control de Novartis durante un máximo de 15 años y no se compartirá, salvo que se describa lo contrario en este documento. Sus datos genéticos se almacenarán durante el período solicitado por las regulaciones locales después del final del estudio.

### 11 ¿En dónde puedo recibir más información?

Una descripción de este estudio clínico estará disponible en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede buscar este sitio web en cualquier momento usando el código del estudio. La posición de Novartis en cuanto los estudios clínicos puede ser encontrada en: [www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml](http://www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml)

Cabe destacar que también puede encontrar información de este estudio en español en la página de Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) de México de la COFEPRIS, que se encuentra en la siguiente página <http://siiipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebReqEnsayosClinicos.asp>

Usted tiene el derecho a hacer preguntas acerca de los riesgos potenciales y/o conocidos de este estudio en cualquier momento. Si usted tiene preguntas acerca de este estudio o si usted experimenta una lesión relacionada con la investigación, el Dr. Juan Manuel Mejía Vilet o su

Documento de Consentimiento Informado para Farmacogenética México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020





representante están disponibles para contestar sus preguntas en el teléfono Celular: 44 4425 3688 las 24 horas (usar la marcación local vigente) o al correo electrónico [jmejea@hotmail.com](mailto:jmejea@hotmail.com) para los casos de emergencia

No firme este documento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

Este Consentimiento ha sido revisado por el **Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán** ubicado en: **Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México**. Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como un paciente de investigación, usted puede comunicarse con: **Dr. Arturo Galindo Fraga (Presidente del Comité de Ética en Investigación)**, al teléfono: 555 487 0900 ext. 6101.

## 12 Página de firmas

Número y versión del protocolo: CAIN457Q12301, Versión 00 con fecha 11-Oct-2019

**Título del protocolo:** Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa.

Para participar en este estudio, así como para autorizar la obtención, uso, divulgación o almacenamiento de su información o datos personales (incluyendo datos de salud), de conformidad con el presente documento, usted o su representante o tutor, deben firmar y fechar la siguiente página.

Al firmar dicha página, usted, a nombre propio o en nombre y representación del menor o persona incapacitada para firmar, está confirmando que:



- Ha leído y entiende este documento de consentimiento informado para los pacientes, y ha tenido tiempo para reflexionar sobre la información que se le proporcionó a fin de tomar una decisión informada.
- Todas las preguntas que ha planteado se han contestado a su entera satisfacción.
- Usted conviene voluntariamente en participar en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico, las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite. En el caso de menores de edad o persona incapacitada para firmar, usted, como tutor conviene voluntariamente en que el menor o persona incapacitada para firmar participe en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite
- Está consciente que puede optar libremente por abandonar el estudio en cualquier momento.
- Permitirá que el médico del estudio y el patrocinador obtengan, usen, divulguen o almacenen su información personal como se describe en este documento.
- En caso de tener un médico familiar, le informará sobre su participación en este estudio.





- Ha recibido un duplicado para su uso, del Documento de Consentimiento Informado opcional para Farmacogenética.

Este consentimiento es válido, a menos y hasta que yo lo revoque.

### Página de firmas

Número de sujeto en el estudio \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** favor de firmar esta página al completar el proceso de consentimiento, cada individuo debe llenar los campos correspondientes personalmente.

INSTITUTO NACIONAL DE CIERGAS  
MEDICINA Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"  
**28 ABR 2020**  
COMITE DE ÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN

<b>Sujeto Participante</b>		
Nombre del sujeto participante	Firma o huella	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Representante del Sujeto participante (si aplica)</b>		<input type="checkbox"/> No aplica
Nombre del representante del sujeto participante	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado</b>		
Nombre del individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Testigo #1</b>		
Nombre del Testigo #1	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)





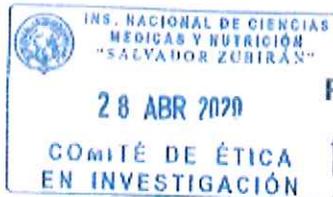
Dirección del Testigo #1		Descripción de la relación del sujeto
Testigo #2		
Nombre del Testigo #2	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #2		Descripción de la relación del sujeto

**FIN DEL DOCUMENTO**





**Documento de Consentimiento Informado para Biomarcadores**



Protocolo No. CAIN457Q12301

**Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa**

<b>Centro de Investigación:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfonos:</b>	55 54 87 09 00 ext. 2700 55 5846 7831
<b>Investigador Principal:</b>	Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
<b>Teléfono Celular:</b>	44 4425 3688 (Usar la marcación local vigente)
<b>Comité de Ética en Investigación:</b>	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
<b>Presidente:</b>	Dr. Arturo Galindo Fraga
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfono:</b>	555 487 0900 ext. 6101



195



## 1 ¿Por qué me dieron a leer este documento?

Se le da este documento para leer porque se le está pidiendo que dé su consentimiento voluntario para unirse en la investigación adicional de biomarcadores como parte del estudio clínico CAIN457Q12301, un biomarcador, es un marcador biológico que permite evaluar la respuesta o la tolerancia a un tratamiento a base de medicamentos. Unirse o no unirse no afectará su participación en la parte principal del estudio clínico. A cada uno de los que participan en el CAIN457Q12301 se les está pidiendo que participen en esta investigación adicional de biomarcadores.

Lea este documento con atención, le dice sobre la investigación de biomarcadores, incluso los posibles beneficios y riesgos. La información que se le proporciona en este consentimiento para que decida si desea o no donar sus muestras para esta investigación de biomarcadores es confidencial. No debe compartirse con nadie, más que con sus familiares o amigos cercanos o con aquellas personas que considere necesarias para que le ayuden a tomar su decisión. Si comparte esta información con alguien, asegúrese de que esa persona entienda que ésta es confidencial.

Si tiene preguntas pida al médico o personal del estudio que las respondan.

## 2 ¿Cuál es el objetivo de esta investigación de biomarcadores?

El propósito de esta investigación adicional de biomarcadores es analizar los 'biomarcadores' en sus muestras para ayudarnos a aprender más sobre la nefritis lúpica y el efecto del tratamiento en su cuerpo y la nefritis lúpica. Los biomarcadores son "indicadores" biológicos importantes que se pueden medir a partir de las muestras que se obtienen de usted, como sangre y orina. Los estudios de biomarcadores se realizan para observar los cambios en la expresión génica y los perfiles de proteínas en líquidos biológicos como la sangre y la orina. Estos estudios están conformados de algunos tipos diferentes de investigación 'exploratoria'.

Esta investigación de biomarcadores está patrocinada (financiada) por una empresa llamada Novartis.

Como parte del estudio CAIN457Q12301, se están realizando las pruebas de biomarcadores. En este consentimiento, le estamos pidiendo que considere participar en la investigación adicional de biomarcadores.

La tecnología utilizada para evaluar los biomarcadores está cambiando constantemente. La tecnología más apropiada se usará en el momento del análisis del biomarcador de sus muestras.

La investigación descrita en este consentimiento pretende ayudar a aprender más sobre nefritis lúpica, cómo funciona secukinumab en su cuerpo y a ayudar a desarrollar nuevas formas para detectar, monitorear y tratar la nefritis lúpica. Los resultados de estos estudios pueden combinarse con otros resultados y estas muestras de biomarcadores pueden ayudar en el desarrollo de una prueba nueva de biomarcador.

Esta investigación adicional de biomarcadores no identificará información que pudiera usarse para cambiar su atención médica, hacer o cambiar su diagnóstico o aconsejar sobre su riesgo de enfermedades.



Handwritten signatures and initials on the right side of the page.



### 3 ¿Qué necesito saber en caso de unirme a esta investigación adicional de biomarcadores?

Se le proporcionará información nueva, conforme vaya surgiendo, que pudiera afectar su disposición para permanecer en el estudio. Posteriormente, usted podrá decidir si desea continuar en el estudio.

Se tomará una muestra de sangre de aproximadamente 5 mL y una muestra de orina al comienzo del estudio y nuevamente en múltiples puntos de valoración durante 6 ó 7 veces durante el curso del estudio para pruebas adicionales de biomarcadores.

Las muestras biológicas (muestras de sangre), obtenidas en este estudio no serán usadas para líneas celulares o inmortales, lo que significa que no serán duplicadas ni usadas para algo distinto al descrito en este estudio en el presente o en el futuro.

Las muestras serán obtenidas y almacenadas para envío en:

Sangre, orina y pruebas de electrocardiograma: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán ubicado en: Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Las muestras serán procesadas para biomarcadores en Covance - Central Laboratory Services L.P. ubicado en 1121 East 3900 South, Suite C-110 Salt Lake City, UT 84124, Estados Unidos.

En cualquier momento, dígame a su médico o al personal del estudio si presenta cualquier síntoma inusual.

Todas las muestras para biomarcadores se codifican con un número único y los tubos de las muestras no llevarán identificadores personales.

En los casos de lesiones directas o indirectas, inmediatas o tardías resultado de su participación en la prueba del estudio, previsto o no en este Informe de consentimiento informado, favor de ponerse en contacto inmediatamente con el médico del estudio o de su equipo de investigación. El médico del estudio, el patrocinador (Novartis) y el centro de investigación responsables garantizarán la asistencia inmediata, integral y gratuita durante el tiempo que sea necesario. La firma de este consentimiento no afecta sus derechos legales ni libera a los investigadores, al patrocinador o a las instituciones implicadas de sus responsabilidades legales y profesionales. Novartis cuenta con una póliza local de número M700006419.

Usted tiene derechos legales como un paciente en un estudio de investigación. La definición de responsabilidad se hará conjuntamente con Novartis y el Investigador Principal, pero en ningún momento se le atrasará su atención médica en el caso de lesiones que pongan en riesgo su salud. Indique al médico del estudio si usted considera que el ser un paciente en esta prueba le ha ocasionado algún daño. El médico del estudio le indicará como puede obtener cuidado médico para su problema y donde recibirlo.

#### 3.1 ¿Qué les pasarán a mis muestras de biomarcadores?

Estas muestras se almacenarán bajo el control de Novartis. Si hubiera algún remanente de las muestras después del análisis, deberá almacenarse hasta por 15 años y analizarse según lo descrito.

Durante y después del estudio, usted tiene derecho a solicitarle a Novartis (el patrocinador) la destrucción de las muestras (o la devolución si quedan muestras de tejido) en cualquier





momento. Si elige que sus muestras sean destruidas, por favor póngase en contacto con su médico del estudio. Si decide que sus muestras sean destruidas, cualquier información que haya sido generada antes de su petición no se retirará, pero ya no se harán más estudios. El patrocinador es responsable de la destrucción de las muestras al final del periodo de almacenamiento.

Sus muestras biológicas se codificarán con un número único y se almacenarán bajo el control de Novartis durante un máximo de 15 años.

### 3.2 ¿Puedo decidir dejar de participar en la investigación adicional de biomarcadores?

Usted está en libertad de dejar de participar en esta investigación adicional de biomarcadores en cualquier momento. Si desea dejar de participar en el estudio, deberá notificar al médico del estudio. Puede suspender su participación en esta investigación adicional de biomarcadores sin dejar su participación en el estudio principal.

La información ya recopilada durante el estudio adicional de biomarcadores, incluidas sus muestras (definidas como Datos Personales en este consentimiento), se seguirán utilizando junto con los datos recabados de otros sujetos en el estudio de conformidad con este consentimiento informado y las leyes correspondientes.

Además de dejar de participar en el estudio, puede decidir retirar su consentimiento, tal como se explica en la sección 3.3.

### 3.3 ¿Puedo retirar mi consentimiento para la recopilación y uso de mis Datos Personales?

Usted puede decidir retirar su consentimiento de esta investigación adicional de biomarcadores sin retirar su consentimiento del estudio principal. Deberá informar a su médico del estudio en cualquier momento por escrito o cualquier otra forma (incluidas llamadas telefónicas, correos electrónicos, mensajes de texto o visitas virtuales, por ej. facetime). Esto significa que desea dejar de participar por completo en esta investigación adicional de biomarcadores y de cualquier recopilación adicional de sus datos personales relacionados con esta investigación adicional de biomarcadores. Si retira su consentimiento del estudio principal, también se retira de esta investigación adicional de biomarcadores.

Novartis seguirá conservando y utilizando la información del estudio recopilada en este estudio adicional de biomarcadores (incluyendo los datos provenientes del análisis de sus muestras, hasta el momento en el que se retire), de conformidad con las leyes correspondientes. Esto se hace para garantizar la validez del estudio, para determinar los efectos del tratamiento del estudio y asegurarse de que la documentación del estudio esté completa.

Las muestras que aún no se hayan analizado en el momento en el que se retire ya no se utilizarán, a menos que así lo permitan las leyes correspondientes. Se almacenarán de conformidad con los requisitos legales aplicables.

### 3.4 ¿A quién pertenecen los datos y los resultados generados durante la investigación adicional de biomarcadores?

Novartis será el propietario de todos los datos, resultados y descubrimientos creados durante este estudio.





Confidencial

Página 6 de 11

Documento de Consentimiento  
Informado para Biomarcadores v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

**3.5 ¿Se pueden usar mis muestras después del estudio? (Solicitudes de la autoridad sanitaria)**

Las autoridades sanitarias podrán solicitar un análisis más extenso de sus muestras a fin de generar más datos del estudio. En este caso, Novartis realizará las pruebas solicitadas.

**4 ¿Cuáles son los posibles beneficios si ingreso a esta investigación adicional de biomarcadores?**

Es posible que su participación en este estudio de investigación no lo beneficie de manera directa, pero podemos aprender cosas nuevas que podrían ayudar a otras personas que tengan el mismo padecimiento.

**5 ¿Cuáles son los posibles riesgos si ingreso a esta investigación adicional de biomarcadores?**

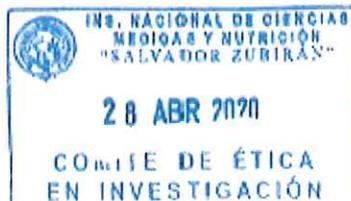
Los riesgos son posibles efectos secundarios de las pruebas realizadas durante el estudio. Deberá informar al médico del estudio en caso de presentar alguna molestia, comportamientos o efectos secundarios inusuales, o de visitas a otros médicos u hospitalizaciones fuera del estudio.

Como parte de este estudio, se le extraerá sangre. Los riesgos de la obtención de sangre pueden incluir desmayo, dolor y/o hematoma. En contadas ocasiones puede formarse un pequeño coágulo de sangre o infección en el lugar de la punción de la aguja o del catéter.

En raras ocasiones, la enfermera, el médico del estudio o los técnicos de laboratorio pueden quedar expuestos a su sangre, tejidos o líquidos corporales como resultado de un pinchazo con la aguja, una cortada o piel dañada. Si esto sucede, podría ser necesario analizar su muestra para ciertas infecciones virales incluso Hepatitis B y C y VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y, de ser posible, se hará en una muestra que ya se tenga. Esto permitirá que dicha persona reciba el monitoreo y tratamiento adecuados, según sea necesario. El médico del estudio proporcionará los resultados de sus pruebas y lo asesorará sobre los siguientes pasos. La confidencialidad de los resultados de sus pruebas se respetará en todo momento.

**6 ¿Cuáles son mis responsabilidades y cuál es el costo para mí si acepto ingresar a esta investigación adicional de biomarcadores?**

Si acepta participar en este estudio, tiene las siguientes responsabilidades:



Documento de Consentimiento Informado para Biomarcadores\_México\_Dr. Mejía Villet\_v0.0.0\_19-Feb-2020

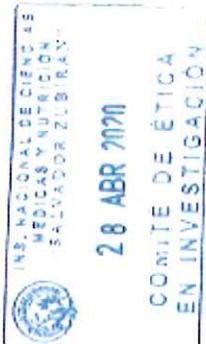


199



Tabla 6-1 Responsabilidades relacionadas con las citas/visitas y costos del estudio

Citas/visitas y procedimientos del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguir las indicaciones que le den el médico y el personal del estudio</li> </ul>
Costos	<p>No tendrá que pagar por las pruebas y procedimientos realizados para esta investigación adicional de biomarcadores. No se le pagará por su participación en este estudio. Se podrán reembolsar los gastos de transporte que tiene cuando acude a las visitas del estudio, mientras que está participando en el estudio. Si se retira de este estudio anticipadamente, se le reembolsarán los gastos por la parte del estudio que si completó</p> <p>Usted no correrá con ningún gasto durante su participación en este estudio. No se le cobrará el o los medicamentos en estudio, ni los procedimientos o pruebas que se le realicen únicamente para efectos de la investigación.</p> <p>Novartis está pagándole al médico del estudio por su trabajo en el mismo.</p>



**7 ¿Qué otras opciones hay si decido no ingresar a este estudio?**

Esta investigación adicional de biomarcadores no pretende proporcionar tratamiento u otro beneficio relacionado con la salud. Su otra opción es no participar.

**8 ¿Qué les pasará a mis datos personales?**

**8.1 ¿Qué son datos personales?**

El médico del estudio recolectará sus Datos Personales como son su nombre, iniciales, dirección, género, edad/fecha de nacimiento, información de salud, muestras de estudio e imágenes médicas.

Si es necesario, el médico del estudio puede contactar a su médico para recolectar más información médica. Él puede revisar su información de salud en registros públicos si es permitido por la ley local.

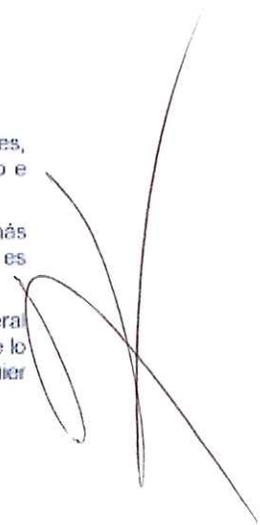
El médico del estudio disociará, es decir, reemplazará su nombre y demás información general sobre usted, excluyendo la edad/fecha de nacimiento y género, con un código especial que lo identifica. El médico del estudio asociará este código con la información del estudio y cualquier muestra biológica para hacer improbable que alguien pueda re-identificarlo.

Novartis recibirá los siguientes datos disociados de su médico del estudio:

- Su código asignado y edad/fecha de nacimiento, género
- Información del Estudio e información relativa al reporte de eventos adversos
- Muestras biológicas (sangre, orina)

**8.2 ¿Cómo se usarán mis datos personales?**

El médico del estudio tratará sus Datos Personales y el de los demás participantes para ver si el estudio se está haciendo exactamente, ver si el fármaco de estudio es seguro y efectivo y para aprender más sobre los efectos del fármaco.





Confidencial

Página 7 de 11

Documento de Consentimiento

Informado para Biomarcadores v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

Sus datos disociados también pueden combinarse con los datos de otros estudios. Esto es para analizar y entender mejor la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. Los Datos Personales pueden usarse para revisar que el estudio es exacto y se realiza de forma correcta. Algunos procesos que involucren el tratamiento de sus Datos Personales disociados pueden ser automáticos, lo que significa que Novartis puede usar computadoras y otras soluciones basadas en la tecnología para procesar los Datos disociados.

Sus imágenes médicas codificadas (por ejemplo, rayos X, resonancias magnéticas, tomografías, ultrasonidos, etc.) se usarán para análisis de la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. También pueden usarse para el desarrollo y evaluación de nuevos métodos de análisis.

Los puntos mencionados en las viñetas 2 y 3 de la Sección "¿Quién puede ver mis Datos Personales?" pueden usar sus Datos Personales, incluyendo cualquiera de sus muestras biológicas codificadas restantes, para investigación adicional médica y/o científica y proyectos de desarrollo que están fuera del propósito y objetivos actuales del estudio.

Al firmar este documento, usted autoriza al acceso a sus Datos Personales incluyendo sus registros médicos originales. El acceso a sus datos personales quedará restringido al Investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias de México y otros países, el Comité de Ética y a los representantes por parte del patrocinador, es decir, Novartis cuando lo precisen y siempre manteniendo estricta confidencialidad, de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.



### 8.3 ¿Qué son Datos Disociados y quiénes pueden usarlos?

Novartis puede disociar sus Datos Personales, lo que significa que sus Datos Personales no pueden ser rastreados hacia atrás para identificarlo a usted. Estos Datos Disociados pueden ser compartidos por Novartis a terceros, las cuales incluyen autoridades sanitarias e investigadores externos autorizados que ayudan a predecir cómo podría responder la gente al tratamiento en un futuro, estudio no relacionado, o aprender más sobre esta u otras enfermedades.

### 8.4 ¿En dónde se archivan y guardan los Datos Personales?

Los Datos Personales disociados, recolectados en este estudio se ingresarán en los sistemas electrónicos seguros de Novartis, y las compañías que trabajan con Novartis bajo acuerdos legales vinculantes pueden tener acceso a estos sistemas. Sus Datos Personales, en general, se archivarán por el periodo solicitado por las regulaciones locales después de finalizar el estudio (hasta 20 años).

En los registros de los países donde se realiza el estudio estará disponible una descripción de este estudio, y no se incluirá información que pueda identificarlo a usted de forma directa. Por ejemplo, en ClinicalTrials.gov estará disponible una descripción de este estudio clínico.

También se puede publicar un resumen de los resultados en conferencias o revistas. Si los resultados del estudio se presentan al público, usted no será nombrado o identificado. Algunas autoridades pueden solicitar que Novartis divulgue los datos del estudio por motivos de transparencia. Sin embargo, los datos compartidos no lo identificarán a usted.





### 8.5 ¿Quién puede ver mis datos personales?

Sus Datos Personales y datos disociados se mantendrán seguros y sólo estarán disponibles a las personas mencionadas a continuación:



- El médico y personal del estudio,
- Novartis, compañías del grupo de Novartis, personal del estudio/investigación de Novartis (por ejemplo, monitores, auditores, y agentes autorizados como son organizaciones de investigación contratadas (CROs por sus siglas en inglés).
- En el futuro una nueva compañía que adquiera o tenga los derechos de autorización de Novartis o parte de su negocio, lo cual será debidamente notificado en tiempo y forma.
- Consejos de revisión que validan la ética del estudio,
- Autoridad Regulatoria local u otras autoridades competentes, según aplique,
- Otras terceras partes (que pueden incluir terceras partes en otras jurisdicciones) con una necesidad específica contractual o regulatoria



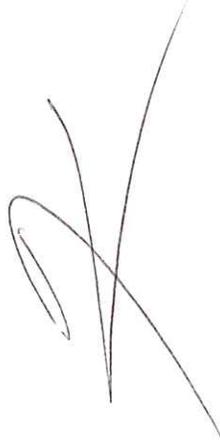
Sin embargo, estas terceras partes deberán mantener confidenciales los Datos Personales y pueden localizarse en Suiza, en países del Área Económica Europea (AEE) u otros países como Estados Unidos. Novartis mantendrá el mismo estándar de confidencialidad de sus datos anonimizados a los descritos en este consentimiento. Otras partes contratadas por Novartis también protegerán sus Datos Personales y datos disociados, según sea el caso.

### 8.6 Sus derechos específicos sobre sus datos personales

Usted, ante el médico del estudio como Responsable de su información, tiene el derecho de acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de sus Datos Personales, considerando los términos legales aplicables. Sin embargo, durante el estudio, los derechos que le asisten puede limitarse para proteger la integridad del estudio.

Usted debe preguntarle al médico del estudio si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su información personal. Usted también debe informarle si desea ejercer sus derechos sobre esta información, como es si decide corregir algunos Datos Personales o retirar el consentimiento.

Aunque Novartis sólo tendrá acceso a sus datos disociados, usted puede contactar en cualquier momento al Oficial de Privacidad en el correo electrónico [datos\\_personales@novartis.com](mailto:datos_personales@novartis.com) si tiene alguna pregunta sobre la recolección, tratamiento o uso de sus Datos Personales como se describió antes.



En caso de no estar conforme con la atención brindada en el ejercicio de sus derechos por el médico del estudio o por Novartis, usted podrá iniciar el Procedimiento de Protección de Derechos, ante el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales ("I.N.A.I."), ubicado en Insurgentes Sur No. 3211 Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, CDMX. Podrá visitar su página de internet en [www.inai.org.mx](http://www.inai.org.mx)





## 9 ¿En dónde puedo recibir más información?

Una descripción de este estudio clínico estará disponible en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede buscar este sitio web en cualquier momento usando el código del estudio. La posición de Novartis en cuanto los estudios clínicos puede ser encontrada en: [www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml](http://www.novartis.com/corporate-responsibility/resources/positions.shtml)

Cabe destacar que también puede encontrar información de este estudio en español en la página de Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) de México de la COFEPRIS, que se encuentra en la siguiente página <http://silpris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebReqEnsayosClinicos.asp>



Usted tiene el derecho a hacer preguntas acerca de los riesgos potenciales y/o conocidos de este estudio en cualquier momento. Si usted tiene preguntas acerca de este estudio o si usted experimenta una lesión relacionada con la investigación, el Dr. **Juan Manuel Mejía Villet** o su representante están disponibles para contestar sus preguntas en el teléfono Celular: **44 4425 3688** las 24 horas (usar la marcación local vigente) o al correo electrónico [jmmejia@hotmail.com](mailto:jmmejia@hotmail.com) para los casos de emergencia.

No firme este documento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

Este Consentimiento ha sido revisado por el **Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán** ubicado en: **Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México**. Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como un paciente de investigación, usted puede comunicarse con: **Dr. Arturo Galindo Fraga (Presidente del Comité de Ética en Investigación)**, al teléfono: **555 487 0900 ext. 6101**.

## 10 Página de firmas

Número y versión del protocolo: CAIN457Q12301, Versión 00 con fecha 11-Oct-2019

Título del protocolo: Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa.

Para participar en este estudio, así como para autorizar la obtención, uso, divulgación o almacenamiento de su información o datos personales (incluyendo datos de salud), de conformidad con el presente documento, usted o su representante o tutor, deben firmar y fechar la siguiente página.





Confidencial

Página 10 de 11

Documento de Consentimiento  
Informado para Biomarcadores v0 0 0

Protocolo No. CAIN457Q12301

Al firmar dicha página, usted, a nombre propio o en nombre y representación del menor o persona incapacitada para firmar, está confirmando que:

- Ha leído y entiende este documento de consentimiento informado, y ha tenido tiempo para reflexionar sobre la información que se le proporcionó a fin de tomar una decisión informada.
- Todas las preguntas que ha planteado se han contestado a su entera satisfacción.
- Usted conviene voluntariamente en participar en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico, las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite. En el caso de menores de edad o persona incapacitada para firmar, usted, como tutor conviene voluntariamente en que el menor o persona incapacitada para firmar participe en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite.
- Está consciente que puede optar libremente por abandonar el estudio en cualquier momento.
- Permitirá que el médico del estudio y el patrocinador obtengan, usen, divulguen o almacenen su información personal como se describe en este documento.
- En caso de tener un médico familiar, le informará sobre su participación en este estudio.
- Ha recibido un duplicado para su uso, del Documento de Consentimiento Informado para biomarcadores.



Este consentimiento es válido, a menos y hasta que yo lo revoque.

### Página de firmas

Número de sujeto en el estudio \_\_\_\_\_

Instrucciones: favor de firmar esta página al completar el proceso de consentimiento, cada individuo debe llenar los campos correspondientes personalmente.

<b>Sujeto Participante</b>		
Nombre del sujeto participante	Firma o huella	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Representante del Sujeto participante (si aplica)</b>		<input type="checkbox"/> No aplica
Nombre del representante del sujeto participante	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado</b>		

Documento de Consentimiento Informado para Biomarcadores\_México\_Dr. Mejía Vilet\_v0 0 0\_19-Feb-2020





Nombre del individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Testigo #1		
Nombre del Testigo #1	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #1	Descripción de la relación del sujeto	
Testigo #2		
Nombre del Testigo #2	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #2	Descripción de la relación del sujeto	

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

**FIN DEL DOCUMENTO**



*(Handwritten signature)*



*(Handwritten signature)*

205 *(Handwritten initials)*



Confidencial

Página 1 de 8

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

### Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas



Protocolo No. CAIN457Q12301

**Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa**

<b>Centro de Investigación:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga N.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfonos:</b>	55 54 87 09 00 ext. 2700 55 5846 7831
<b>Investigador Principal:</b>	Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
<b>Teléfono Celular:</b>	44 4425 3688 (Usar la marcación local vigente)
<b>Comité de Ética en Investigación:</b>	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
<b>Presidente:</b>	Dr. Arturo Galindo Fraga
<b>Dirección:</b>	Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
<b>Teléfono:</b>	555 487 0900 ext. 6101

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas México Dr. Mejía Vilet v0.0.0 19 Feb 2020



Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature and a smaller one below it.



Confidencial

Página 2 de 8

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

### 1 ¿Cuál es el objetivo de este consentimiento?

El propósito de este documento es obtener su permiso para recopilar la información sobre su embarazo, el resultado del embarazo (por ej., tipo de parto o problemas de salud) y la salud de su bebé (si corresponde). Esto se debe a que recientemente se embarazó mientras estaba participando en el estudio mencionado anteriormente en el cual recibía secukinumab subcutáneo o placebo.

No hay datos adecuados sobre el uso de secukinumab en mujeres embarazadas.

A Novartis, la compañía patrocinadora, le gustaría recopilar esta información para tener la mayor cantidad de información posible para ayudar a determinar si existe algún riesgo para usted y su bebé (si es apropiado) por el uso del tratamiento del estudio cuando quedó embarazada. Novartis desea comprender mejor los riesgos potenciales del tratamiento del estudio en mujeres que pueden tomar el medicamento en el futuro.

Después de reportar su embarazo, la información se recopilará en los siguientes momentos:

- 1 mes después de la fecha estimada de parto,
- 3 meses después de la fecha estimada de parto (solo para un nacimiento vivo) y
- 12 meses después de la fecha estimada de parto (solo para un nacimiento vivo)

El médico del estudio le dirá qué información importante se recopilará acerca de su embarazo, el resultado del embarazo y la salud de su bebé (si corresponde).

El médico del estudio le dará su información sobre los riesgos potenciales para su embarazo si esto está disponible y le responderá cualquier pregunta que pueda tener.

Su participación en la recopilación de esta información es voluntaria.

### 2 ¿Hay algún costo para mí si acepto participar en esta recopilación de información?

No hay costos para usted por su participación. No se le pagará por su participación en este estudio. Usted no correrá con ningún gasto durante su participación en este estudio. Novartis está pagándole al médico del estudio por su trabajo en el mismo.

### 3 ¿Cuáles son los posibles riesgos de esta recopilación de información?

No hay riesgos médicos asociados con la recopilación de esta información.

### 4 ¿Cuáles son los posibles beneficios de esta recopilación de información?

La información no tiene ningún beneficio directo para usted o su bebé (en su caso), pero podemos obtener más información sobre los efectos del tratamiento del estudio durante el embarazo y sobre la salud de su bebé.

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020



207



Confidencial

Página 3 de 8

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas v0.0.0

Protocolo No. CAIN45/Q12301

## 5 ¿Qué otras opciones hay disponibles para mí?

Su alternativa es no participar en esta recopilación de información.

## 6 ¿Qué son los Datos Personales?

El médico del estudio recolectará sus Datos Personales como son su nombre, iniciales, dirección, género, edad/fecha de nacimiento, información de salud, muestras de estudio e imágenes médicas.

Si es necesario, el médico del estudio puede contactar a su médico para recolectar más información médica. Él puede revisar su información o la de su bebé (en su caso) de salud en registros públicos si es permitido por la ley local.

El médico del estudio disociará, es decir, reemplazará su nombre y demás información general sobre usted y su bebé, excluyendo la edad/fecha de nacimiento y género, con un código especial que lo identifica. El médico del estudio asociará este código con la información del estudio y cualquier muestra biológica para hacer improbable que alguien pueda re-identificarlo.

Novartis recibirá los siguientes datos disociados de su médico del estudio:

- Su código asignado y edad/fecha de nacimiento, género
- Información del Estudio e información relativa al reporte de eventos adversos
- Muestras biológicas (sangre, orina, biopsia de riñón)

### 6.1 ¿Cómo se usarán mis Datos Personales?

El médico del estudio tratará sus Datos Personales, los de su bebé y el de los demás participantes para ver si el estudio se está haciendo exactamente, ver si el fármaco de estudio es seguro y efectivo y para aprender más sobre los efectos del fármaco.

Sus datos disociados también pueden combinarse con los datos de otros estudios. Esto es para analizar y entender mejor la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. Los Datos Personales pueden usarse para revisar que el estudio es exacto y se realiza de forma correcta. Algunos procesos que involucren el tratamiento de sus Datos Personales disociados pueden ser automáticos, lo que significa que Novartis puede usar computadoras y otras soluciones basadas en la tecnología para procesar los Datos disociados.

Sus imágenes médicas codificadas (por ejemplo, rayos X, resonancias magnéticas, tomografías, ultrasonidos, etc.) se usarán para análisis de la seguridad y eficacia del fármaco de estudio. También pueden usarse para el desarrollo y evaluación de nuevos métodos de análisis.

Los puntos mencionados en las viñetas 2 y 3 de la Sección "¿Quién puede ver mis Datos Personales?" pueden usar sus Datos Personales, incluyendo cualquiera de sus muestras biológicas codificadas restantes, para investigación adicional médica y/o científica y proyectos de desarrollo que están fuera del propósito y objetivos actuales del estudio.

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Mejía Vilet v0.0.0\_19-Feb-2020



208



Al firmar este documento, usted autoriza tal acceso a sus Datos Personales y a los de su bebé incluyendo sus registros médicos originales. El acceso a sus datos personales quedará restringido al Investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias de México y otros países, el Comité de Ética y a los representantes por parte del patrocinador, es decir, Novartis cuando lo precisen y siempre manteniendo estricta confidencialidad, de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.

**6.2 ¿Qué son Datos Disociados y quiénes pueden usarlos?**

Novartis puede disociar sus Datos Personales, lo que significa que sus Datos Personales no pueden ser rastreados hacia atrás para identificarlo a usted o a su bebé. Estos Datos Disociados pueden ser compartidos por Novartis a terceros, las cuales incluyen autoridades sanitarias e investigadores externos autorizados que ayudan a predecir cómo podría responder la gente al tratamiento en un futuro, estudio no relacionado, o aprender más sobre esta u otras enfermedades.

**6.3 ¿Dónde se archivan y aseguran los Datos Personales?**

Los Datos Personales disociados, recolectados en este estudio se ingresarán en los sistemas electrónicos seguros de Novartis, y las compañías que trabajan con Novartis bajo acuerdos legales vinculantes pueden tener acceso a estos sistemas. Sus Datos Personales, en general, se archivarán por el periodo solicitado por las regulaciones locales después de finalizar el estudio (hasta 20 años).

En los registros de los países donde se realiza el estudio estará disponible una descripción de este estudio, y no se incluirá información que pueda identificarlo a usted o a su bebé de forma directa. Por ejemplo, en [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) estará disponible una descripción de este estudio clínico.

También se puede publicar un resumen de los resultados en conferencias o revistas. Si los resultados del estudio se presentan al público, usted y su bebé no serán nombrados o identificados. Algunas autoridades pueden solicitar que Novartis divulgue los datos del estudio por motivos de transparencia. Sin embargo, los datos compartidos no lo identificarán a usted ni a su bebé.



**6.4 ¿Quién puede ver mis Datos Personales?**

Sus Datos Personales y datos disociados se mantendrán seguros y sólo estarán disponibles a las personas mencionadas a continuación:

- El médico y personal del estudio,
- Novartis, compañías del grupo de Novartis, personal del estudio/investigación de Novartis (por ejemplo, monitores, auditores, y agentes autorizados como son organizaciones de investigación contratadas (CROs por sus siglas en inglés).
- En el futuro una nueva compañía que adquiera o tenga los derechos de autorización de Novartis o parte de su negocio, lo cual será debidamente notificado en tiempo y forma.
- Consejos de revisión que validan la ética del estudio,
- Autoridad Regulatoria local u otras autoridades competentes, según aplique,



209



Confidencial

Página 5 de 8

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas v0.0.0

Protocolo No. CAIM457012301

- Otras terceras partes (que pueden incluir terceras partes en otras jurisdicciones) con una necesidad específica contractual o regulatoria

Sin embargo, estas terceras partes deberán mantener confidenciales los Datos Personales y pueden localizarse en Suiza, en países del Área Económica Europea (AEE), u otros países como Estados Unidos. Novartis mantendrá el mismo estándar de confidencialidad de sus datos anonimizados a los descritos en este consentimiento. Otras partes contratadas por Novartis también protegerán sus Datos Personales y datos disociados, según sea el caso.

### 6.5 ¿Qué derechos específicos tengo sobre mis Datos Personales?

Usted, ante el médico del estudio como Responsable de su información y la de su bebé, tiene el derecho de acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de sus Datos Personales, considerando los términos legales aplicables. Sin embargo, durante el estudio, los derechos que le asisten puede limitarse para proteger la integridad del estudio.

Usted debe preguntarle al médico del estudio si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su información personal y la de su bebé. Usted también debe informarle si desea ejercer sus derechos sobre esta información, como es si decide corregir algunos Datos Personales o retirar el consentimiento.

Aunque Novartis sólo tendrá acceso a sus datos disociados, usted puede contactar en cualquier momento al Oficial de Privacidad en el correo electrónico [datos.personales@novartis.com](mailto:datos.personales@novartis.com) si tiene alguna pregunta sobre la recolección, tratamiento o uso de sus Datos Personales como se describió antes.

En caso de no estar conforme con la atención brindada en el ejercicio de sus derechos por el médico del estudio o por Novartis, usted podrá iniciar el Procedimiento de Protección de Derechos, ante el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales ("I.N.A.I."), ubicado en: Insurgentes Sur No. 3211 Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, CDMX. Podrá visitar su página de internet en [www.inai.org.mx](http://www.inai.org.mx).

### 7 ¿Qué pasará si decido suspender mi participación en esta recopilación de información?

Si usted acepta dar su consentimiento para tener acceso a su información personal y a la de su bebé (si corresponde), usted es libre de cambiar de opinión más tarde. Es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento informando al médico del estudio en la dirección de contacto proporcionada. El médico del estudio no recopilará ninguna información personal nueva sobre usted ni su bebé (si corresponde) a partir de ese momento en adelante. Sin embargo, Novartis y sus representantes pueden continuar utilizando y divulgar cualquier información ya recabada. No cambiará la atención médica para usted o su bebé (si corresponde) y no afectará su participación en futuros estudios de Novartis.

Su firma a continuación significa que acepta que el médico del estudio se comunique con usted durante su embarazo y después de la fecha estimada de parto para preguntarle sobre el resultado del embarazo y sobre la salud de su bebé (si corresponde) y que autoriza el acceso y la recopilación de su información personal o la de su bebé (si corresponde).

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020



Handwritten signatures and initials, including a large signature and a smaller one with a checkmark.



Si usted tiene alguna otra pregunta sobre esta recopilación de información o sobre sus derechos, puede comunicarse con el Dr. Juan Manuel Mejía Vilet o su representante están disponibles para contestar sus preguntas en el teléfono Celular: 44 4425 3698 las 24 horas (usar la marcación local vigente) o al correo electrónico [jmmejia@hotmail.com](mailto:jmmejia@hotmail.com) para los casos de emergencia o con el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán ubicado en: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, con el Dr. Arturo Galindo Fraga (Presidente del Comité de Ética en Investigación), al teléfono 555 487 0900 ext. 6101.

### 8 Página de firmas

Número y versión del protocolo: CAIN457Q12301, Versión 00 con fecha 11-Oct-2019

Título del protocolo: Estudio de 2 años, fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con control placebo para evaluar seguridad, eficacia y tolerabilidad de secukinumab 300mg subcutáneo en comparación con placebo, en combinación con terapia estándar de tratamiento, en pacientes con nefritis lúpica activa.

Para participar en este estudio, así como para autorizar la obtención, uso, divulgación o almacenamiento de su información o datos personales (incluyendo datos de salud), de conformidad con el presente documento, usted o su representante o tutor, deben firmar y fechar la siguiente página.

Al firmar dicha página, usted, a nombre propio o en nombre y representación del menor o persona incapacitada para firmar, está confirmando que:

- Ha leído y entiende este documento de consentimiento informado para los pacientes, y ha tenido tiempo para reflexionar sobre la información que se le proporcionó a fin de tomar una decisión informada.
- Todas las preguntas que ha planteado se han contestado a su entera satisfacción.
- Usted conviene voluntariamente en participar en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico, las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite. En el caso de menores de edad o persona incapacitada para firmar, usted, como tutor conviene voluntariamente en que el menor o persona incapacitada para firmar participe en este estudio de investigación, en seguir los procedimientos del estudio y en proporcionar la información necesaria al médico las enfermeras u otros miembros del personal, según se solicite
- Está consciente que puede optar libremente por abandonar el estudio en cualquier momento.
- Permitirá que el médico del estudio y el patrocinador obtengan, usen, divulguen o almacenen su información personal como se describe en este documento.
- En caso de tener un médico familiar, le informará sobre su participación en este estudio.
- Ha recibido un duplicado para su uso, del Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas.



Este consentimiento es válido, a menos y hasta que yo lo revoque.

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas\_México\_Dr. Mejía Vilet\_v0.0.0\_19-Feb-2020



211



Confidencial

Página 7 de 8

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas v0.0.0

Protocolo No. CAIN457Q12301

Página de firmas

Número de sujeto en el estudio \_\_\_\_\_

Instrucciones: favor de firmar esta página al completar el proceso de consentimiento, cada individuo debe llenar los campos correspondientes personalmente.

IMS NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZURBILAN 28 ABR 2020 COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION

<b>Mujer embarazada</b>		
Nombre de la mujer embarazada	Firma o huella	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Individuo que conduce la obtención del Consentimiento Informado</b>		
Nombre del individuo que conduce la obtención del Consentimiento informado	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
<b>Testigo #1</b>		
Nombre del Testigo #1	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)
Dirección del Testigo #1	Descripción de la relación del sujeto	
<b>Testigo #2</b>		
Nombre del Testigo #2	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)

Handwritten mark resembling a stylized 'D' or 'B' in a circle.

Large handwritten scribble or signature on the right side of the page.

Documento de Consentimiento Informado para el seguimiento del embarazo para participantes embarazadas México-Dr. Mejía Vilet v0.0.0\_19-Feb-2020



Handwritten signature in blue ink.

Handwritten mark resembling a checkmark or 'L'.

Handwritten signature or mark at the bottom right.



Dirección del Testigo #2	Descripción de la relación del sujeto
--------------------------	---------------------------------------

### FIN DEL DOCUMENTO



SIN TEXTO