

|  |   |
|--|---|
| <p>CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE <b>"EL PROTOCOLO"</b>, QUE CELEBRAN <b>POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN</b>, EN ADELANTE <b>"EL INSTITUTO"</b>, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL <b>EL DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b> QUIEN ES ASISTIDO POR <b>EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS</b> DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN. <b>POR UNA SEGUNDA PARTE CELGENE CORPORATION</b> EN ADELANTE <b>"EL PATROCINADOR"</b> REPRESENTADA POR LA C. QUIMICA INGRID OSTHOFF RUEDA EN SU CALIDAD DE APODERADA LEGAL; CON LA INTERVENCIÓN DE UNA <b>TERCERA PARTE</b>, REPRESENTADA POR LA <b>DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ</b>, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE <b>HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA</b> Y EN SU CALIDAD DE COORDINADOR DEL PROYECTO E INVESTIGADOR PRINCIPAL EN ADELANTE <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ <b>"LAS PARTES"</b>, MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES <b>DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:</b></p> | <p>COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, HEREINAFTER <b>"THE PROTOCOL"</b>, MADE AND ENTERED INTO BY AND BETWEEN <b>INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN</b> [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE], HEREINAFTER <b>"THE INSTITUTE"</b>, REPRESENTED IN THIS DOCUMENT BY ITS GENERAL DIRECTOR, <b>DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b>, ASSISTED BY <b>DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS</b> DIRECTOR OF CLINICAL RESEARCH, AND <b>CELGENE CORPORATION</b>, HEREINAFTER <b>"THE SPONSOR"</b>; REPRESENTED HEREIN BY INGRID OSTHOFF RUEDA, LEGAL REPRESENTATIVE, WITH THE APPEARANCE, OF A <b>THIRD PARTY</b>, REPRESENTED HEREIN BY <b>DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ</b>, DEPARTMENT OF <b>HEMATOLOGY AND ONCOLOGY</b>, IN HIS CAPACITY AS PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, ALL OF WHOM SHALL BE REFERRED TO JOINTLY AS "THE PARTIES", IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS AND CLAUSES:</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>DECLARACIONES</b></p>  | <p style="text-align: center;"><b>DECLARATIONS</b></p>  |
| <p><b>I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:</b></p>   | <p><b>I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:</b></p>   |

*[Handwritten signature]*

*Demichelis*



*CAS*

*4*

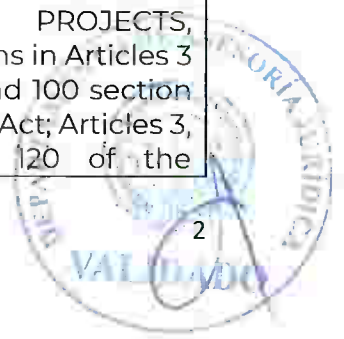
*[Handwritten signature]*

|   |  |
|---|--|
| <p><b>I.1.</b> 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; 7º fracción I; 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.</p> | <p><b>I.1.</b> That it is a Decentralized Public Entity of the Federal Public Administration and that it is within its powers to contribute to the operation and consolidation of the National Health System and to provide outpatient and hospital care to the population requiring care in its area of specialization and related areas at the facilities available for this purpose, with cost-free criteria based on the socioeconomic status of the users, without the recovery quotas undermining its social purpose by providing professional medical, hospital, laboratory and clinical studies services and therefore carries out scientific research activities in the field of Health, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law on Federal Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV, VII and IX; 6 sections I and II; 7 section I; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the Law on National Health Institutes and of Articles 3 sections I, II and XIV, and 34 section I of the Organic Statute of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, and of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.</p> |
| <p><b>I.2.</b> 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</p>  | <p><b>I.2.</b> That "THE INSTITUTE" conducts health RESEARCH PROJECTS, pursuant to the provisions in Articles 3 section IX; Articles 96 and 100 section VI of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the</p>  |

*Handwritten mark*

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*



*Handwritten initials*

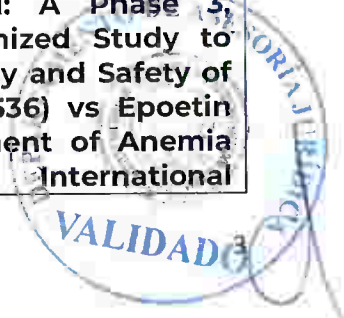
|  |   |
|--|---|
| <p>reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, así como en las disposiciones contenidas en el reglamento interior de la comisión interinstitucional de investigación en salud y los lineamientos para la administración de recursos de terceros destinados a financiar proyectos de investigación de los institutos nacionales de salud; mediante fondos 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 <b>"EL INSTITUTO"</b>, sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.</p> | <p>Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service provision because these funds or RESOURCES are not part of the Institute's assets, but they are administered to finance RESEARCH PROJECTS or protocols.</p> |
| <p><b>I.3.</b> Que los fondos externos o <b>RECURSOS</b> que <b>"EL INSTITUTO"</b> percibirá de <b>"EL PATROCINADOR"</b> para la realización de <b>"EL PROTOCOLO"</b> de Investigación Científica, no son gravables, toda vez que los mismos son dedicados a la investigación científica en el campo de la salud que realiza este organismo descentralizado, con el fin de mejorar la prestación de los servicios de atención médica de conformidad con el artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor.</p>  | <p><b>I.3.</b> That the external funds or resources that <b>"THE INSTITUTE"</b> will receive from <b>"THE SPONSOR"</b> to conduct the Scientific Research <b>"PROTOCOL"</b>, are not taxable, whenever they are dedicated to scientific research in the field of health that is conducted by this decentralized body, to improve the provision of healthcare services in accordance with Article 15 section XV of the Value Added Tax Act in force.</p>   |
| <p><b>I.4.</b> Que la realización del proyecto de investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo número <b>CA056-025</b>, titulado <b>"Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de</b></p>  | <p><b>I.4.</b> That the research project will be conducted according to what is stipulated in the protocol number <b>CA056-025</b>, entitled: <b>A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International</b></p>  |

*[Handwritten signature]*

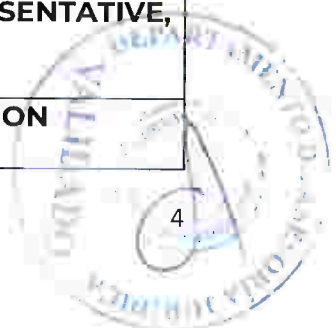
*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |  |
|---|--|
| <p>la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependan de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS", en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.</p> | <p>Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-naive Participants who are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial, hereinafter "THE PROTOCOL", which describes its nature and extent, attached hereto for reference purposes.</p> |
| <p><b>I.5.</b> Que el <b>Doctor JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b>, 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.</p>  | <p><b>I.5.</b> That <b>Doctor JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b>, in his capacity as General Director of "THE INSTITUTE", has sufficient power to enter into this Collaboration Agreement, pursuant to Article 19, section I of the National Institutes of Health Act 37, 38, and 39 of the Planning Act.</p>  |
| <p><b>I.6.</b> 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.</p>   | <p><b>I.6.</b> That "THE INSTITUTE" has its address at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, in Mexico City, with Federal Taxpayer Register INC710101 RH7, which is stated for all the legal effects of the Agreement.</p>  |
| <p><b>I.7.</b> 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.</p>  | <p><b>I.7.</b> That "THE INSTITUTE" has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct the Research Protocol or Project, in accordance with the terms set forth below.</p>   |
| <p><b>II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.</b></p>   | <p><b>II. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE, DECLARES THAT:</b></p>  |
| <p><b>II.1 DECLARA CELGENE CORPORATION.</b></p>   | <p><b>II.1 CELGENE CORPORATION DECLARES.</b></p>   |



CAS

|  |  |
|--|--|
| <p><b>II.1 CELGENE CORPORATION</b><br/>Una corporación organizada y existente conforme a las leyes del estado de Delaware.</p>   | <p><b>II.1 CELGENE CORPORATION</b><br/>A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware.</p>   |
| <p><b>II.2</b> Que con fecha 20 de noviembre de 2019, el Secretario de Estado de Delaware Jeffrey W. Bullok, en el expediente 2088605 con número de identificación 203162898 hace constar el certificado de Fusión que une a Burgundy Merger Sub Inc. Bajo la denominación social de Celgene Corporation quedando esta última como Sociedad Fusionante y subsidiaria Totalmente en Propiedad de BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. Documento en el que se exhibe acta de Constitución Modificada y Reformulada de la Sociedad Fusionante es decir Celgene Corporation .</p> | <p><b>II.2</b> That on November 20, 2019, the Secretary of State of Delaware Jeffrey W. Bullok, in the file 2088605 with identification number 203162898, certifies the certificate of Merger that unites Burgundy Merger Sub Inc. under the corporate name of Celgene Corporation, the latter being the Merging Company and a wholly owned subsidiary of BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY.</p> <p>Exhibit A, regarding the Amended and Restated Articles of Incorporation of the Merging Company, i.e. Celgene Corporation, is attached hereto.</p> |
| <p><b>II.3</b> Que tiene por objeto dedicarse a cualquier acto o actividad lícito para el cual las sociedades pueden constituirse conforme a la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware.</p>  | <p><b>II.3</b> The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware.</p>   |
| <p><b>II.4 CELGENE CORPORATION</b>, que tiene su domicilio social en Route 206 and Province Line Road Princeton, Nueva Jersey 08543, USA.</p>  | <p><b>II.4 CELGENE CORPORATION</b>, with address at: Route 206 and Province Line Road Princeton, Nueva Jersey 08543, USA.</p>  |
| <p><b>II.5</b> Que la <b>C. QUÍMICA INGRID OSTHOFF RUEDA</b>, en su calidad de Apoderada o Representante Legal, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública número 78,378 de fecha 12 de octubre de 2023, representada por el Notario Público Lic. Erick Salvador Pulliam Aburto titular de la Notaria 196 de la Ciudad de México, en el que certifica que se exhiben dos documentos en originales apostillados relativos al</p>  | <p><b>II.5</b> That C. CHEMICA INGRID OSTHOFF RUEDA, in her capacity as Attorney-in-Fact or Legal Representative of Celegene Corporation, has sufficient powers to enter into this Agreement, which are evidenced by public deed number 78,378 dated October 12, 2023, represented by Notary Public Erick Salvador Pulliam Aburto, holder of Notary Public Office 196 of Mexico City, in which he certifies that two original apostilled documents are exhibited regarding the General Power of</p>  |

*[Handwritten signature in blue ink]*

*[Handwritten mark in blue ink]*

*[Handwritten signature in blue ink]*



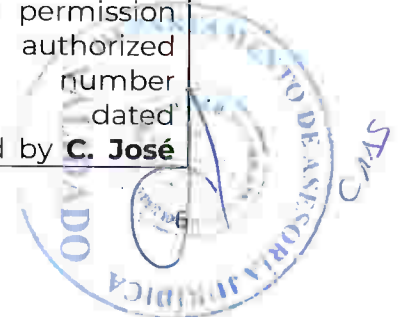
*[Handwritten initials 'CVA' in blue ink]*

|   |   |
|---|---|
| <p>poder General que CELEGENE CORPORATION otorgado a favor de <b>INGRID</b> por James D'AGOSTINO notario público de New Jersey, mismos que se encuentran apostillados y que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.</p>   | <p>Attorney that Celegene Corporation granted in favor of INGRID by James D'AGOSTINO, Notary Public of New Jersey, which are apostilled and have not been revoked, limited or restricted to date.</p>   |
| <p><b>II.6</b> Que los tramites de autorización ante la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios COFEPRIS para la ejecución del Protocolo denominado "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS", fueron gestionados por la empresa <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.</b></p> | <p><b>II.6</b> That the authorization procedures before the Federal Commission for the Protection of Health Risks COFEPRIS for the execution of the Protocol called A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-naive Participants who are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial, They were managed by the company <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.</b></p> |
| <p><b>II.7</b> Que "<b>EL PATROCINADOR</b>" tiene interés en celebrar con "<b>EL INSTITUTO</b>" el presente Convenio de Concertación, para encomendarle la realización de "<b>EL PROTOCOLO</b>" conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.</p> <p><b>II. 8</b> Que la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la autorizó a "<b>EL PATROCINADOR</b>", a través del documento identificado con el número <b>233300410A0229/2024</b> de fecha 19 de Febrero 2024, signada</p>   | <p><b>II.7</b> That "<b>THE SPONSOR</b>" is interested in entering into this Agreement with "<b>THE INSTITUTE</b>" in order to entrust it with the execution of "<b>THE PROTOCOL</b>" in accordance with the corresponding project, under the terms indicated below.</p> <p><b>II.8</b> For the purpose of the foregoing, "<b>THE SPONSOR</b>" applied to the Federal Commission for Protection against Health Risks for permission conduct said protocol, authorized under number <b>233300410A0229/2024</b> dated February 19, 2024, signed by <b>C. José</b></p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |  |
|---|--|
| <p>por la <b>C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos</b>, el desarrollo del Protocolo denominado <b>CA056-025</b>, titulado <b>“Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio “ELEMENT-MDS”</b> de fecha <b>31 de Marzo de 2023</b>, versión en español.</p> | <p><b>Antonio Sulca Vera, Executive Director of Authorization of Products and Establishments.</b> Authorization, document authorizing <b>THE SPONSOR</b> to develop the Protocol entitled <b>CA056-025</b>, entitled: <b>A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-naive Participants who are Non-Transfusion Dependent (NTD): The “ELEMENT-MDS” Trial</b> dated March <b>31, 2023</b>, Spanish version.</p> |
|---|--|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>II.9</b> Que los taramites de autorización ante la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios COFEPRIS para la ejecución para la inclusión de <b>“EL INSTITUTO”</b> como Centro de Investigación, fueron realizados <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V.</b>, a solicitud de <b>“EL PATROCINADOR”</b>, misma que fue autorizada bajo el número <b>233300912X3198/2024</b> de fecha 22 de marzo 2024, signada por el <b>C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos</b>, documento en el que se autoriza a <b>“EL INSTITUTO”</b> como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado <b>“Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según</b></p> | <p>In addition, it should be noted that <b>“THE SPONSOR”</b> applied to the Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risks for the inclusion of the Research Center, which was authorized under number <b>223300912X3198/2024</b> dated March 22, 2024, signed by the <b>C. José Antonio Sulca Vera, Executive Director of Product and Establishment Authorization</b>, document authorizing <b>“THE INSTITUTE”</b> as a Participating Center for the development of the <b>CA056-025</b>, entitled: <b>A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-naive Participants who are Non-Transfusion Dependent (NTD): The</b></p> |
|---|---|

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|  |  |
|--|--|
| <p><b>el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS" de fecha 31 de Marzo de 2023, versión en español.</b></p>  | <p><b>"ELEMENT-MDS" Trial dated March 31, 2023, Spanish version.</b></p>   |
| <p><b>II.9</b> Que <b>"EL PATROCINADOR"</b> tiene pleno conocimiento que los fondos o RECURSOS que aportará a <b>"EL INSTITUTO"</b> 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 IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.</p> | <p><b>II.9</b> That <b>"THE SPONSOR"</b> is fully aware that the funds or RESOURCES that it will contribute to <b>"THE INSTITUTE"</b> through <b>"THE CRO"</b> for carrying out the RESEARCH PROJECT or Protocol are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Value Added Tax Act.</p> |
| <p><b>II.10</b> Que <b>"EL PATROCINADOR"</b> tiene pleno conocimiento de que <b>"EL INSTITUTO"</b> 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.</p>   | <p><b>II.10.</b> That <b>"THE SPONSOR"</b> has full knowledge that <b>"THE INSTITUTE"</b> is currently a National Reference Center for medical care of patients with COVID-19, for which it understands and become aware that the initiation and execution of this RESEARCH PROJECT can be impacted in such a situation.</p>                                 |
| <p><b>II.11</b> Que <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b> de investigación.</p>   | <p><b>II.11</b> That <b>"THE SPONSOR"</b> understands and become aware that due to what is mentioned in the previous declaration, it must adjust to the fulfillment of the extraordinary security measures for the follow-up of <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>   |
| <p><b>III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.</b></p>   | <p><b>III. "THE INVESTIGATOR" ON HIS OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:</b></p>   |

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*



*Handwritten initials 'CAS'*



|  |   |
|--|---|
| <p><b>III.1.</b> Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.</p>  | <p><b>III.1.</b> That he is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Agreement.</p>  |
| <p><b>III.2.</b> Que actualmente ejerce como Médico hematólogo con número de cédula profesional <b>10172641</b> y con especialidad en Hematología, certificado por el comité correspondiente, que actualmente labora en el Departamento de Hamología y Oncología del Instituto y que posee la experiencia necesaria para llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b> y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el <b>PROYECTO</b> o Protocolo de <b>INVESTIGACIÓN</b>, en los términos que más adelante se señalan.</p> | <p><b>III.2.</b> That he currently practices as a Médico with professional license number <b>10172641</b> and with specialty in hematology, certified by the appropriate committee, currently working in the Department of Hematology and Oncology of the Institute of and that she has the necessary experience to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b> and has the necessary expertise to conduct the research project or Protocol, in the terms outlined below.</p> |
| <p><b>III.3.</b> Que conoce el contenido de <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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 <b>"EL INSTITUTO"</b> para tales efectos.</p>  | <p><b>III.3.</b> That he is aware of the content of <b>"THE PROTOCOL"</b> as well as each and every one of the ethical provisions and regulations which must be followed for the execution of this protocol, pledging not to perform activities contrary to these provisions or the Policies and Guidelines that govern <b>"THE INSTITUTE"</b> for such purposes.</p>   |
| <p><b>IV. "LAS PARTES" DECLARAN:</b></p>   | <p><b>IV. "THE PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:</b></p>   |
| <p><b>IV.1.</b> 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.</p>  | <p><b>IV.1.</b> That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this Agreement through their duly authorized representatives, with full knowledge of its legal implications.</p>  |
| <p><b>V. DEFINICIONES:</b></p>   | <p><b>V. DEFINITIONS:</b></p>   |
| <p><b>V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN:</b><br/>Es el instrumento que se celebra entre <b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL</b></p>   | <p><b>V.1. COLLABORATION AGREEMENT:</b><br/>Means the instrument signed between <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE</b></p>  |

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

|   |  |
|---|--|
| <p><b>PATROCINADOR</b> con la participación de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, 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 <b>"EL INSTITUTO"</b> 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; 7º fracción I; 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.</p> | <p><b>SPONSOR</b> with the participation of <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, in accordance with the powers vested in them by Articles 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Act; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in <b>"THE INSTITUTE"</b> by Articles 1 and 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law of National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes.</p> |
| <p><b>V.2. INSTITUTO:</b> Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p>  | <p><b>V.2. INSTITUTE:</b> Means the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p>   |
| <p><b>V.3. LINEAMIENTOS:</b> 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.</p>   | <p><b>V.3. GUIDELINES:</b> The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes, valid from November 25, 2010.</p>  |
| <p><b>V.4. DICTAMEN COFEPRIS:</b> El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (<b>COFEPRIS</b>) al inicio de la vigencia del Convenio, a</p>   | <p><b>V.4. COFEPRIS OPINION:</b> The previous opinion issued by the <b>COFEPRIS</b> of the Secretariat for Health at the beginning of the validity of the Agreement, through its Comision de Autorización Sanitaria</p>  |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten initials]*

|  |  |
|--|--|
| <p>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.</p>   | <p>[Health Authorization Committee], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act for Health Research.</p>  |
| <p><b>V.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</b> Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.</p>   | <p><b>V.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL:</b> Document specifying the background and objectives of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology to be followed.</p>  |
| <p><b>V.6. PATROCINADOR:</b> Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los RECURSOS para la realización de "EL PROTOCOLO".</p>  | <p><b>V.6. SPONSOR:</b> Means an individual or a company with whom this Agreement is signed to provide "THE INSTITUTE" with the RESOURCES to conduct "THE PROTOCOL".</p>   |
| <p><b>V.7. RECURSOS:</b> Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" a "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 en vigor.</p> | <p><b>V.7. RESOURCES:</b> Mean the contributions that "THE SPONSOR" through the "THE CRO" will give to "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL"; they are considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE"; they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the applicable Value Added Tax Act.</p> |
| <p><b>V.8. EL INVESTIGADOR:</b> Será el profesional que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".</p>  | <p><b>V.8. THE INVESTIGATOR:</b> Means the professional who will be in charge of carrying out and supervising "THE PROTOCOL".</p>  |
| <p><b>V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO:</b> Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".</p>  | <p><b>V.9. INSTITUTE STAFF:</b> Means medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" will assign to carry out "THE PROTOCOL".</p>   |



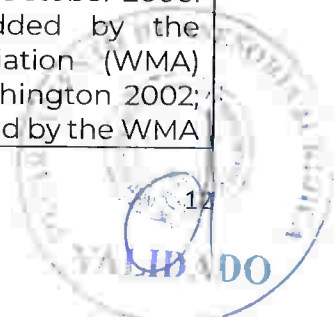
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

|  |  |
|--|--|
| <p><b>V.10. INSTALACIONES:</b> Será el lugar donde se conduce o ejecuta <b>"EL PROTOCOLO"</b>, incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN.</p>  | <p><b>V.10. FACILITIES:</b> Means the place where <b>"THE PROTOCOL"</b> is carried out or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in compliance with what is established in the RESEARCH PROJECT or Protocol.</p>   |
| <p><b>V.11. PERSONA PARTICIPANTE:</b> Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.</p>   | <p><b>V.11. PARTICIPATING PERSON</b> Means a healthy or sick individual, selected as a research subject in the Project or Protocol, in accordance with the screening criteria set forth in the protocol or project.</p>  |
| <p><b>V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES:</b> Será el consentimiento por escrito de los participantes en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, que deberá obtener <b>"EL INVESTIGADOR"</b> o la persona que designe <b>"EL INSTITUTO"</b> 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</p> | <p><b>V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPATING PERSONS:</b> Means the written consent from the participants in <b>"THE PROTOCOL"</b>, which <b>"THE INVESTIGATOR"</b> or the person designated by <b>"THE INSTITUTE"</b> for that purpose must obtain, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding ethical Principles for medical research in human beings, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong in September 1989. The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the World Medical Association (WMA) General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA</p> |



CMS

|   |  |
|---|--|
| <p>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.</p>   | <p>General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p>   |
| <p><b>V.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES:</b> Serán los RECURSOS aportados por <b>"EL PATROCINADOR"</b> para sufragar los gastos de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>, en cada PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN, cuando esto se requiera.</p>   | <p><b>V.13. PARTICIPATING PERSON RESOURCES:</b> Means the RESOURCES provided by <b>"THE SPONSOR"</b> to cover the costs of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b>, in each RESEARCH PROJECT or Protocol, when required.</p>  |
| <p><b>V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN:</b> Son los encargados de aprobar y supervisar <b>"EL PROTOCOLO"</b>, 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.</p>               | <p><b>V.14. RESEARCH COMMITTEES:</b> Mean those in charge of approving and supervising <b>"THE PROTOCOL"</b>, in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act for Health Research.</p>  |
| <p><b>V.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS:</b> Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar <b>"EL PROTOCOLO"</b>, los cuales, serán proporcionados por <b>"EL PATROCINADOR"</b>, conforme a los límites y pautas establecidas en <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>   | <p><b>V.15. MEDICATION AND SUPPLIES:</b> Means the drugs, materials and equipment that will be required to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b>, which will be provided by <b>"THE SPONSOR"</b>, in accordance with the limits and guidelines established in <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>   |
| <p><b>V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL:</b> Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de <b>"EL PROTOCOLO"</b> y cualquier otra información proporcionada por <b>"EL PATROCINADOR"</b> o <b>"LA CRO"</b> y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación,</p> | <p><b>V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION:</b> Means all forms, reports, contents and information of <b>"THE PROTOCOL"</b> and any other information provided by <b>"THE SPONSOR"</b> or <b>"THE CRO"</b> and that are generated as a result of conducting the protocol, in accordance with this Collaboration Agreement, until they have been published by the <b>"THE INSTITUTE"</b>.</p> |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

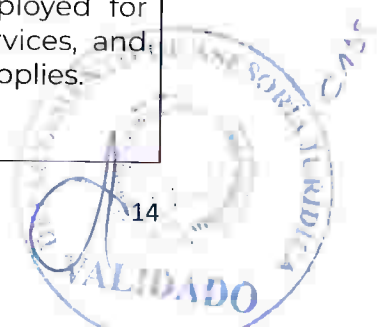
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|  |  |
|--|--|
| <p>hasta que los mismos hayan sido publicados por <b>"EL INSTITUTO"</b>.</p>   |  |
| <p><b>V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</b> Será el derecho que tiene <b>"EL INVESTIGADOR"</b> responsable para publicar los resultados de <b>"EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"</b> 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.</p>   | <p><b>V.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE RESEARCH PROTOCOL:</b> It will be the right of <b>"THE INVESTIGATOR"</b> in charge to publish the results of <b>"THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL"</b> to the scientific community, in accordance with the provisions of Article 120 of Regulation of the General Health Act for Health Research.</p>  |
| <p><b>V.18. CONACYT:</b> Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.</p>  | <p><b>V.18. CONACYT:</b> Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Science and Technology Council].</p>   |
| <p><b>V.19. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA:</b> 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.</p>  | <p><b>V.19. BIOMEDICAL RESEARCH:</b> Is research related to the study of human subjects, which must be in accordance with the generally accepted scientific principles and should be based on laboratory and animal experiments, as well as in-depth knowledge of the relevant scientific literature.</p>  |
| <p><b>V.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD:</b> 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.</p> | <p><b>V.20. HEALTH RESEARCH:</b> Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in humans; knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; prevention and control of health problems; knowledge and assessment of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods that are recommended or employed for the provision of health services, and the production of health supplies.</p> |

*(Handwritten signature)*



*(Handwritten signature)*

|   |   |
|---|---|
| <p><b>V.21. SECRETARÍA:</b> A la Secretaría de Salud.</p>   | <p><b>V.21. SECRETARIAT:</b> The Ministry of Health.</p>  |
| <p><b>V.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO:</b> 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".</p>  | <p><b>V.22. THE PERSON IN CHARGE OF THE PROJECT:</b> is "THE INVESTIGATOR", who manages and coordinates the project until its completion, financed with third-party resources, as well as anyone who can obtain the RESOURCES or anyone who is designated by the General Director of "THE INSTITUTE".</p>   |
| <p><b>V.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:</b> 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 del 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.</p> | <p><b>V.23. RESEARCH PROJECT:</b> This is the articulated development, with scientific methodology and protocol authorized by the Internal Research and Ethics Commissions and, if necessary, Biosafety and Animal Research Commissions of the Institute, whose purpose is to advance scientific knowledge about health or illness and its probable application in healthcare; includes research in applied health, basic health, biomedical and health research.</p> |
| <p><b>V.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN:</b> Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.</p>   | <p><b>V.24. RESEARCH SUPPORT:</b> All administrative and operational activities related to a research project.</p>  |
| <p>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:</p>   | <p>That the appearing "PARTIES" reciprocally recognize the capacity by which they are legally bound under the terms of this agreement, and therefore proceed to sign this Collaboration Agreement, in accordance with the following:</p>  |
| <p><b>CLÁUSULAS</b></p>   | <p><b>CLAUSES</b></p>   |

*[Handwritten signature]*

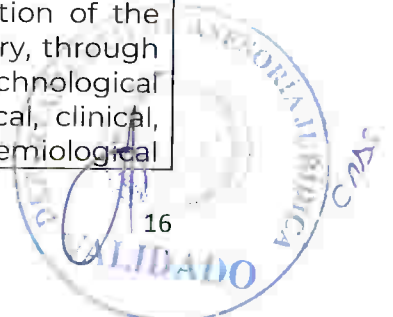
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |  |
|---|--|
| <p><b>PRIMERA. OBJETO:</b> En virtud de que <b>"LAS PARTES"</b> han obtenido el dictamen de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número <b>233300410A0229/2024</b> de fecha <b>19 de Febrero 2024</b>, signada por la <b>C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos</b>, y la inclusión del Centro de Investigación, misma que fue autorizada bajo el oficio número <b>233300912X3198/2023</b> de fecha <b>22 de marzo 2024</b>, signada por la <b>C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos</b>, autorizaciones que se adjuntan al presente Convenio de Concertación en el <b>Anexo A</b>.</p> | <p><b>ONE. PURPOSE:</b> Given that <b>"THE PARTIES"</b> have obtained the prior opinion of the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS), for the conduction of said protocol, which was authorized under number <b>233300410A0229/2024</b> dated <b>February 19, 2024</b>, signed by <b>C. José Antonio Sulca Vera, Executive Director of Product and Establishment Authorization</b>. and the inclusion of the Research Center, which was authorized under official letter number <b>233300912X3198/2023</b> dated <b>March 22, 2024</b>, signed by <b>C. José Antonio Sulca Vera, Executive Director of Products and Establishments Authorization</b>, authorizations that are attached to the present Agreement in Appendix A.</p>   |
| <p><b>"EL INSTITUTO"</b> se compromete a llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b> de investigación científica denominado <b>Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS"</b> con número de protocolo <b>CA056-025</b> y que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país,</p>                        | <p><b>"THE INSTITUTE"</b> undertakes to carry out <b>THE PROTOCOL</b> of scientific research entitled <b>"A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-naive Participants who are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial</b> with protocol number <b>CA056-025</b> and whose purpose is to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to the satisfaction of the health needs of the country, through scientific and technological development, in biomedical, clinical, socio-medical and epidemiological</p> |





|   |  |
|---|--|
| <p>mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, mediante los RECURSOS que le proporcione <b>"EL PATROCINADOR"</b>, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio de <b>"EL INSTITUTO"</b>, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.</p>  | <p>areas, according to what is strictly established in <b>"THE PROTOCOL"</b>, through the RESOURCES provided by <b>"THE SPONSOR"</b>, which in no case will be part of the patrimony of <b>"THE INSTITUTE"</b>, and will only be under the administration of the same for the agreed purpose, in the terms that are specified below.</p>   |
| <p><b>SEGUNDA: "LAS PARTES"</b> acuerdan que se llevará a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>   | <p><b>TWO: "THE PARTIES"</b> agree to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b> in accordance with the Guidelines of Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization (ICH) and the provisions of the General Health Act for Clinical Research and all applicable laws of National and International Entities that may apply to <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>  |
| <p><b>"LAS PARTES"</b> acuerdan que <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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 los principios éticos de 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</p> | <p><b>"THE PARTIES"</b> agree that <b>"THE PROTOCOL"</b> will be conducted according to all applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Regulations, as well as any other criterion or provision, that establish the competent Mexican authorities involved in the execution of the Study, as well as the relevant international regulations and guidelines, such as the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, applicable laws and regulations on the implementation of good clinical practice in the execution of clinical studies on medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practice (e.g., the rules of the International Council on</p> |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |   |
|---|---|
| <p>reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.</p>  | <p>Harmonization [ICH]) and all national and international regulations on the matter.</p>   |
| <p>Cualquier modificación a <b>"EL PROTOCOLO"</b> que proponga alguna de <b>"LAS PARTES"</b>, deberá ser por escrito y aprobada por las mismas y contar con la autorización de los respectivos Comités y <b>COFEPRIS</b>, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.</p>  | <p>Any modification to <b>"THE PROTOCOL"</b> proposed by any of <b>"THE PARTIES"</b> must be made in writing and approved by <b>"THE SPONSOR"</b> and have secured authorization from the corresponding Committees and <b>COFEPRIS</b> if required, with the understanding that a member designated by <b>"THE SPONSOR"</b> and authorized by the Medical Director, in such cases, must participate for these purposes.</p>   |
| <p><b>TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN:</b> <b>"EL PATROCINADOR"</b> entregará a <b>"EL INSTITUTO"</b> los <b>RECURSOS</b> para llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b>, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el <b>Anexo C</b>, que forma parte integrante del presente Convenio.</p>   | <p><b>THREE. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION:</b> <b>"THE SPONSOR"</b> will give <b>"THE INSTITUTO"</b> the resources to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b>, in accordance with the amounts and time periods established for the use of resources set forth in <b>Annex C</b>, which is an integral part of this Agreement.</p>   |
| <p>Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de <b>"EL INSTITUTO"</b>, 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 vigor, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que <b>"EL PATROCINADOR"</b> entregue a <b>"EL INSTITUTO"</b> para llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p> | <p>These resources are considered external funds and not the Property of <b>"THE INSTITUTO"</b>, therefore they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Value Added Tax Act in force. As such, this Agreement will serve as the amplest receipt allowed by law, corresponding to all RESOURCES that <b>"THE SPONSOR"</b> provides to <b>"THE INSTITUTO"</b> to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p> |
| <p>El <b>Anexo C</b> del presente convenio, especificará las aportaciones que <b>"EL PATROCINADOR"</b> o la persona que</p>   | <p><b>Annex C</b> of this agreement will specify the amounts that <b>"THE SPONSOR"</b> or designee shall pay for the RESEARCH</p>   |



SDV/C

|   |  |
|---|--|
| <p>esta designe aportarán por el Proyecto de Investigación, el momento de tales aportaciones y el destinatario. Dichas aportaciones representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Proyecto de Investigación y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.</p>   | <p>PROJECT, the time of such contributions and the recipient thereof. Such amounts represent the fair market value for the covered costs associated with the RESEARCH PROJECT and not take into account the volume or value of any recommendation or business.</p>   |
| <p>Las aportaciones deben contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:</p>   | <p>The total amount must include at least the following items:</p>   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gastos indirectos;</li> <li>2) Porcentaje a favor de <b>"EL INSTITUTO"</b>;</li> <li>3) Gastos de carácter urgente;</li> <li>4) Gastos de operación;</li> <li>5) Adquisiciones de insumos y equipos;</li> <li>6) Gastos de inversión (en caso de ser aplicable);</li> <li>7) Apoyos económicos al personal participante en el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN;</li> <li>8) Contratación de colaboradores (en caso de ser aplicable);</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Indirect costs</li> <li>2) Percentage in favor of <b>"THE INSTITUTE"</b></li> <li>3) Urgent expenses</li> <li>4) Operating costs</li> <li>5) Purchasing of supplies and equipment</li> <li>6) Costs of investment (where applicable)</li> <li>7) Financial compensation for the staff participating in the RESEARCH PROJECT</li> <li>8) Recruitment of collaborators (where applicable)</li> </ol> |
| <p><b>"LAS PARTES"</b> acuerdan que las aportaciones que debe cubrir <b>"EL PATROCINADOR"</b> a <b>"EL INSTITUTO"</b> por el desarrollo de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, se deberán efectuar mediante transferencia bancaria a la siguiente cuenta:</p>  | <p><b>"THE PARTIES"</b> agree that the contributions to be covered by <b>"THE SPONSOR"</b> to <b>"THE INSTITUTE"</b> for the conduct of <b>"THE PROTOCOL"</b>, must be made by bank transfer to the following account:</p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*



*[Handwritten signature]*

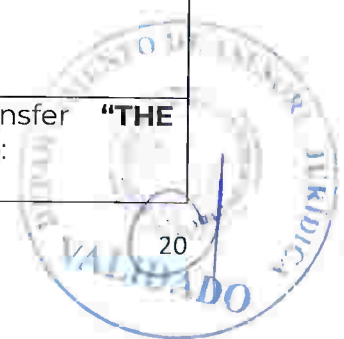
*[Handwritten signature]*

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>NOMBRE DE LA CUENTA</b>  | <b>R12NCG INCMNSZ<br/>EGR RECURSOS<br/>TERC INDUSTRIA<br/>FARMACÉUTICA</b>  | <b>NOMBRE DE LA CUENTA</b>  | <b>INSTITUTO<br/>NACIONAL DE<br/>CIENCIAS MÉDICAS<br/>Y NUTRICIÓN<br/>SALVADOR<br/>ZUBIRÁN CTA<br/>CONCENTRADORA<br/>ÚNICA PROY. INV.</b>                 |
| <b>DIRECCIÓN DEL INSTITUTO:</b>   | AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, C.P. 14080, ALCALDÍA TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO.   | <b>Banco</b>  | GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC<br>AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC |
| <b>Banco</b>  | GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC<br>AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC | <b>Número de Plaza:</b>   | 180 MÉXICO CDMX   |
| <b>Número de Plaza:</b>   | 180 MÉXICO CDMX   | <b>Sucursal</b>   | 3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN   |
| <b>Sucursal</b>   | 3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN   | <b>Nº de cuenta</b>   | 4069475408  |
| <b>Nº de cuenta</b>   | 4069475408  | <b>Clave Bancaria estandarizada</b>   | 021180040694754087  |
| <b>Clave Bancaria estandarizada</b>                                       | 021180040694754087  | <b>Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)</b>   | BIMEMXMM  |
| <b>Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)</b> | BIMEMXMM  | <b>R.F.C DEL INSTITUTO.:</b>  | INC710101RH7  |
| <b>R.F.C DEL INSTITUTO.:</b>  | INC710101RH7  | <p>Al realizar la transferencia <b>"EL PATROCINADOR"</b> se compromete a:</p> <p>In performing the transfer <b>"THE SPONSOR"</b> undertakes to:</p> |   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



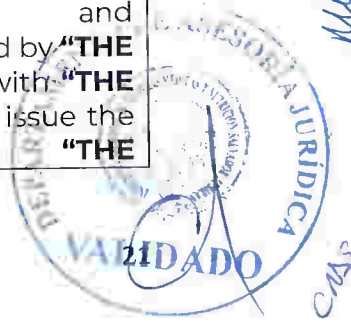
*[Handwritten mark]*

|  |  |
|--|--|
| <p>a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado);</p>  | <p>a) Indicate the Agreement number or invoice number (if requested in advance);</p>   |
| <p>b) Enviar el comprobante por correo electrónico a <b>"EL INVESTIGADOR"</b> y al siguiente contacto financiero en <b>"EL INSTITUTO"</b>:<br/><u>fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx</u></p>   | <p>b) Send the proof of payment by email to the <b>"THE INVESTIGATOR"</b> and the following financial contact at <b>"THE INSTITUTE"</b>:<br/><u>fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx</u></p>   |
| <p>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: <u>lourdes.martinezl@incmnsz.mx</u></p>  | <p>c) Indicate the name, email and telephone number of the person to whom the files of the payment receipt (Payment add-on) will be sent, once it has been received. This information must be sent to the following email address: <u>lourdes.martinezl@incmnsz.mx</u></p>   |
| <p><b>CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO"</b> conviene con <b>"EL PATROCINADOR"</b> que la vigencia del Convenio será de <b>5 (cinco)</b> años, contado a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre <b>"LAS PARTES"</b>, mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos <b>(60) sesenta</b> días naturales de anticipación.</p> | <p><b>FOURTH. TERM: "THE INSTITUTE"</b> agrees with <b>"THE SPONSOR"</b> that the term of the Agreement will be one <b>5 (five) years</b>, as of the signature date, which may be extended by mutual agreement between <b>"THE PARTIES"</b>, by means of an Amended Agreement, provided that the need for extension is reported in writing, at least sixty (60) calendar days beforehand.</p>        |
| <p><b>QUINTA. CIERRE ADMINISTRATIVO Y FINANCIERO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:</b> 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 <b>"EL PATROCINADOR"</b> en conjunto con <b>"EL INVESTIGADOR"</b> para emitir las contribuciones finales a favor de <b>"EL</b></p>                               | <p><b>FIFTH. ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL CLOSURE OF THE RESEARCH PROJECT:</b> The RESEARCH PROJECT may be closed after the date of termination of this Collaboration Agreement, arising from the latest reviews, reconciliations and adjustments to be performed by <b>"THE SPONSOR"</b> in conjunction with <b>"THE INVESTIGATOR"</b> in order to issue the final contributions to <b>"THE</b></p> |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten initials]*

|  |  |
|--|--|
| <p><b>INSTITUTO</b> acorde a lo pactado en este acto consensual.</p>   | <p><b>INSTITUTE</b> in accordance with the terms agreed herein.</p>  |
| <p><b>SEXTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":</b></p>  | <p><b>SIXTH. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":</b></p>   |
| <p>1. <b>"EL PATROCINADOR"</b> aportará a <b>"EL INSTITUTO"</b>, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el <b>Anexo C</b>, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que <b>"EL PROTOCOLO"</b> no se suspenda.</p>   | <p>1. In accordance with the agreed upon amounts and time periods in <b>Annex C</b>, <b>"THE SPONSOR"</b> shall provide <b>"THE INSTITUTE"</b> with the RESOURCES in sufficient quantity to conduct and complete the corresponding RESEARCH PROJECT so that the <b>"THE PROTOCOL"</b> is not suspended.</p>  |
| <p>a). En el supuesto de que se suspenda <b>"EL PROTOCOLO"</b> porque <b>"EL PATROCINADOR"</b> no provea los recursos y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación de <b>"EL INSTITUTO"</b>, 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</p> | <p>a). In the event that <b>"THE PROTOCOL"</b> is suspended because <b>"THE SPONSOR"</b> does not provide the RESOURCES and provided prior and the RESEARCH PROJECT is considered by the Internal Research Committee of <b>"THE INSTITUTE"</b> as priority or of high social and/or financial impact, it may continue to be funded with any of the other of funding sources noted in Article 39 of the Law of the National Institutes of Health, in accordance with point 4 subsection i) of the Guidelines for Administering Third-party Resources intended to fund Research projects in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuation which is not for profit and only serving the social benefit that its development involves, and always in accordance with the applicable laws and regulations, including those related to Intellectual and Industrial Property.</p> |

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



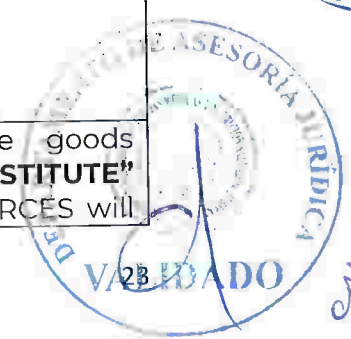
CSAS

|  |   |
|--|---|
| <p>b). Cuando <b>"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"</b> continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los RECURSOS se transferirán, previa aprobación de <b>"EL PATROCINADOR"</b>, 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.</p>  | <p>b). When the execution of <b>"THE RESEARCH PROJECT"</b> is continued at a National Health Institute other than the one originally designated, RESOURCES will be transferred, upon <b>"SPONSOR´s"</b> approval, to the National Health Institute that takes over responsibility of the research project under the terms of Article 41 Section IX of the National Health Institutes Act.</p>   |
| <p>c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, <b>EL RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN</b> y <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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.</p>   | <p>c). When research projects financed with third-party resources are carried out, <b>THE PERSON IN CHARGE OF THE RESEARCH PROJECT</b> and <b>"THE SPONSOR"</b> providing the RESOURCES shall be governed by the provisions of the current regulations and legal resolutions on the subject of copyright and industrial property in force in Mexico.</p>  |
| <p>2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, para lo cual <b>"EL INSTITUTO"</b> contratará colaboradores bajo el régimen de <b>servicios profesionales</b> 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.</p> | <p>2. Temporary economic support for research support personnel will be paid on a monthly basis, by check or electronic transfer for actual hours spent on the project, for which <b>"THE INSTITUTE"</b> will hire collaborators under the <b>professional services</b> regime, establishing in the respective Agreement, the object to be developed, as well as the reports that must be presented in relation to the fulfillment of the same.</p> |
| <p>3. Reconocer que los bienes adquiridos por <b>"EL INSTITUTO"</b> con recursos de terceros,</p>  | <p>3. Acknowledge that the goods procured by <b>"THE INSTITUTE"</b> with third party RESOURCES will</p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



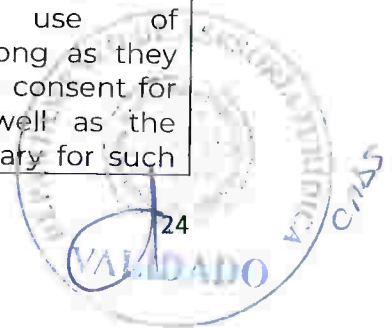
*[Handwritten mark]*

|  |  |
|--|--|
| <p>formarán parte del patrimonio de <b>"EL INSTITUTO"</b>, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.</p>  | <p>constitute part of the assets of <b>"THE INSTITUTE"</b>, which should be properly inventoried and safeguarded in accordance with the applicable legislation.</p>  |
| <p>4. En el caso de que al término de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, exista algún remanente financiero, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, lugar donde se realizó la investigación.</p>  | <p>4. In the event that a monetary balance remains upon the completion of <b>"THE PROTOCOL"</b>, they will become part of the support fund of the assignment Department of <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, where the study was conducted.</p>   |
| <p>5. <b>"EL PATROCINADOR"</b> se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de <b>"EL PROTOCOLO"</b> con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>.</p>  | <p>5. <b>"THE SPONSOR"</b> undertakes to conduct the Monitoring Plan of <b>"THE PROTOCOL"</b> in order to verify compliance, under the understanding that such obligation is independent of the supervision of <b>"THE INVESTIGATOR"</b>.</p>  |
| <p><b>SÉPTIMA. MEDIDAS DE SEGURIDAD EXTRAORDINARIAS PARA EL SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</b> Con el objetivo de garantizar la seguridad de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, <b>"EL PATROCINADOR"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"</b> se obligan al cumplimiento de las siguientes medidas de seguridad adicionales a las inherentes de <b>"EL PROTOCOLO"</b>:</p> | <p><b>SEVENTH. EXTRAORDINARY SECURITY MEASURES FOR THE FOLLOW-UP OF THE RESEARCH PROTOCOL:</b> In order to guarantee the safety of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b>, <b>"THE SPONSOR"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> undertake to comply with the following additional security measures to those inherent in <b>"THE PROTOCOL"</b>:</p> |
| <p>a) Que, en caso de resultar viable, se contemplen o ajusten las visitas programadas de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> mediante el uso de tecnologías, siempre y cuando cuente con el consentimiento informado para tal efecto, así como la tecnología necesaria para tal</p>   | <p>a) That, if it is feasible, the scheduled visits of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> be contemplated or adjusted through the use of technologies, as long as they have the informed consent for such effect, as well as the technology necessary for such</p>   |

A

Handwritten signature on the left margin.

Handwritten signature at the bottom left.





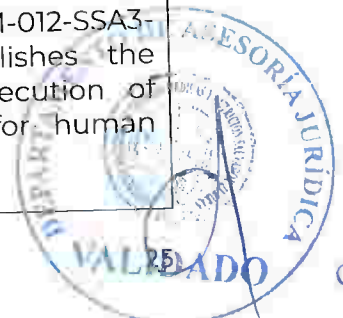
|   |  |
|---|--|
| <p>efecto, garantizando la confidencialidad.</p>  | <p>effect, guaranteeing the confidentiality</p>  |
| <p>b) Posponer el reclutamiento de nuevas <b>"PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, en caso de poner en riesgo la seguridad de las mismas.</p>  | <p>b) Postpone the recruitment of new <b>"PARTICIPATING PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b>, in case of putting their safety at risk.</p>  |
| <p>c) Garantizar el acceso al medicamento estableciendo alguna estrategia para que <b>"LA PERSONA PARTICIPANTE"</b> pueda continuar con su tratamiento, preferentemente sin que acuda a <b>"EL INSTITUTO"</b>. Deberá asegurarse que el medicamento va a ser manejado bajo los criterios de Buenas Prácticas Clínicas.</p>  | <p>c) Guarantee access to medication by establishing a strategy so that <b>"PARTICIPATING PERSONS"</b> can continue with their treatment, preferably without visiting <b>"THE INSTITUTE"</b>. It must be ensured that the medication is to be managed under the criteria of Good Clinical Practice</p>   |
| <p>Si a <b>"LA PERSONA PARTICIPANTE"</b> se le tiene que realizar por seguridad un estudio de gabinete, tomará las medidas necesarias para que no se exponga a <b>"LA PERSONA PARTICIPANTE"</b>, incluso si eso significa realizarlas en algún Instituto alterno, asumiendo <b>"EL PATROCINADOR"</b> los gastos que con motivo de ello se derive.</p>   | <p>d) If <b>"PARTICIPATING PERSON"</b> requires a Lab/imaging procedure performed for safety reasons, safety precautions will be taken to ensure <b>"THE PARTICIPATING PERSON"</b> is not exposed, even if doing so means performing test in alternate Institute, at <b>"THE SPONSOR 's"</b> expense.</p>  |
| <p>e) En caso de existir algún riesgo para <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> deberá implementar inmediatamente cualquier enmienda relativa a la seguridad del sujeto de investigación, de acuerdo al <b>Plan de Mitigación del Riesgo y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012</b>, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral <b>10.3</b>.</p> | <p>e) If there is any risk for <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b>, they must immediately implement any amendment related to the safety of the research subject, in accordance with the Risk Mitigation Plan and the Official Mexican STANDARD NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of research projects for human health, numeral 10.3.</p> |

*[Handwritten signature]*

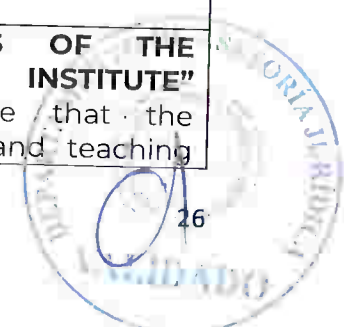
*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



|   |   |
|---|---|
| <p>Las enmiendas a los documentos de <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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 <b>COFEPRIS-09-012</b>.</p>  | <p>The amendments to the documents of <b>"THE PROTOCOL"</b> generated by the previous situation, although they have already been implemented, must be submitted to the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS) using the code <b>COFEPRIS-09-012</b>.</p>   |
| <p>f) En caso de que existir alguna desviación en la conducción de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, deberá notificarse a la autoridad sanitaria (COFEPRIS) junto con un Plan de Mitigación de Riesgos en el Informe Parcial o Final respectivo de <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>  | <p>f) In the event that there is any deviation in the conduct of <b>"THE PROTOCOL"</b>, the health authority (COFEPRIS) must be notified along with a Risk Mitigation Plan in the respective Partial or Final Report of <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>  |
| <p>g) <b>"EL PATROCINADOR"</b> deberá garantizar que <b>"LA PERSONA PARTICIPANTE"</b>, en caso de presentar un efecto adverso o necesidad de hospitalización por cuestiones relacionadas con <b>"EL PROTOCOLO"</b>, cuente con una institución médica alterna a <b>"EL INSTITUTO"</b> para poder atenderse, pues está plenamente consciente que la capacidad de las instalaciones de <b>"EL INSTITUTO"</b> está limitada por ser Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, para lo cual <b>"EL PATROCINADOR"</b> asumirá todos los costos que ellos conlleva.</p> | <p>g) <b>"THE SPONSOR"</b> shall guarantee that <b>"THE PARTICIPANT"</b>, in case of presenting an adverse effect or need for hospitalization due to issues related to <b>"THE PROTOCOL"</b>, shall have an alternative medical institution to <b>"THE INSTITUTE"</b> to be attended, since it is fully aware that the capacity of the facilities of <b>"THE INSTITUTE"</b> is limited because it is a National Reference Center for medical attention of patients with COVID-19, for which <b>"THE SPONSOR"</b> shall assume all the costs involved.</p> |
| <p><b>OCTAVA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO:</b> <b>"EL INSTITUTO"</b> se compromete a que el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN y actividades</p>  | <p><b>EIGHT. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE:</b> <b>"THE INSTITUTE"</b> undertakes to ensure that the RESEARCH PROJECT and teaching</p>   |



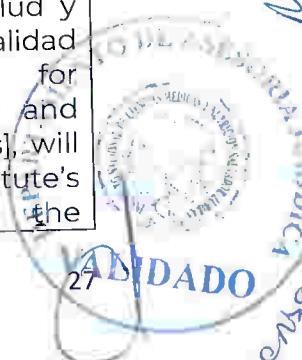
CAS

|  |   |
|--|---|
| <p>docentes relacionadas con <b>"EL PROTOCOLO"</b>, financiado por <b>"EL PATROCINADOR"</b>, se sujetara a lo siguiente:</p>   | <p>activities related to <b>"THE PROTOCOL"</b>, financed by <b>"THE SPONSOR"</b>, comply with the following:</p>  |
| <p>a) Deberán ser autorizados por el Director General de <b>"EL INSTITUTO"</b>, 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>  | <p>a) They must be authorized by the General Director of <b>"THE INSTITUTE"</b>, subject to favorable rulings of the applicable Internal Research Committees and the COFEPRIS, if applicable due to the nature of <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>  |
| <p>b) <b>"EL INSTITUTO"</b>, 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 del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, 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.</p> | <p>b) <b>"THE INSTITUTE"</b>, through its General Director, shall report the progress in the execution of RESEARCH PROJECTS, for the agreed duration of time, to the Governing Body twice a year via the institutional file. The report should include the title of the RESEARCH PROJECT, affiliated site, participating investigators, line of research, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semesters, the objectives, details on the progress during the reporting period and observations.</p> |
| <p>c) La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los Proyectos de Investigación de <b>"EL INSTITUTO"</b>, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta</p>   | <p>c) The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Committee for National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals], will be notified of the Institute's research project through the</p>  |

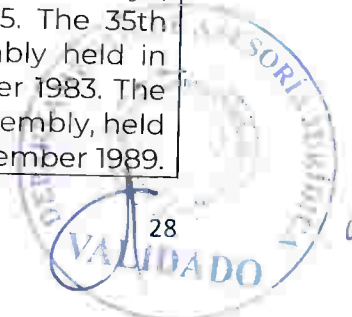
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |  |
|---|--|
| <p>Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.</p>  | <p>Governing Body's file received by the officer of this Office, as its Secretary.</p>   |
| <p>d) El desarrollo del PROYECTO 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 <b>"EL INSTITUTO"</b> informará de los resultados a la Junta de Gobierno.<br/>d)</p>  | <p>d) The execution of RESEARCH PROJECT will be assessed by the Internal Committee in charge of monitoring the use of RESOURCES intended for research and/or by the Internal Research Committee at any time and the General Director of <b>"THE INSTITUTE"</b> will report the results to the Governing Body.</p>  |
| <p>e) La investigación para la salud, incluida la del presente Convenio de Concertación, 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.</p> | <p>e) The health research will be conducted according to the general guidelines included in this Collaboration Agreement hereunder in strict compliance with the General Health Law, with the Regulation of the General Health Act for Health Research, as well as to the Official Mexican Regulations, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of health RESEARCH PROJECTS in humans and other applicable provisions.</p>  |
| <p>En materia de investigación biomédica, <b>"EL INSTITUTO"</b> 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.</p>         | <p>In biomedical research, <b>"THE INSTITUTE"</b> shall be subject to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association concerning ethical principles for medical research involving human beings, adopted by the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th Medical Assembly World held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989.</p> |



Svs

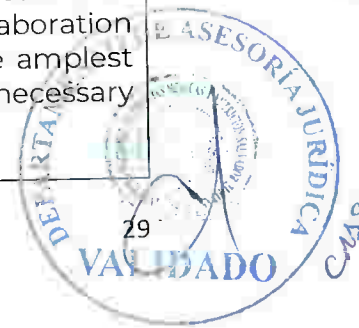
*Handwritten signature*

|   |  |
|---|--|
| <p>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.</p> | <p>The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the WMA General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p> |
| <p>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.</p>   | <p>f) The Investigators may submit RESEARCH PROJECTS to the Committees described in paragraph a) of this point at any time, so that the Committees may issue a respective opinion.</p>   |
| <p><b>NOVENA. IMPUESTOS:</b> Los Recursos que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio de "EL 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.</p>  | <p><b>NINTH. TAXES:</b> The RESOURCES that "THE SPONSOR" will give "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" shall be considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE", which will only administer them, therefore they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with the terms of Article 15, Section XV of the applicable Value Added Tax Act.</p>                    |
| <p>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 de Concertación servirá de recibo más amplio que en</p>   | <p>As such, "THE PARTIES" agree that, in order for "THE SPONSOR" to credit the contribution of the RESOURCES to "THE PROTOCOL", this Collaboration Agreement will serve as the amplest receipt allowed by law for all necessary legal purposes.</p>  |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

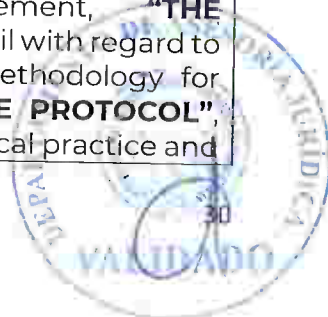


|   |  |
|---|--|
| <p>derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.</p>  |  |
| <p><b>DÉCIMA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO"</b> conviene previamente con <b>"EL PATROCINADOR"</b>, que los procedimientos establecidos en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, mediante el cual se desarrollarán los procedimientos establecidos en la investigación, se adjunta al presente Convenio de Concertación como <b>Anexo B</b>, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.</p>         | <p><b>TENTH. ABOUT THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE"</b> previously agrees with <b>"THE SPONSOR"</b> that the procedures established in <b>"THE PROTOCOL"</b>, according to which the procedures established in the study will be carried out, are attached to this Collaboration Agreement as <b>Annex B</b>, which is an integral part of this Agreement.</p>              |
| <p><b>"EL INVESTIGADOR"</b> llevará a cabo el proyecto de investigación estrictamente de acuerdo con <b>"EL PROTOCOLO"</b> aprobado por <b>"EL PATROCINADOR"</b>, por los Comités correspondientes y por <b>"COFEPRIS"</b>, con el formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio y las instrucciones de <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p> | <p><b>"THE INVESTIGATOR"</b> will conduct the RESEARCH PROJECT in strict accordance with <b>"THE PROTOCOL"</b> approved by <b>"THE SPONSOR"</b>, by the applicable committees and by COFEPRIS, with the applicable informed consent form, with the scope agreed in this collaboration agreement and instructions of <b>"THE SPONSOR"</b>.</p>                            |
| <p><b>"EL INVESTIGADOR"</b> garantizará que <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> inscritas en el proyecto de investigación sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el proyecto de investigación, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.</p> | <p><b>"THE INVESTIGATOR"</b> will guarantee that all <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> enrolled in the research project are informed, in accordance with what is established by the ICH/GCP, about all relevant aspects of their participation in the research project, and that they have given their informed consent in writing using the informed consent form.</p> |
| <p><b>"LAS PARTES"</b> convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre <b>"EL PROTOCOLO"</b> y el presente Convenio, <b>"EL PROTOCOLO"</b> prevalecerá con respecto a los procedimientos o metodología para la realización de <b>"EL PROTOCOLO"</b></p>  | <p><b>"THE PARTIES"</b> agree that in the event of any difference or conflict between <b>"THE PROTOCOL"</b> and this Collaboration Agreement, <b>"THE PROTOCOL"</b> will prevail with regard to the procedures or methodology for the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b>, issues of science, medical practice and</p>  |

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



C/MAS

|   |   |
|---|---|
| <p>cuestiones de ciencia, práctica médica y seguridad de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>. En todos los demás asuntos prevalecerá lo acordado en este Convenio de Concertación.</p>  | <p>safety of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b>. In all other matters, what has been agreed in this Collaboration Agreement shall prevail.</p>  |
| <p><b>DÉCIMA PRIMERA. DE EL INVESTIGADOR:</b> <b>"EL INVESTIGADOR"</b> se obliga a llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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.</p>  | <p><b>ELEVENTH. THE RESEARCHER: "THE RESEARCHER"</b> undertakes to carry out <b>"THE PROTOCOL"</b> and may receive financial support in terms of Chapter III, Section 10, Paragraph A, Section I, of the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Destined to Finance Research Projects.</p>  |
| <p><b>DÉCIMA SEGUNDA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE BIOSEGURIDAD:</b> <b>"LAS PARTES"</b> han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar <b>"EL PROTOCOLO"</b>, autorización que se adjunta al presente Convenio de Concertación como <b>Anexo D.</b></p>   | <p><b>TWELVE. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES AND BIOSAFETY COMMITTEE:</b> <b>"THE PARTIES"</b> have obtained authorization from the corresponding Committee(s) to begin <b>"THE PROTOCOL"</b>. This authorization is attached to this Collaboration Agreement as <b>Annex D.</b></p>  |
| <p><b>DÉCIMA TERCERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN.</b> <b>"EL INSTITUTO"</b> se compromete a que durante la realización de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, 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.</p> | <p><b>THIRTEEN. ABOUT RESEARCH COMMITTEES.</b> <b>"THE INSTITUTE"</b> agrees that during the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b>, it will be subject to monitoring by the relevant Research Committee(s), which will act in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act regarding Clinical Research.</p> |
| <p><b>DÉCIMA CUARTA. RECLUTAMIENTO DE "LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así</p>   | <p><b>FOURTEEN. RECRUITMENT OF "PARTICIPATING PERSONS"</b>. Once this Collaboration Agreement takes effect, and all necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other</p>   |

*[Handwritten signature]*

ESTADO DE GUATEMALA  
 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS  
 VALIDADO

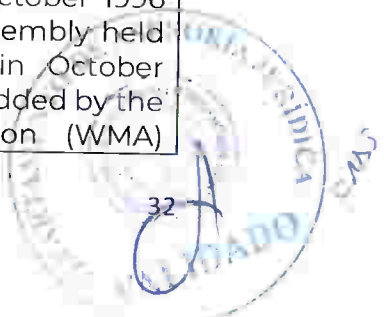
*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

|   |   |
|---|---|
| <p>como cualquier otra autoridad que corresponda, <b>"EL INSTITUTO"</b> comenzará el reclutamiento de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>, conforme a lo establecido en <b>"EL PROTOCOLO"</b> que forma parte integrante del presente Convenio.</p>   | <p>corresponding authority, <b>"THE INSTITUTE"</b> will begin recruitment of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b>, in accordance with what is established in <b>"THE PROTOCOL"</b> which constitutes an integral part of this Collaboration Agreement.</p>  |
| <p><b>DÉCIMA QUINTA. CONSENTIMIENTO DE "LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, <b>"EL INVESTIGADOR"</b> o la persona que designe <b>"EL INSTITUTO"</b>, deberá obtener por escrito el consentimiento de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos <b>"PERSONAS PARTICIPANTES"</b> que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.</p>  | <p><b>FIFTEEN. CONSENT OF "THE PARTICIPATING PERSONS"</b>. Before beginning any procedure specific to <b>"THE PROTOCOL"</b>, <b>"THE INVESTIGATOR"</b> or the person designated by <b>"THE INSTITUTE"</b> shall obtain written consent from <b>"THE PARTICIPATING PERSON"</b>. This obligation also applies to those <b>"STUDY PATIENTS"</b> who are deemed ineligible after the screening process.</p>   |
| <p>El método de investigación que se deberá llevar a cabo con <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> 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</p> | <p>The research method that should be carried out with <b>"THE PARTICIPATING PERSON"</b> involves obtaining their informed consent, according to the provisions of the Official Mexican Regulation NOM-012-SSA3-2012 and of NOM-004-SSA3-2012, concerning the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975; the 35th World Medical Assembly, held in Venice Italy in October 1983; the 41st World Health Assembly held in Hong Kong in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West held in South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000, Classification Note added by the World Medical Association (WMA)</p> |

*[Handwritten mark]*



*[Handwritten signature]*



|   |   |
|---|---|
| <p>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 <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>.</p>  | <p>General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, and the rule conferring the highest degree of protection for <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> shall apply in any case.</p>   |
| <p><b>DÉCIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO:</b> <b>"EL PATROCINADOR"</b> conviene con <b>"EL INSTITUTO"</b>, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>, así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a <b>"EL PROTOCOLO"</b>, siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de <b>"EL PROTOCOLO"</b> o por no cumplir <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> con las instrucciones de los investigadores o por la condición médica preexistente de <b>"LA PERSONA PARTICIPANTE"</b> acorde a lo evaluado por <b>"EL INVESTIGADOR"</b> asimismo no se aplicará compensación alguna a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.</p> | <p><b>SIXTEEN. COMPENSATION FOR INJURIES CAUSED BY THE DRUG:</b> <b>"THE SPONSOR"</b> agrees with <b>"THE INSTITUTE"</b> and is obliged to assume responsibility for the costs of the medical care required by <b>"THE PARTICIPATING PERSONS,"</b> as well as to provide compensation to participants enrolled in <b>"THE PROTOCOL"</b> in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with <b>"THE PROTOCOL"</b>, provided that the injury is caused directly by the drug and/or procedures of <b>"THE PROTOCOL"</b>, as long as the injuries have not been caused by a violation of the guidelines of <b>"THE PROTOCOL"</b> or by <b>"THE PARTICIPATING PERSON'S"</b> failure to follow the investigators' instructions or by <b>"THE PARTICIPATING PERSON'S"</b> pre-existing medical condition as assessed by <b>"THE INVESTIGATOR"</b>; likewise, no compensation will apply to <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> due to loss of financial income, loss of time or inconvenience for the participants.</p> |

*[Handwritten signature]*

*A*

*[Handwritten signature]*

*CMAS*

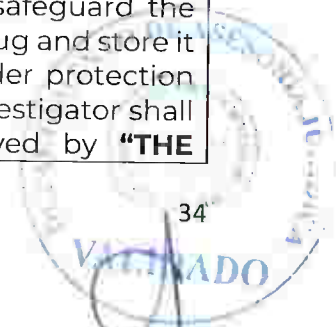


|   |   |
|---|---|
| <p>Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del Proyecto o Protocolo de Investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del proyecto o Protocolo de Investigación.</p>  | <p>If any injuries or lesions that occur do not result directly from the drug and/or procedure of the RESEARCH PROJECT or Protocol, the expenses incurred due to other external causes must be covered directly by <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> of the RESEARCH PROJECT or Protocol.</p>  |
| <p><b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 y de forma injustificada, por causas no atribuibles a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>.</p>  | <p><b>"THE SPONSOR"</b> shall also respond to any harm to health derived from the execution of the study, as well as damages resulting from the discontinuation or early suspension of treatment in an unjustified manner, due to causes not attributable to the <b>"THE PARTICIPATING PERSON"</b>.</p>   |
| <p><b>DÉCIMA SÉPTIMA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS:</b> <b>"EL PATROCINADOR"</b> conviene con <b>"EL INSTITUTO"</b> que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para <b>"EL PROTOCOLO"</b>, en los términos establecidos por éste Convenio.</p>   | <p><b>SEVENTEEN. MEDICATION AND SUPPLIES:</b> <b>"THE SPONSOR"</b> agrees with <b>"THE INSTITUTE"</b> that it will provide the drugs, materials and equipment necessary for <b>"THE PROTOCOL"</b>, in accordance with the terms set forth in the protocol.</p>  |
| <p>Todo el medicamento y material suministrado por <b>"EL PATROCINADOR"</b> a <b>"EL INSTITUTO"</b> para realizar <b>"EL PROTOCOLO"</b> 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b>, y/o cualquier instrucción escrita de <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p> | <p>All drugs and material supplied by <b>"THE SPONSOR"</b> to <b>"THE INSTITUTE"</b> to conduct <b>"THE PROTOCOL"</b> cannot be used for any purpose other than that established in this Agreement. The research drugs, material and equipment for the study will only be used in strict compliance with <b>"THE PROTOCOL"</b> and/or any written instructions from <b>"THE SPONSOR"</b>.</p> |
| <p><b>"EL INSTITUTO"</b>, a través de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo el medicamento del Proyecto de Investigación y será <b>"EL INVESTIGADOR"</b> Responsable quien</p>   | <p><b>"THE INSTITUTE"</b>, through <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, shall safeguard the RESEARCH PROJECT drug and store it in a safe, dry place, under protection and the Responsible Investigator shall count the drug received by <b>"THE</b></p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten initials]*

|  |  |
|--|--|
| <p>llevará a cabo la contabilidad del medicamento recibido por <b>"EL PATROCINADOR"</b> para aplicarse y administrarse a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> de acuerdo a los requerimientos. <b>"EL INVESTIGADOR"</b> 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 <b>"EL PATROCINADOR"</b>, incluyendo, pero no limitando a los equipos, de conformidad con <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p> | <p><b>"SPONSOR"</b> to be applied and administered to <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> according to the requirements. <b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall keep appropriate records and ensure the appropriate supply, handling, storage, distribution and use of the Study Drugs and any other material provided by <b>"THE SPONSOR"</b>, including, but not limited to, the equipment, in accordance with <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>  |
| <p>A la terminación de este Convenio de Concertación o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, <b>"EL INSTITUTO"</b>, a través de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, devolverá o eliminará, a petición de <b>"EL PATROCINADOR"</b>, cualquier medicamento no utilizado, en su caso, <b>"EL PATROCINADOR"</b> costeará los gastos que con motivo de ello se derive.</p>   | <p>Upon the termination of this Collaboration Agreement or termination of the applicable RESEARCH PROJECT, <b>"THE INSTITUTE"</b>, through <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, at the request of <b>"THE SPONSOR"</b>, shall return or dispose of any unused drug. If applicable, <b>"THE SPONSOR"</b> shall pay the costs arising from this.</p>   |
| <p>Una vez que concluya <b>"EL PROTOCOLO"</b>, y si el fármaco proporcionado a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> tuvo resultados benéficos en su salud, <b>"EL PATROCINADOR"</b>, en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándose 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 <b>"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"</b> determine acorde con <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>                                   | <p>Once <b>"THE PROTOCOL"</b> is concluded, and if the drug provided to <b>"THE PARTICIPANTS"</b> had beneficial results in their health, <b>"THE SPONSOR"</b>, as compassionate use, is obliged to continue providing it to them so that their treatment is not interrupted and their health is not affected; the time it is necessary to continue providing said drug will be for the time that <b>"THE PRINCIPAL INVESTIGATOR"</b> determines in accordance with <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p> |
| <p>DÉCIMA OCTAVA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: <b>"EL</b></p>   | <p>EIGHTTEEN. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL SOURCE DOCUMENTS: <b>"THE</b></p>   |

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

|   |  |
|---|--|
| <p><b>INSTITUTO</b> conviene con <b>EL PATROCINADOR</b> que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos <b>“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”</b> de <b>“EL PROTOCOLO”</b>, entre otros los expedientes clínicos, por un período de <b>05 (cinco) años</b> a partir de la conclusión de <b>“EL PROTOCOLO”</b>.</p>                  | <p>agrees with <b>“THE SPONSOR”</b> to undertake to keep custody of the documents classified by national and international laws as essential and source of all <b>“THE PARTICIPATING PERSONS”</b> of <b>“THE PROTOCOL”</b>, including medical records, for a period of <b>five (5) years</b> from the conclusion of <b>“THE PROTOCOL”</b>.</p>   |
| <p><b>“EL INSTITUTO”</b> 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.</p>   | <p><b>“THE INSTITUTE”</b> will not be responsible for any breach of the obligations established in this clause, if this is caused by the update and/or existence of any unforeseen circumstances or event of force majeure.</p>  |
| <p><b>DÉCIMA NOVENA. PROPIEDAD INTELECTUAL:</b> En caso de que <b>“EL PATROCINADOR”</b> sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de <b>“EL PROTOCOLO”</b> serán propiedad de <b>“EL PATROCINADOR”</b> y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a <b>“EL INSTITUTO”</b>, ni a <b>“EL INVESTIGADOR”</b>.</p> | <p><b>NINETEEN. INTELLECTUAL PROPERTY:</b> In the event that <b>“THE SPONSOR”</b> is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry; all formats, reports, contents and information generated as a result of <b>“THE PROTOCOL”</b> shall be property of <b>“THE SPONSOR”</b> and therefore shall not grant any royalty to <b>“THE INSTITUTE”</b> or to <b>“THE RESEARCHER”</b>.</p> |
| <p>En el supuesto de que de <b>“EL PROTOCOLO”</b> se deriven invenciones o mejoras, <b>“EL PATROCINADOR”</b> tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que <b>“EL INSTITUTO”</b> le proporcionará toda información y/o documentación referente a <b>“EL PROTOCOLO”</b> que requiera para tal efecto.</p>  | <p><b>“THE INVESTIGATOR”</b> to the extent of its possibilities, will provide reasonable assistance for the realization of all those activities so that <b>“THE SPONSOR”</b> or its designee possesses and uses, according to the provisions of the applicable laws, all the inventions and/or discoveries made under the protection of this Agreement.</p>                                  |



CMAU

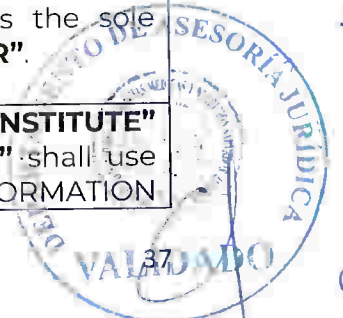
|  |   |
|--|---|
| <p><b>"EL INVESTIGADOR"</b> en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable para la realización de todas aquellas actividades para que <b>"EL PATROCINADOR"</b> o su designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los Inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este Convenio.</p>   | <p><b>"THE INVESTIGATOR"</b> to the extent of its possibilities, will provide reasonable assistance for the realization of all those activities so that <b>"THE SPONSOR"</b> or its designee possesses and uses, according to the provisions of the applicable laws, all the Inventions and/or discoveries made under the protection of this Agreement.</p>   |
| <p><b>"LAS PARTES"</b> 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.</p>   | <p><b>"THE PARTIES"</b> may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose.</p>   |
| <p><b>VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD:</b> <b>"LAS PARTES"</b> durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio de Concertación, acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de <b>"EL PROTOCOLO"</b> y del presente Convenio de Concertación, 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b>, 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 <b>"EL INSTITUTO"</b>.</p> | <p><b>TWENTY. CONFIDENTIALITY:</b> <b>"THE PARTIES"</b>, during the Research project and after the termination or expiration of the Collaboration Agreement, agree to maintain strict confidentiality regarding the activities and information provided to each other, derived from the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b> and this Collaboration Agreement, therefore such information cannot be shared, used, disclosed or otherwise made available to third parties and it shall only be disclosed to employees or collaborators who need to know it by virtue of their participation in <b>"THE PROTOCOL"</b>, unless this information is required by the appointing authority for such purposes or are classified as public according to the applicable regulation that applies to <b>"THE INSTITUTE"</b> regarding confidentiality and transparency. For clarity, the CONFIDENTIAL INFORMATION, as defined in section VI.16 is the sole property of <b>"THE SPONSOR"</b>.</p> |
| <p>Por su parte, <b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR"</b> utilizarán exclusivamente la información en</p>  | <p>On the other hand, <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall use the CONFIDENTIAL INFORMATION</p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



|   |   |
|---|---|
| <p>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.</p>   | <p>exclusively in accordance with the provisions of this Collaboration Agreement, considering such information to be an Industrial Secret pursuant to Articles 82 and 86 of the Industrial Property Act.</p>  |
| <p>La obligación de confidencialidad y de reserva para <b>"EL INSTITUTO"</b> 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.</p> | <p>The obligation of confidentiality and discretion for <b>"THE INSTITUTE"</b> will meet and will have an effect in terms of what is stipulated by the Federal Law on Transparency and Access to Public Governmental Information, General Law on Transparency and Access to Public Information, General Law on the Protection of Personal Data Held on Obligated Subjects, coming into effect from the signing of this Collaboration Agreement and ending when this information enters the public domain.</p> |
| <p>Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a <b>"EL INVESTIGADOR"</b> o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p>   | <p>All study information and study drugs provided to <b>"THE INVESTIGATOR"</b> or the results from carrying out the Study are CONFIDENTIAL INFORMATION and are the sole and exclusive property of <b>"THE SPONSOR"</b></p>  |
| <p><b>"EL INVESTIGADOR"</b> instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio.</p>   | <p><b>"THE INVESTIGATOR"</b> will instruct all persons to whom Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Collaboration Agreement.</p>  |
| <p>Durante el desarrollo de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, <b>"EL INVESTIGADOR"</b> y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a <b>"EL PATROCINADOR"</b>, 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,</p>  | <p>During the development of <b>"THE PROTOCOL"</b>, <b>"THE RESEARCHER"</b> and the work team participating in it, may provide personal data to <b>"THE SPONSOR"</b>, who are obliged to protect them within the scope of application of current legislation. Such personal data may include names, contact information, work experience and professional competencies, publications, resumes and</p>   |

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

SECRETARÍA DE ECONOMÍA  
VALIDADO  
38

|  |   |
|--|---|
| <p>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 <b>"EL PATROCINADOR"</b>, sus agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en 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. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación sólo para propósitos relacionados con el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.</p> | <p>educational background and information related to possible conflicts of interest and payments made to beneficiaries under this Agreement for the following purposes: (a) the conduct and of the RESEARCH PROJECT, (b) verification by governmental or regulatory agencies of <b>"THE SPONSOR"</b>, its agents and affiliates, (c) compliance with legal and regulatory requirements, (d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases serving a similar purpose, (e) storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials, and (f) compliance with applicable anti-corruption legislation. The names of research staff members may be processed on the research project contact database only for purposes related to the <b>RESEARCH PROJECT</b>.</p> |
| <p><b>VIGÉSIMA PRIMERA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:</b> Al concluir el Proyecto de Investigación o Protocolo de Investigación, <b>"EL PATROCINADOR"</b> proporcionará a <b>"EL INSTITUTO"</b> y a <b>"EL INVESTIGADOR"</b> la autorización para publicar los resultados de <b>"EL PROTOCOLO"</b> reconociendo el derecho de ambos.</p>  | <p><b>TWENTY FIRST. PUBLICATION OF THE RESULTS:</b> Upon the conclusion of the RESEARCH PROJECT or Protocol, <b>"THE SPONSOR"</b> shall give <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> authorization to publish the results of <b>"THE PROTOCOL"</b> recognizing the rights of both.</p>   |
| <p>Ni <b>"EL INSTITUTO"</b> ni <b>"EL INVESTIGADOR"</b> publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros hasta que se cumpla alguno de los siguientes supuestos: (a) <b>"EL PATROCINADOR"</b> publicará los resultados de todos los sitios que</p>   | <p>Neither <b>"THE INSTITUTE"</b> nor <b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall publish or present the Study results to third parties until one of the following occurs: (a) <b>"THE SPONSOR"</b> publishes the results of all sites participating in the Study, (b) <b>"THE INSTITUTE"</b></p>   |

*[Handwritten signature]*

*A*

*mm*

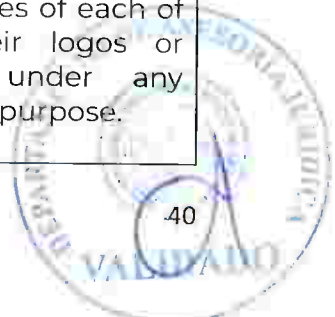
*39*



|  |   |
|--|---|
| <p>participan en el Estudio, <b>(b) "EL INSTITUTO"</b> recibirá notificación de <b>"EL PATROCINADOR"</b> de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o <b>(c) dieciocho (18) meses</b> después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.</p>  | <p>receives notification from <b>"THE SPONSOR"</b> that publication of the results of multiple sites is no longer planned, or (c) eighteen (18) months after the completion of the multicenter study at all sites.</p>  |
| <p>Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, <b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR"</b> deben proporcionar primero a <b>"EL PATROCINADOR"</b> una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos <b>treinta (30) días</b> antes de la entrega o presentación de dicha publicación. <b>"EL PATROCINADOR"</b> podrá solicitar y <b>"EL INSTITUTO"</b> e <b>"EL INVESTIGADOR"</b> deberán cumplir con dicha solicitud, <b>(a)</b> que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o <b>(b)</b> que la publicación o presentación se demore hasta por <b>(30) treinta días</b> adicionales para permitir que <b>"EL PATROCINADOR"</b> presente solicitudes de patente.</p> | <p>Before publishing or presenting any study result, whether from one site or several sites, <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> must first provide to <b>"THE SPONSOR"</b> a copy of any proposed publication or presentation (in any case "Publication") for at least thirty (30) days before the submission or presentation of said publication. <b>"THE SPONSOR"</b> may request and <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> must comply with said request, (a) for any Confidential Information be deleted or modified or (b) for the publication or presentation to be delayed for up to thirty (30) additional days to allow <b>"THE SPONSOR"</b> to submit patent requests.</p> |
| <p>Por lo que hace a los derechos morales de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, en todo momento se hará el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.</p>  | <p>In terms of the moral rights of <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, at all times those who have been involved in the publication must be recognized, in the terms of Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Act, applicable in Mexico.</p>   |
| <p><b>"LAS PARTES"</b> 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.</p>   | <p><b>"THE PARTIES"</b> cannot use the registered name or names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or for any purpose.</p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten initials]*

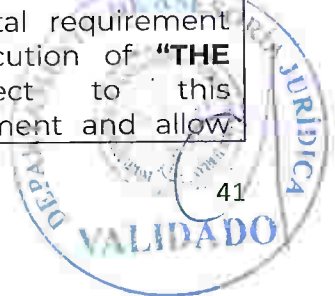


|  |  |
|--|--|
| <p><b>VIGÉSIMA SEGUNDA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD:</b> "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del proyecto o protocolo de investigación, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran 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.</p>                    | <p><b>TWENTY TWO. MONITORING, ASSURANCE AND AUDITING OF QUALITY ASSURANCE:</b> "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that under its responsibility, it will designate qualified staff, who will be responsible for the quality control and assurance of the RESEARCH PROJECT or Protocol; therefore, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall provide access to all information arising from "THE PROTOCOL", including all documents serving as the source of the information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.</p> |
| <p>"EL INSTITUTO", previa notificación, proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con "EL PROTOCOLO", cuando lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en materia de salud, siempre que "EL PATROCINADOR" y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el <b>PROYECTO DE INVESTIGACIÓN</b> objeto de este Convenio de Concertación, notifiquen a "EL INSTITUTO" con al menos <b>diez (10) días hábiles</b> de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.</p> | <p>"THE INSTITUTE", following notification, will provide reasonable access to the facilities and medical records directly related to "THE PROTOCOL", when required by any foreign health regulatory agency, as long as "THE SPONSOR" and their designees for an audit, monitoring or inspection related to the RESEARCH PROJECT subject to this Collaboration Agreement, notify "THE INSTITUTE" at least ten (10) working days in advance of the visit date, unless there are exceptional, duly justified circumstances.</p>                         |
| <p>"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 de</p>  | <p>"THE INVESTIGATOR", to the best of their ability, must notify "THE SPONSOR" within twenty-four (24) hours of any request for audit or national governmental requirement related to the execution of "THE PROTOCOL" subject to this Collaboration Agreement and allow</p>  |

*AS*

*Mullu*

*CAS*

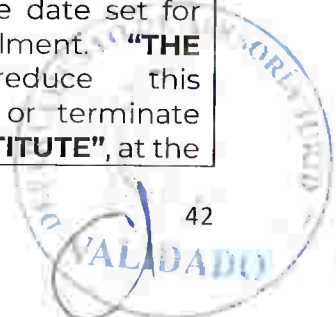


|   |  |
|---|--|
| <p>Concertación y permitir que <b>"EL PATROCINADOR"</b> asista a <b>"EL INSTITUTO"</b> a responder a cualquier solicitud.</p>   | <p><b>"THE SPONSOR"</b> to visit <b>"THE INSTITUTE"</b> in response to any request.</p>  |
| <p><b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por <b>"EL PATROCINADOR"</b> y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.</p>  | <p><b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b> shall be informed that their data may be reviewed at any time by the staff designated by <b>"THE SPONSOR"</b> and by the competent authorities, both national and international.</p>  |
| <p>El anonimato de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b> será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.</p>   | <p>The anonymity of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b> shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.</p>   |
| <p><b>VIGÉSIMA TERCERA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS:</b> <b>"LAS PARTES"</b> convienen que <b>"EL INVESTIGADOR"</b> deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que <b>"EL PATROCINADOR"</b> señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de <b>"EL PROTOCOLO"</b>. La información transcrita al formato de reporte de caso deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p> | <p><b>TWENTY-THREE. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA:</b> <b>"THE PARTIES"</b> agree that <b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall record and document in the medical record all information that is recorded in the case report form, except for information indicated by <b>"THE SPONSOR"</b> in writing and which is found in the documentation plan of <b>"THE PROTOCOL"</b>. The information transcribed on the case report form shall be sent to the data storage facility within the time periods specified by <b>"THE SPONSOR"</b>.</p> |
| <p><b>"EL INVESTIGADOR"</b> hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del Estudio acordada con <b>"EL PATROCINADOR"</b> (el "Máximo de inscritos") antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. <b>"EL PATROCINADOR"</b> podrá reducir este Máximo de inscritos o finalizar la</p>  | <p><b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall use its best efforts to register the maximum amount of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> of the Study agreed with <b>"THE SPONSOR"</b> (the "Enrollment Maximum") prior to the date set for completion of enrollment. <b>"THE SPONSOR"</b> may reduce this Enrollment Maximum or terminate enrollment at <b>"THE INSTITUTE"</b>, at the</p>  |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

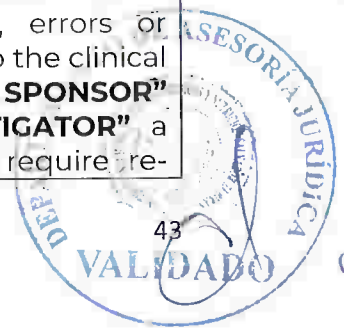


*[Handwritten text]*

|  |   |
|--|---|
| <p>inscripción en <b>"EL INSTITUTO"</b>, a criterio de <b>"EL PATROCINADOR"</b> y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio. <b>"EL INVESTIGADOR"</b> no inscribirá más <b>"PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del Estudio que los que especifique el Máximo de inscritos para <b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL PATROCINADOR"</b> no estará obligado a efectuar ningún pago por <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> que excedan el Máximo de inscritos de <b>"EL INSTITUTO"</b>. Si bien no están obligadas a hacerlo, <b>"LAS PARTES"</b> podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del <b>"EL INSTITUTO"</b> o <b>"EL INVESTIGADOR"</b>.</p> | <p>discretion of <b>"THE SPONSOR"</b> and at any time, for example when the overall enrollment goal in the Study is completed across all Study sites. <b>"THE INVESTIGATOR"</b> will not register any more <b>"PARTICIPATING PERSONS"</b> of the Study specified by the Enrollment Maximum for <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE SPONSOR"</b> shall not be required to make any contribution for <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> exceeding the Enrollment Maximum of <b>"THE INSTITUTE"</b>. Although they are not obliged to do so, <b>"THE PARTIES"</b> may agree in writing to amend the Date established for the completion of the enrollment or the Enrollment Maximum of <b>"THE INSTITUTE"</b> or <b>"THE INVESTIGATOR"</b>.</p> |
| <p>Si el Estudio incluye la recolección por parte de <b>"EL INSTITUTO"</b> de material de muestras biológicas del Estudio por parte de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del Estudio para uso de investigación, <b>"EL INSTITUTO"</b> 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 <b>"EL INSTITUTO"</b>.</p>  | <p>If the Study includes the collection by <b>"THE INSTITUTE"</b> of material from biological samples of the Study by <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> of the Study for use of research, <b>"THE INSTITUTE"</b> shall comply with all applicable laws, rules, regulations and codes of practice and guidelines relating to the collection, storage, use, shipment and disposition of human biological material in the conduct of the Study with respect to the human biological material of the Study held by <b>"THE INSTITUTE"</b>.</p>   |
| <p><b>VIGÉSIMA CUARTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS:</b> <b>"EL INSTITUTO"</b> conviene con <b>"EL PATROCINADOR"</b>, que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, <b>"EL PATROCINADOR"</b> enviará a <b>"EL</b></p>   | <p><b>TWENTY-FOUR. CORRECTION OF CLINICAL DATA:</b> <b>"THE INSTITUTE"</b> agrees with <b>"THE SPONSOR"</b> that in the event of omissions, errors or ambiguities with regard to the clinical information sent, <b>"THE SPONSOR"</b> shall send <b>"THE INVESTIGATOR"</b> a report of the data that require re-</p>   |

*A*

*mm*



*CMS*

|  |   |
|--|---|
| <p><b>INVESTIGADOR</b> un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. <b>"EL INVESTIGADOR"</b> atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p>  | <p>evaluation or correction. <b>"THE INVESTIGATOR"</b> shall attend to and respond to this report within the time periods specified by <b>THE SPONSOR</b>".</p>   |
| <p><b>VIGÉSIMA QUINTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR"</b> 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, así como a <b>"EL PROTOCOLO"</b>, 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 <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p> | <p><b>TWENTY-FIVE. REPORTING ADVERSE EVENTS: "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR"</b> must report events that, according to the Official Mexican Regulation NOM-220-SSA1-2016, Installation and operation of pharmacovigilance, Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as <b>"THE PROTOCOL"</b>, are considered as serious or non-serious adverse events, from baseline and during the execution of the RESEARCH PROJECT or Protocol, without authorization to such effect being required by <b>"THE SPONSOR"</b>.</p> |
| <p>El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24(veinticuatro) horas después de que <b>"EL INVESTIGADOR"</b> haya tenido conocimiento del evento.</p>   | <p>These adverse events shall be reported within no more than <b>(24) twenty-four</b> hours after <b>"THE INVESTIGATOR"</b> and/or <b>"THE INSTITUTE"</b> have become aware of the event.</p>   |
| <p><b>"EL INSTITUTO"</b>, hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> 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. <b>"EL INSTITUTO"</b> cuenta con instalaciones para internación de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del Estudio cuando así fuera necesario.</p>   | <p><b>"THE INSTITUTE"</b> shall make all reasonable efforts possible to provide medical care to <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> who require in the event of adverse events related to the Study, which must be available at any time it is required. <b>"THE INSTITUTE"</b> has the facilities for hospitalization of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> if this is required.</p>  |



CMS

|   |  |
|---|--|
| <p>Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que <b>"EL INSTITUTO"</b> brinde a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> del Estudio, serán asumidos por <b>"EL PATROCINADOR"</b>, quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a <b>"EL INSTITUTO"</b>, independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por <b>"EL INSTITUTO"</b>.</p>   | <p>The expenses arising from the medical care that <b>"THE INSTITUTE"</b> provides to <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> will be covered by <b>"THE SPONSOR"</b>, who must cover them under Level 7 of the Catalog of Recovery Quotas governing <b>"THE INSTITUTE"</b>, regardless of whether they have Medical Insurance, in light that care is being provided directly by <b>"THE INSTITUTE"</b>, in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>  |
| <p>En el caso que, por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser brindada por <b>"EL INSTITUTO"</b>, <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 <b>"EL PATROCINADOR"</b>.</p>  | <p>In the event of any other cause, fortuitous event or force majeure, medical care cannot be provided by <b>"THE INSTITUTE"</b>, <b>"THE SPONSOR"</b> undertakes to insure it to the research subjects with adverse effects related to the drug so that the medical institution of <b>"THE SPONSOR's"</b> choice provides such care, on the understanding that the expenses generated as a result will be covered by <b>"THE SPONSOR"</b>, but only for <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> injuries as specified in this Clause.</p>  |
| <p><b>VIGÉSIMA SEXTA. RESPONSABILIDAD LABORAL:</b> <b>"EL INVESTIGADOR"</b> conviene con <b>"EL PATROCINADOR"</b> que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de <b>"LAS PARTES"</b> de este Convenio de Concertación, son y serán los patrones de sus empleados que participen en <b>"EL PROTOCOLO"</b> y por lo tanto, cada una de <b>"LAS PARTES"</b> 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</p> | <p><b>TWENTY-SIX. EMPLOYER LIABILITY:</b> <b>"THE INVESTIGATOR"</b> agrees with <b>"THE SPONSOR"</b> that it is expressly understood, recognized and agreed that each of <b>"THE PARTIES"</b> to this Collaboration Agreement are and will be the employers of their employees participating in <b>"THE PROTOCOL"</b>; therefore each of <b>"THE PARTIES"</b>, independently, are and will be responsible in relation to their staff for paying the salaries, benefits, contributions, severance pay or other contributions and obligations payable to their respective employees as a result of their activities performed in accordance with this Collaboration Agreement.</p> |



*[Handwritten signature in blue ink]*

*[Handwritten signature in blue ink]*

*[Handwritten signature in blue ink]*

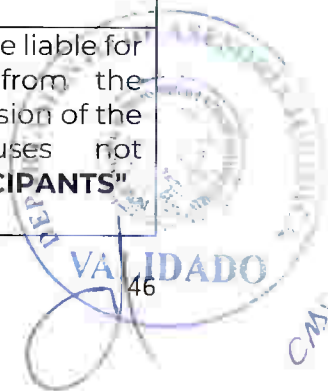
*[Handwritten initials 'CMS' in blue ink]*

|   |   |
|---|---|
| <p>empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.</p>   |   |
| <p><b>VIGÉSIMA SÉPTIMA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR"</b> se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a <b>"EL INSTITUTO"</b> y a <b>"EL INVESTIGADOR"</b> de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p> | <p><b>TWENTY- SEVEN. INDEMNIFICATION FOR LAWSUITS FILED DUE TO DAMAGES CAUSED BY THE MEDICINE AND/OR THE PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "THE SPONSOR "</b> undertakes to release <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> from all obligation and liability from any action and/or lawsuit and/or complaint that could be filed against them by any of <b>"THE PERSONS PARTICIPATING"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b>, provided that, the damage was directly caused by the drug and/or procedures proper to <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p> |
| <p><b>"EL PATROCINADOR"</b> también se obliga a responder si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el <b>"EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"</b> 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 <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>                                  | <p><b>"THE SPONSOR"</b> is also obliged to respond if the damage was caused as a consequence of the diagnostic procedures performed, as indicated in <b>"THE RESEARCH PROTOCOL"</b> and that the damage was caused by therapeutic or diagnostic measures legitimately required, as a consequence of an unexpected adverse effect caused by the drug under study; by comparative medication; by the combination of substances or by diagnostic procedures foreseen and agreed upon in <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>                                 |
| <p><b>"EL PATROCINADOR"</b> también responderá de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b>.</p>  | <p><b>"THE SPONSOR"</b> shall also be liable for those damages derived from the interruption or early suspension of the treatment due to causes not attributable to <b>"THE PARTICIPANTS"</b>.</p>  |

*AS*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



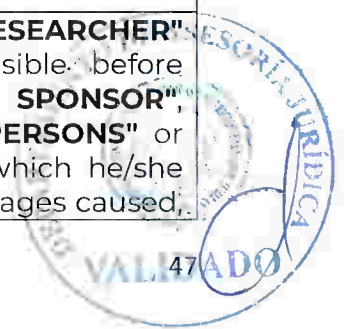
*CMJ*

|  |  |
|--|--|
| <p>En tal virtud, <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, que <b>"EL INSTITUTO"</b> tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.</p> | <p>In such virtue, <b>"THE SPONSOR"</b> is obliged to cover the legal fees; medical experts fees; expenses and others that may be caused in the defense of the actions and/or lawsuits and/or complaints that could be filed against any of <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b>, that <b>"THE INSTITUTE"</b> would have to cover as a consequence of such actions.</p> |
| <p>Ni <b>"EL PATROCINADOR"</b>, ni <b>"EL INSTITUTO"</b> serán responsables por los daños causados a <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:</p>   | <p>Neither <b>"THE SPONSOR"</b>, nor <b>"THE INSTITUTE"</b> will be responsible for the damages caused to <b>"THE PARTICIPANT PERSONS"</b> in an enunciative but not limited way, for the following assumptions:</p>   |
| <p>a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de <b>"EL INVESTIGADOR"</b> con <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> de <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>  | <p>a) For fraud, fault, negligence and/or medical malpractice of <b>"THE INVESTIGATOR"</b> with <b>"THE PERSONS PARTICIPATING"</b> of <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>   |
| <p>b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>.</p>   | <p>b) For the improper use of the drug in the research by <b>"THE INVESTIGATOR"</b>.</p>   |
| <p>c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en <b>"EL PROTOCOLO"</b> por parte de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>.</p>  | <p>c) For use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly required in <b>"THE PROTOCOL"</b> by <b>"THE INVESTIGATOR"</b>.</p>  |
| <p>d) Por violación a los lineamientos de <b>"EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN"</b> por parte de <b>"EL INVESTIGADOR"</b>.</p>   | <p>d) For violation of the guidelines of <b>"THE PROJECT PROTOCOL OR RESEARCH PROTOCOL"</b> by <b>"THE INVESTIGATOR"</b>.</p>  |
| <p>En estos casos, <b>"EL INVESTIGADOR"</b> será el responsable directo ante <b>"EL INSTITUTO"</b>, <b>"EL PATROCINADOR"</b>, <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> o cualquier <b>TERCERO</b>, por lo que será responsable de los daños y perjuicios</p>  | <p>In these cases, <b>"THE RESEARCHER"</b> will be directly responsible before <b>"THE INSTITUTE"</b>, <b>"THE SPONSOR"</b>, <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> or any <b>THIRD PARTY</b>, for which he/she will be liable for the damages caused,</p>   |

A

Mullu

CAS



*[Handwritten signature]*

|  |   |
|--|---|
| <p>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 <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en <b>"EL PROTOCOLO"</b>, que <b>"EL PATROCINADOR"</b> o <b>"EL INSTITUTO"</b> tuvieren que cubrir como consecuencia de dichas acciones.</p>   | <p>being obliged to cover the fees of lawyers; medical experts; indemnifications; expenses and others that may be caused in the defense of the actions and/or lawsuits and/or complaints that could be filed against any of <b>"THE PARTICIPANT PERSONS"</b> in <b>"THE PROTOCOL"</b>, that <b>"THE SPONSOR"</b> or <b>"THE INSTITUTE"</b> may have to cover as a consequence of said actions.</p>  |
| <p><b>VIGÉSIMA OCTAVA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES"</b> acuerdan, autorizan y facultan a <b>"EL INSTITUTO"</b> para que lleve un registro público de los datos del proyecto o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, los datos de los investigadores participantes y un resumen del proyecto o protocolo de investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p>  | <p><b>TWENTY- EIGHT: RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL REGISTRY: "THE PARTIES"</b> agree, authorize and empower <b>"THE INSTITUTE"</b> to keep public record of the data from the RESEARCH PROJECT or protocol, which will contain, among other information, the name of <b>"THE PROTOCOL"</b>, the information of participating investigators and a summary of the RESEARCH PROJECT or Protocol. This record will not include details related to methodology or results of <b>"THE PROTOCOL"</b>.</p>   |
| <p><b>VIGÉSIMA NOVENA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN: "LAS PARTES"</b> convienen que los términos y condiciones de este Convenio de Concertación y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre <b>"LAS PARTES"</b> y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre <b>"LAS PARTES"</b> con respecto a la materia del presente documento, y ningún <b>Convenio de Concertación o Acuerdo reciente o subsiguiente</b> podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para <b>"LAS PARTES"</b>, a menos que el mismo se realice por escrito y sea</p> | <p><b>TWENTY- NINE. INTEGRITY AND INTERPRETATION OF THE COLLABORATION AGREEMENT: "THE PARTIES"</b> agree that the terms and conditions of this Collaboration Agreement and its Annexes constitute the entire agreement between <b>"THE PARTIES"</b> and replaces all statements, declarations or agreements, prior or current, verbal or written, made between <b>"THE PARTIES"</b> with regard to the matter of this document, and no <b>Collaboration Agreement or Contract, recent or subsequent</b>, may modify or expand it, or be binding for <b>"THE PARTIES"</b>, unless it is in writing and is signed by the duly authorized representatives of <b>"THE PARTIES"</b>. <b>"THE PARTIES"</b> expressly agree that</p> |



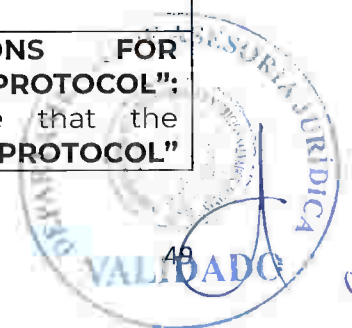


|   |   |
|---|---|
| <p>firmado por los representantes debidamente autorizados de <b>"LAS PARTES"</b>. Está expresamente acordado por <b>"LAS PARTES"</b> que este documento, y sus anexos <b>A, B, C, D,</b> y <b>E</b> constituye el único Convenio de Concertación entre <b>"LAS PARTES"</b> y que no existen otros Convenios de Concertación 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.</p>                        | <p>this document and its annexes <b>A, B, C, D,</b> and <b>E</b> constitute the only Collaboration Agreement between <b>"THE PARTIES"</b> and that there are no other Collaboration Agreements or Contracts between them, of any type, nature or description, express or implicit, verbal or of any other nature, that are not incorporated into this document.</p>   |
| <p><b>TRIGÉSIMA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN:</b> Ninguna de <b>"LAS PARTES"</b> podrá ceder el presente Convenio de Concertación, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.</p>  | <p><b>THIRTY. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE COLLABORATION AGREEMENT:</b> None of <b>"THE PARTIES"</b> may transfer this Collaboration Agreement, their rights or obligations, in part or in full, except in the event that it has obtained prior written consent from the other Parties.</p>  |
| <p><b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 Modificador que corresponda donde se establecerá el vínculo jurídico de <b>"EL PATROCINADOR"</b> con la filial que corresponda.</p> | <p><b>"THE SPONSOR"</b> reserves the right to assign to its Affiliates or to procure that they exercise some or all of the rights and obligations arising from this Collaboration Agreement, including the payment of any amounts that may accrue under it, subject to prior notification to the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS) and the formalization of the corresponding Amending Agreement which will establish the legal relationship of <b>"THE SPONSOR"</b> with the corresponding subsidiary.</p> |
| <p><b>TRIGÉSIMA PRIMERA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE "EL PROCOTOLO":</b> <b>"LAS PARTES"</b> acuerdan que el desarrollo de <b>"EL PROTOCOLO"</b></p>  | <p><b>THIRTY-ONE. REASONS FOR SUSPENSION OF "THE PROTOCOL":</b> <b>"THE PARTIES"</b> agree that the development of <b>"THE PROTOCOL"</b></p>  |

A

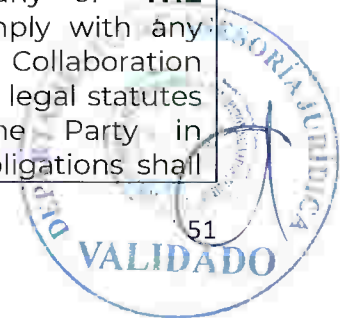
Null

CMAS



|  |  |
|--|--|
| <p>podrá ser suspendido por parte de <b>"EL INSTITUTO"</b> cuando:</p>   | <p>may be suspended by the <b>"THE INSTITUTE"</b> when:</p>  |
| <p>a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de <b>"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"</b> en quienes se realice la investigación.</p>   | <p>a) There is any risk or serious harm to the health of the <b>"THE PARTICIPATING PERSONS"</b> in whom the Research is carried out.</p>   |
| <p>b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de <b>"EL PROTOCOLO"</b> objeto de desarrollo.</p>   | <p>b) There is report of inefficacy or lack of benefit of <b>"THE PROTOCOL"</b> being carried out.</p>   |
| <p>c) Cuando <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 de Concertación.</p>     | <p>c) <b>"THE SPONSOR"</b> of the RESOURCES suspends their supply, and the provisions of Paragraph a) Section 1 of Clause Six of this Collaboration Agreement will be observed.</p>                            |
| <p>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 Tercera.</p> | <p>d) Fortuitous events or force majeure preventing the performance of the object of this Collaboration Agreement in its obligations, for which purpose the provisions of Clause Thirty-three shall apply.</p> |
| <p><b>TRIGÉSIMA SEGUNDA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES"</b> convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio en los siguientes supuestos:</p>  | <p><b>THIRTY-TWO. GROUNDS FOR TERMINATION: "THE PARTIES"</b> agree that this Collaboration Agreement may be terminated in the following circumstances:</p>   |
| <p>a) Cuando <b>"EL PATROCINADOR"</b> 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 de Concertación.</p>     | <p>a) When <b>"THE SPONSOR"</b> of the RESOURCES suspends their supply, and the provisions of Paragraph a) Section 1 of Clause Six of this Collaboration Agreement will be observed.</p>                       |
| <p>b) Por <b>"EL PATROCINADOR"</b> en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se</p>   | <p>b) By <b>"THE SPONSOR"</b> at any time, provided that the COFEPRIS is formally notified of the reasons for the early</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>expongan los motivos de terminación anticipada de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.</p>   | <p>termination of <b>"THE PROTOCOL"</b>, if it has requested authorization for its execution from that authority.</p>  |
| <p>c) Que <b>"LAS PARTES"</b> lo acuerden por escrito.</p>  | <p>c) If <b>"THE PARTIES"</b> agree to terminate it in writing;</p>  |
| <p>d) Que el plazo llegue a su término y <b>"LAS PARTES"</b> no renueven el presente Convenio por escrito de su vencimiento.</p>  | <p>d) If the term expires and <b>"THE PARTIES"</b> do not renew this Collaboration Agreement in writing prior to its expiration;</p>   |
| <p>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, <b>"LAS PARTES"</b> podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.</p> | <p>e) Due to any unforeseeable circumstances or force majeure which prevents the execution of the objective of this Collaboration Agreement for a period of more than six (6) months, in which case, <b>"THE PARTIES"</b> may stipulate whether to extend the Term of the Collaboration Agreement, once the unforeseeable circumstances or force majeure have ended;</p> |
| <p>f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p>  | <p>f) If the objective of the Collaboration Agreement is met prior to the expiration of the Term of this document;</p>   |
| <p>g) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p>  | <p>g) If the budget under this Collaboration Agreement is spent before the expiration of the Term of this document;</p>  |
| <p>En el supuesto de que alguna de <b>"LAS PARTES"</b> incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio de Concertación o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido</p>  | <p>In the event that any of <b>"THE PARTIES"</b> fails to comply with any obligations under this Collaboration Agreement or with the legal statutes that may apply, the Party in compliance with its obligations shall</p>   |



Muller

SM

*[Handwritten signature]*

|  |   |
|--|---|
| <p>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.</p>  | <p>notify the party in breach of its obligations in writing to fix the omission within a period of no more than six (6) working days after being notified, stating the facts and considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the failure.</p>  |
| <p>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 de Concertación sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.</p>   | <p>If the party in breach of its obligations does not clarify, rectify or fix the omissions within the indicated period, then the other party may demand specific performance or terminate this Collaboration Agreement without a court order by simply notifying it in writing.</p>  |
| <p>En cualquiera de los supuestos anteriores, <b>"EL PATROCINADOR"</b> se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.</p>  | <p>In any of the above cases, <b>"THE SPONSOR"</b> is obliged to cover the outstanding costs and already disbursed by <b>"THE INSTITUTE"</b> up to the date of termination, according to the amount stipulated in the Collaboration Agreement.</p>  |
| <p>Asimismo, <b>"EL PATROCINADOR"</b> se compromete a reembolsar a <b>"EL INSTITUTO"</b> los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de <b>"EL PROTOCOLO"</b>, etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente convenio.</p> | <p>Furthermore, <b>"THE SPONSOR"</b> agrees to reimburse <b>"THE INSTITUTE"</b> for any expenses that are not recoverable, i.e., expenditure for the purchase of goods, hiring of staff, incurred for the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b>, etc., provided they are reasonable, can be proven and are directly related to this Collaboration Agreement.</p> |
| <p><b>TRIGÉSIMA TERCERA. CASO FORTUITO O FUERZA MAYOR. "LAS PARTES"</b> 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,</p>   | <p><b>THIRTY-THREE. FORTUITOUS EVENTS OR FORCE MAJEURE. "THE PARTIES"</b> shall not be liable for total or partial breach of the obligations agreed in this Collaboration Agreement arising from causes of force majeure or fortuitous events, this</p>   |

|  |  |
|--|--|
| <p>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 aún previendo no puede evitarse. En este sentido, ninguna de <b>"LAS PARTES"</b> tendrá responsabilidad civil por daños y perjuicios que pudieran causarse a la contraparte con motivo del incumplimiento del presente Convenio.</p>   | <p>being understood as any present or future event, whether a phenomenon of nature or that is beyond the control of people, that cannot be foreseen or that even foreseeable cannot be avoided. In this regard, none of <b>"THE PARTIES"</b> will have any civil liability for damages that could be caused to the counterparty as a result of a breach of this Collaboration Agreement.</p>   |
| <p>Una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan <b>"LAS PARTES"</b> acorde a la situación actual en el momento que se reanuden.</p>   | <p>Subject to the provision specified in Clause Thirty-One, once these events have been successfully overcome, fulfilment of the agreed obligations will resume, preferably in the agreed scopes, where applicable those agreed by <b>"THE PARTIES"</b> according to the current situation at the time they are resumed.</p>   |
| <p><b>TRIGÉSIMA CUARTA. COHECHO Y CORRUPCIÓN. "EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR"</b> ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción, y demás disposiciones legales aplicables.</p>  | <p><b>THIRTY-FOUR. BRIBERY AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> will ensure that their actions abide by the provisions set forth in the National Anti-Corruption Law and other applicable provisions.</p>   |
| <p><b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR"</b> 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 <b>"EL PATROCINADOR"</b>, o a <b>"EL INSTITUTO"</b> 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.</p> | <p><b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b> declare that they will not offer nor pay, nor authorize an offer or payment of money or any other item of value to any public or private entity, with the knowledge or intention to unduly influence an official act or decision that helps <b>"THE SPONSOR"</b>, or <b>"THE INSTITUTE"</b> or any Investigator in obtaining an undue advantage, inappropriate retention of business or business management to any public or private person or entity related to this purpose.</p> |

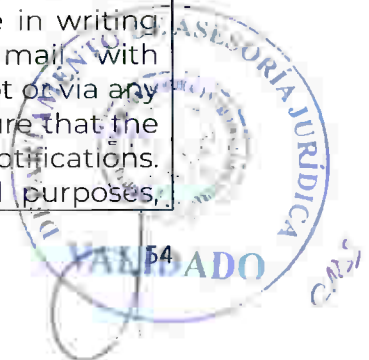


AA

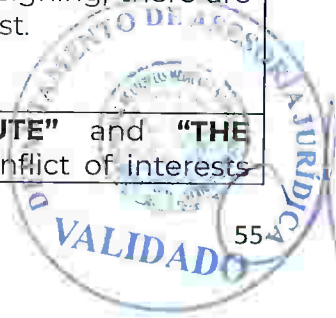
mmmm

STAS

|  |   |
|--|---|
| <p><b>“EL INSTITUTO”</b> y <b>“EL INVESTIGADOR”</b> 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.</p>   | <p><b>“THE INSTITUTE”</b> and <b>“THE INVESTIGATOR”</b> declare that they should do all possible to ensure that their staff do not conduct themselves in any manner prohibited by applicable anti-corruption laws, including bribery, corruption, compensation or any other corrupt business practice.</p>  |
| <p><b>TRIGÉSIMA QUINTA. ANEXOS:</b> Forman parte del Convenio los siguientes anexos:</p>   | <p><b>THIRTY-FIVE. ANNEXES:</b> The following annexes are part of this Collaboration Agreement:</p>   |
| <p><b>Anexo A:</b> Dictámenes favorables por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria;</p>  | <p><b>Annex A:</b> Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee;</p>  |
| <p><b>Anexo B:</b> Protocolo de Investigación.</p>   | <p><b>Annex B:</b> Research Protocol.</p>   |
| <p><b>Anexo C:</b> Uso de los recursos.</p>  | <p><b>Annex C:</b> Use of RESOURCES.</p>  |
| <p><b>Anexo D:</b> Autorización de los Comités Pertinentes.</p>  | <p><b>Annex D:</b> Authorization from the Relevant Committees.</p>  |
| <p><b>Anexo E:</b> Consentimiento Informado.</p>   | <p><b>Annex E:</b> Informed Consent Form.</p>   |
| <p><b>TRIGÉSIMA SEXTA. MODIFICACIONES AL CONTRATO.</b> <b>“LAS PARTES”</b>, acuerdan que cualquier modificación al presente Convenio de Concertación, deberá hacerse por escrito, previo acuerdo de las partes y surtirá efectos a partir de su fecha de firma, y formará parte del presente convenio.</p>   | <p><b>THIRTEENTH TO THE AGREEMENT: “THE PARTIES”</b> agree that any modification to this Agreement shall be made in writing, prior agreement of the parties, and shall be effective as of the date of signature, and shall become part of this agreement.</p>   |
| <p><b>TRIGÉSIMA SÉPTIMA. DOMICILIOS:</b> Todos los avisos y notificaciones que <b>“LAS PARTES”</b> deben darse en relación con el presente Convenio de Concertación, 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</p> | <p><b>THIRTY-SEVEN. ADDRESSES:</b> All notices and disclosures that <b>“THE PARTIES”</b> must send one another in relation to this Collaboration Agreement shall be made in writing and sent by certified mail with acknowledgment of receipt or via any other means that will ensure that the addressee receives such notifications. For the above-mentioned purposes,</p> |



|  |  |
|--|--|
| <p>anteriores, <b>"LAS PARTES"</b> señalan como sus domicilios los siguientes:</p>   | <p><b>"THE PARTIES"</b> indicate the following addresses:</p>  |
| <p>El Patrocinador: Avenida Insurgentes Sur<br/>Número 1602<br/>Piso 5, Colonia Crédito Constructor, Ciudad de México, C.P. 03940<br/>Alcaldía Benito Juárez, CDMX.</p> <p>El Instituto: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.</p> <p>El Investigador: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.</p> | <p>The Sponsor: Avenida Insurgentes Sur<br/>Número 1602<br/>Piso 5, Colonia Crédito Constructor, Ciudad de México, C.P. 03940<br/>Alcaldía Benito Juárez, CDMX.</p> <p>The Institute: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, México City.</p> <p>The Investigator: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, Mexico City.</p> |
| <p><b>TRIGÉSIMA OCTAVA. CONFLICTO DE INTERESES.</b> <b>"LAS PARTES"</b> manifiestan que, a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.</p>   | <p><b>THIRTY- EIGHT. CONFLICTS OF INTEREST.</b> <b>"THE PARTIES"</b> declare that on the date of signing, there are no conflicts of interest.</p>  |
| <p>Para <b>"EL INSTITUTO"</b> y <b>"EL INVESTIGADOR"</b>, conflicto de</p>   | <p>For <b>"THE INSTITUTE"</b> and <b>"THE INVESTIGATOR"</b>, conflict of interests</p>   |

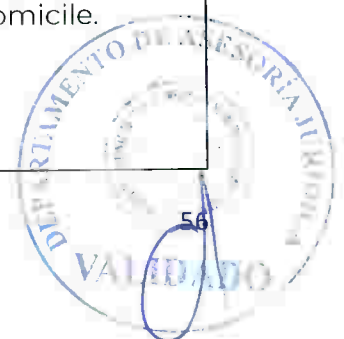


*A*

*Mullu*

*55*

|   |  |
|---|--|
| <p>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 <b>"EL PROTOCOLO"</b> en razón de intereses personales, familiares o de negocios.</p>  | <p>is understood as the possible impact on the impartial execution and objective of the functions of the Public Servants, in this case, the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b> due to personal, family or business interests.</p>  |
| <p>Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, <b>"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"</b> y los investigadores colaboradores, al formar parte de <b>"EL INSTITUTO"</b> y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con <b>"EL PATROCINADOR"</b> para el desarrollo de <b>"EL PROTOCOLO"</b> y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a <b>"EL INSTITUTO"</b> y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.</p> | <p>In accordance with what is stipulated in Article 37 of the General Administrative Responsibilities Act, <b>"THE INVESTIGATOR"</b> and the sub-investigators, being part of <b>"THE INSTITUTE"</b> and conducting scientific research, based on this Collaboration Agreement conduct activities linked to <b>"THE SPONSOR"</b> for the execution of <b>"THE PROTOCOL"</b> and therefore shall receive the benefits planned by the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties to Finance Research Project Research Projects of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, always abiding by the regulatory provisions governing <b>"THE INSTITUTE"</b> and without these benefits being considered as such for the effects of Article 52 of the cited Law.</p> |
| <p><b>TRIGÉSIMA NOVENA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA:</b> Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, <b>"LAS PARTES"</b> se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de México, por lo tanto, renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.</p>   | <p><b>THIRTY-NINE. JURISDICTION AND AUTHORITY:</b> For the interpretation and completion of this Collaboration Agreement, and for all matters not expressly provided herein, <b>"THE PARTIES"</b> submit to the jurisdiction of the Federal Courts of Mexico City, thereby waiving the jurisdiction which may otherwise correspond due to their current or future domicile.</p>  |



C-745



|  |   |
|--|---|
|  |   |
| Leído que fue el presente instrumento y enteradas <b>"LAS PARTES"</b> que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México el día <b>1 de julio</b> del <b>2024</b> . | Having read this document and having been informed of its scope and contents, <b>"THE PARTIES"</b> involved herein sign and ratify it in four counterparts in Mexico City on <b>July 1 2024</b> . |

**POR EL PATROCINADOR / BY THE SPONSOR**



**C. INGRID OSTHOFF RUEDA**  
**APODERADA LEGAL / LEGAL REPRESENTATIVE**

**POR EL INSTITUTO / BY THE INSTITUTE**



**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**  
**DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR**

**ASISTE / ASSISTED BY**



**DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN/  
RESPONSIBLE FOR THE ATTENTION AND DISPATCH OF THE AFFAIRS OF THE  
RESEARCH DEPARTMENT.**




---

**DR. ÁLVARO AGUAYO GONZÁLEZ**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA / HEAD OF  
DERMATOLOGY DEPARTMENT**



**DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**  
**INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN /**  
**PRINCIPAL INVESTIGATOR OF THE RESEARCH PROJECT HEAD OF THE**  
**DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND ONCOLOGY**

|   |
|---|
| <b>REVISIÓN JURÍDICA</b><br><b>LEGAL REVIEW</b>   |
| <br><b>LCDA. ADELINA</b><br><b>MARTÍNEZ TORRES</b><br><b>JEFA DEL</b><br><b>DEPARTAMENTO DE</b><br><b>ASESORÍA JURÍDICA</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, CELGENE CORPORATION Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. / THE SIGNATURES THAT PRECEDE THIS DOCUMENT CORRESPOND TO THE COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT, OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE HEALTH FIELD ENTERED INTO ON ONE SIDE CELGENE CORPORATION AND ON THE OTHER BY THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.



DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA  
58  
C-145

**9.4.15 Evaluaciones de laboratorio clínico de seguridad**

- Los investigadores deben documentar su revisión de cada informe de seguridad del laboratorio.

Un laboratorio central/local realizará los análisis y proporcionará rangos de referencia para estas pruebas.

Los resultados de los análisis de laboratorio clínico realizados el Día -1 deben estar disponibles antes de la dosificación.

**Tabla 9.4.15-1: Evaluaciones de laboratorio clínico**

|   |  |
|---|--|
| <b>Hematología</b>  |  |
| Hemoglobina   |  |
| Hematocrito   |  |
| Plaquetas   |  |
| Recuento de RBC   |  |
| MCV   |  |
| MCH   |  |
| MCHC  |  |
| RDW   |  |
| RPI   |  |
| Recuento de WBC (corregido por el recuento de eritroblastos) con diferencial [incluyendo mieloblastos]  |  |
| <b>ANC</b>  |  |
| Recuento absoluto de linfocitos   |  |
| Valores absolutos de reticulocitos  |  |
| Eritroblastos circulantes (RBC nucleados)   |  |
| <b>Química</b>  |  |
| Aspartato aminotransferasa  | Proteína total                                 |
| Alanina aminotransferasa  | Albúmina                                       |
| Bilirrubina total   | Sodio  |
| Bilirrubina directa/indirecta   | Potasio  |
| Fosfatasa alcalina  | Cloruro  |
| Lactato deshidrogenasa  | Calcio   |
| Creatinina  | Fósforo  |
| Nitrógeno ureico en sangre o urea sérica  | Magnesio                                       |
| Ácido úrico   | Creatina quinasa                               |
| Glucosa en ayunas   | Depuración de creatinina: solo en la Selección |
|   | Ferritina sérica                               |
| <b>Análisis de orina</b>  |  |
| Proteína  |  |
| Glucosa   |  |
| Sangre  |  |
| Esterasa leucocitaria   |  |
| Gravedad específica   |  |
| pH  |  |
| Relación albúmina/creatinina  |  |
| <b>Otros análisis</b>   |  |
| Suero para anticuerpos contra la hepatitis C, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos contra el VIH-1 y -2 (solo en la Selección) |  |
| Prueba de embarazo (solo WOCBP: selección, predosis, alta)  |  |



#### 9.4.13 **Análisis de orina**

El análisis de orina será realizado por el laboratorio central cada 12 semanas hasta la Semana 96 e incluye análisis macroscópico, microscópico y cuantitativo de la orina (es decir, albúmina, proteína, creatinina, relación albúmina/creatinina). Se pueden realizar evaluaciones más frecuentes a consideración del investigador. Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio central del estudio. Durante la Fase de Extensión, el análisis de orina será evaluado según sea necesario a consideración del investigador y se realizará localmente conforme al estándar de atención.

Ver la Sección 2 para obtener el programa de recolección de muestras para análisis de orina durante el estudio.

#### 9.4.14 **Pruebas de embarazo y asesoramiento**

Para la definición de mujer en edad fértil (WOCBP), Ver la Sección 9.2.5 y el Apéndice 4. Los detalles de los requisitos de anticoncepción se incluyen en la Sección 6.1 (Criterios de Inclusión). El investigador evaluará a la participante mujer en cuanto a su estado de WOCBP de acuerdo con esta definición. La justificación de la designación debe registrarse en el eCRF y en el documento fuente.

Se debe obtener una prueba de embarazo en suero supervisada médicamente (es decir, una prueba de gonadotropina coriónica humana beta [ $\beta$ -hCG] en suero con una sensibilidad mínima de 25 mIU/ml [realizada en el laboratorio central o localmente]) y verificar que sea negativa para la WOCBP en la Selección. No se requieren pruebas de embarazo para participantes que no sean WOCBP.

Se realizarán pruebas de embarazo adicionales en orina (o suero), para confirmar resultados negativos y evaluar la elegibilidad de la participante, dentro de las 72 horas previas a la administración de la primera dosis del IP (Dosis 1 Día 1), a menos que la prueba de embarazo en suero de la selección ya se haya realizado y se haya verificado que era negativa durante este período de tiempo.

Durante el Período de Tratamiento y en la Fase de Extensión, debe confirmarse una prueba de embarazo negativa (local) en las 24 horas previas a la administración del IP para ambos brazos de tratamiento. Después del EOT, durante el Período de Seguimiento Postratamiento, se realizarán pruebas de embarazo en orina o suero 12 semanas ( $\pm$  7 días) después de la fecha de la última dosis del IP en el caso de WOCBP (se pueden realizar localmente).

Para los hombres y las WOCBP, el asesoramiento sobre las precauciones del embarazo y los riesgos potenciales de exposición fetal debe realizarse antes de cada administración del IP o mensualmente (por ejemplo, en caso de retrasos en la dosis).

Remítase a la Tabla 2-1, Tabla 2-2 y Tabla 2-3 para obtener el programa de pruebas de embarazo y asesoramiento durante el estudio.



Ver la Sección 2 para obtener el programa de evaluaciones de hematología durante el estudio.

#### 9.4.10 *Química sérica*

La química sérica (es decir, sodio, potasio, calcio, fósforo, creatinina, depuración de creatinina y/o eGFR, glucosa, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa/indirecta, AST/SGOT o ALT/SGPT, lactato deshidrogenasa) estará a cargo del laboratorio central cada 12 semanas hasta la Semana 96. Se pueden realizar evaluaciones más frecuentes a consideración del investigador. Durante la Fase de Extensión, la química sérica se evaluará cada 12 semanas en los laboratorios locales hasta el EOT. Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

Los laboratorios locales están permitidos en casos en los que se necesitan resultados a tiempo (por ejemplo, por eventos adversos). En estas circunstancias, aún se debe recolectar una muestra dividida y enviarla al laboratorio central para su análisis.

Ver la Sección 2 para obtener el programa de evaluaciones de química sérica durante el estudio.

#### 9.4.11 *Nivel de EPO en suero*

Las muestras de EPO en suero serán recolectadas cada 12 semanas y serán analizadas por el laboratorio central hasta la Semana 96. Durante la Fase de Extensión, el nivel de EPO en suero será evaluado cada 12 semanas por los laboratorios locales hasta el EOT. El nivel de EPO en suero no debe recolectarse 1 semana después de cualquier transfusión de RBC debido a una posible reducción del nivel sérico relacionado con el nivel de hemoglobina alcanzado después de la última transfusión. Las muestras de EPO en suero deben recolectarse el mismo día que una transfusión de RBC planificada, antes de la transfusión, o 7 días después de cualquier transfusión de RBC debido a una posible reducción del nivel sérico relacionado con el nivel de hemoglobina alcanzado después de la última transfusión. Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

Ver la Sección 2 para obtener el programa de pruebas del nivel de EPO en suero durante el estudio.

#### 9.4.12 *Ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro*

El análisis de la ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro (es decir, hierro sérico total, porcentaje de saturación de hierro, capacidad de unión de hierro total, capacidad de unión de hierro insaturado) será analizado por el laboratorio central. Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

Ver la Sección 2 para obtener el programa de pruebas de ferritina sérica durante el estudio.



CAAS

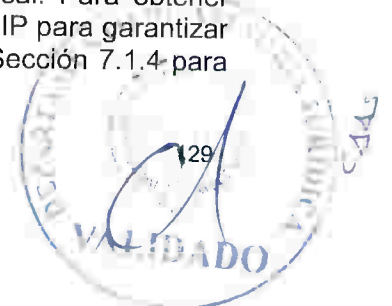
#### 9.4.9 Hematología

La evaluación hematológica incluye el recuento de RBC, hemograma completo, recuento de WBC (corregido por recuento de eritroblastos) con diferencial [incluidos mieloblastos], hemoglobina, hematocrito (Hct), glóbulos rojos nucleados, reticulocitos, recuento de plaquetas, volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) y ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW), recuento absoluto de neutrófilos (ANC), recuento absoluto de linfocitos, plaquetas (todos los parámetros anteriores evaluados por el laboratorio central y local), valores absolutos de reticulocitos y eritroblastos circulantes (RBC nucleados) (por el laboratorio local). Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

En los días de dosificación, los niveles de hemoglobina y el recuento de WBC con diferencial (incluyendo mieloblastos), plaquetas, blastos periféricos, etc. (corregidos por recuento de eritroblastos) deben medirse local y centralmente antes de la dosis para garantizar que se cumplan los criterios de administración del fármaco y que se sigan las reglas de modificación de dosis como se describe en la Sección 7.4.1. Los laboratorios local y central deben medir la Hb cada 3 semanas hasta la Semana 96, independientemente del retraso de dosis. Los laboratorios locales están permitidos en casos en los que se necesitan resultados a tiempo (por ejemplo, evaluaciones de Hb previas a la dosis, decisiones de dosificación del tratamiento del estudio, evaluaciones de hematología entre visitas a la clínica, eventos adversos, etc.). En estas circunstancias, aún se debe recolectar una muestra dividida y enviarla al laboratorio central para su análisis. Cuando existan discrepancias, los resultados del laboratorio central se utilizarán para determinar las evaluaciones de la respuesta (Sección 9.1).

La hemoglobina de todos los pacientes se controlará semanalmente antes de la dosificación durante las primeras 4 semanas (S4D1), y luego una vez cada 3 semanas hasta la Semana 96 (S7D1, S10D1, S13D1, S16D1, etc.), a menos que se indique clínicamente realizar controles más frecuentes. Durante cada una de estas visitas, también se debe recolectar una muestra dividida para el análisis del laboratorio local para garantizar que se sigan las reglas de modificación de dosis y se envíe una segunda muestra al laboratorio central para su análisis. Téngase en cuenta que, para los participantes del brazo de epoetina alfa, en los días de visita entre las visitas cada 3 semanas (es decir, S5D1, S6D1, S8D1, S9D1, S11D1, S12D1, etc.) se pueden controlar los valores locales de Hb previos a la dosificación si el estándar de atención o a consideración del investigador cuando la dosificación ocurre en el centro. Los días de dosificación domiciliaria, no se requiere valoración de Hb. Durante la Fase de Extensión, los laboratorios locales evaluarán la hematología (conforme a los estándares locales) de todos los participantes cada 3 semanas hasta el EOT. No se requiere el análisis de la muestra por parte del laboratorio central después de la Semana 96.

En caso de que un participante requiera transfusiones de RBC durante la Selección, durante el Tratamiento o en la Fase de Extensión, la muestra de hematología debe tomarse antes de la administración de la transfusión de glóbulos rojos o  $\geq 21$  días después de la transfusión de glóbulos rojos para minimizar el riesgo de confundir el puntaje IPSS-R basal. Para obtener detalles sobre la evaluación de los niveles de Hb antes de la dosificación del IP para garantizar que se sigan las reglas de modificación de dosis, Ver la Sección 7.1.3 y la Sección 7.1.4 para luspatercept y epoetina alfa, respectivamente.



arterial diastólica es  $\geq 90$  mmHg, la BP debe repetirse y verificarse con otra lectura de la BP obtenida aproximadamente 10 minutos después de la lectura inicial.

Únicamente para la selección, la presión arterial en posición sentada se obtendrá y documentará como la media de 2 lecturas obtenidas con aproximadamente 10 minutos de diferencia, con el participante sentado durante aproximadamente 10 minutos antes de la lectura inicial. Para obtener más detalles y excepciones, Ver la Sección 7.1.3 y la Sección 7.1.4 para el tratamiento con luspatercept y epoetina alfa, respectivamente. Durante la Fase de Extensión, para los participantes con epoetina alfa, los signos vitales y el peso se registran cada 12 semanas hasta el EOT. Para los participantes con luspatercept, los signos vitales y el peso se evalúan cada 3 semanas antes de cada administración del IP hasta el EOT.

Ver la Sección 2, Cronograma de Actividades, para obtener el programa de evaluaciones durante el estudio.

#### 9.4.4 *Electrocardiogramas*

Se realiza un electrocardiograma de 12 derivaciones localmente en el centro de estudio en la selección. Los siguientes parámetros del ECG se registrarán en los respectivos eCRF: por ejemplo, HR, intervalo PR, duración QRS y QT. El investigador revisará los resultados y los evaluará como normales, anormales-no clínicamente significativos, o anormales-clínicamente significativos, e informará los hallazgos anormales en el eCRF correspondiente. Si el ECG es anormal, el investigador debe consultar a un cardiólogo si lo considera apropiado.

#### 9.4.5 *Historia clínica*

Todas las condiciones médicas relevantes (incluidos los antecedentes quirúrgicos recientes) diagnosticadas u ocurridas antes de la selección deben incluirse y registrarse en el eCRF en la selección. Esto puede incluir información relevante relacionada con el diagnóstico original de MDS (por ejemplo, fecha del diagnóstico original, clasificación de la OMS en el momento del diagnóstico original, tratamientos previos administrados) y/u otras neoplasias malignas pasadas.

#### 9.4.6 *Demografía*

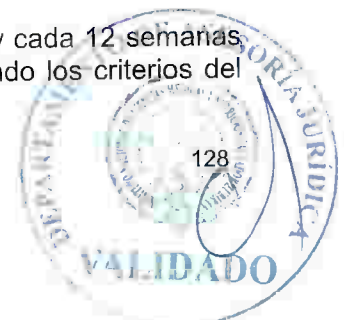
La fecha de nacimiento, el sexo, la raza y el origen étnico del participante se registrarán en el eCRF apropiado, según lo permitan las regulaciones locales.

#### 9.4.7 *Evaluación del estado de VIH / hepatitis B / hepatitis C*

Si se conocen, las pruebas locales que confirman el estado de VIH, hepatitis B y hepatitis C no deben haberse realizado más de 5 semanas antes de la fecha de firma del ICF. Si se realizaron más allá de esta ventana o si la información no está disponible en la historia clínica, se requieren pruebas locales adicionales.

#### 9.4.8 *Estado función según el Eastern Cooperative Oncology Group*

El estado funcional será evaluado por el investigador durante la Selección y cada 12 semanas durante el Periodo de Tratamiento como se indica en la Sección 2, utilizando los criterios del ECOG proporcionados en el Apéndice 8.



Epoetina alfa: El margen terapéutico de la epoetina alfa es muy amplio. La sobredosis de epoetina alfa puede producir efectos que son extensiones de los efectos farmacológicos de la hormona. Se puede realizar una flebotomía si se presentan niveles de hemoglobina excesivamente altos. Se debe proporcionar atención de apoyo adicional según sea necesario.

## 9.4 Seguridad

Los puntos temporales planificados para todas las evaluaciones de seguridad se enumeran en la Sección 2: Cronograma de Actividades.

### 9.4.1 Consentimiento informado / consentimiento electrónico

Para los pacientes que pueden participar de forma remota, el consentimiento / re consentimiento informado se puede obtener de forma remota mediante un formulario de consentimiento electrónico, donde lo permitan las leyes y regulaciones locales aplicables. La información del consentimiento informado se comparte con los potenciales participantes dentro de un sistema seguro que permite la inclusión de información interactiva por niveles. La plataforma está diseñada para mejorar la comprensión de los participantes y facilitar una discusión del consentimiento mejor informada. Esta discusión del consentimiento se llevará a cabo dentro de una visita en el centro en un entorno cara a cara, o de forma remota a través de una plataforma o teleconsulta que permita la comunicación virtual entre el participante y el personal del centro a través de una conexión de video. El consentimiento para participar en el estudio clínico, si esta es la decisión del participante, se captura luego en la plataforma eConsent a través de firmas electrónicas tanto del participante como del personal del centro, así como de cualquier otro testigo o cuidador necesario. Se debe obtener el consentimiento para las recolecciones de muestras opcionales antes de recolectar muestras opcionales, pero se pueden recolectar en una visita posterior si es necesario. También se puede obtener un consentimiento por separado para futuras investigaciones opcionales en una visita posterior si es necesario, ya que el protocolo incluye solo muestras residuales.

### 9.4.2 Exámenes físicos

La información sobre el examen físico debe estar presente en la documentación fuente del participante. Los hallazgos significativos deben informarse como AE en el eCRF respectivo. El examen físico se realizará cada 12 semanas hasta EOT. Ver la Sección 2: Cronograma de Actividades.

### 9.4.3 Signos vitales

Se verificarán los signos vitales y el peso de todos los participantes antes de la administración de la dosis, semanalmente hasta la S4D1 y luego una vez cada 3 semanas hasta la Semana 96. Después de la S4D1, en los días entre visitas del estudio de 3 semanas (S5D1, S6D1, S8D1, S9D1, S11D1, S12D1, etc.), si la administración de epoetina alfa se realiza en el centro, los signos vitales y el peso se pueden controlar como estándar de atención de los participantes con epoetina alfa. Si la administración de epoetina alfa se realiza fuera del centro (es decir, en casa, si está de acuerdo con la práctica local), no es necesario controlar los signos vitales y el peso. Los signos vitales incluyen talla (medida solo en la selección), peso, presión arterial en posición sentada, temperatura, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca (HR). Si la presión arterial está fuera del rango normal por edad y/o si la presión arterial sistólica es de > 140 mmHg y/o la presión





### 9.2.9.3 Masas de hematopoyesis extramedulares

La aparición de masas de hematopoyesis extramedulares (EMH) se monitoreará como un evento de interés y debe incluirse como parte de la evaluación de AE a lo largo del estudio. Los investigadores deben informar la aparición de masas EMH como SAE dentro de las 24 horas, independientemente de su relación causal con el IP, que ocurra en cualquier momento durante el estudio, desde el momento de la firma del ICF hasta el Seguimiento de Seguridad. Más allá del seguimiento de seguridad, solo se deben informar las masas EMH relacionadas.

### 9.3 Sobredosis

Una sobredosis se define como la administración accidental o intencional de cualquier dosis de un producto que se considera tanto excesiva como médicamente importante. Las sobredosis que cumplan con la definición regulatoria de SAE se informarán como SAE (Ver el Apéndice 3).

#### 9.3.1 Sobredosis de luspatercept

En función de cada dosis individual, una sobredosis de luspatercept se define como la siguiente cantidad por encima de la dosis de luspatercept especificada en el protocolo asignada a un participante determinado, independientemente de cualquier evento adverso o secuela asociado.

Inyección subcutánea 10% por encima de la dosis especificada en el protocolo

En función del cronograma o la frecuencia, una sobredosis se define como cualquier dosis más frecuente que el cronograma o la frecuencia requeridos por el protocolo. Los datos completos sobre la administración del fármaco, incluida cualquier sobredosis, independientemente de si la sobredosis fue accidental o intencional, deben informarse en el eCRF.

#### 9.3.2 Sobredosis de epoetina alfa

En función de cada dosis individual, una sobredosis de epoetina alfa se define como la siguiente cantidad por encima de la dosis especificada en el protocolo (aplicando las reglas de redondeo como se especifica en la Sección 7.4.2) de epoetina alfa asignada a un participante determinado, independientemente de cualquier evento adverso o secuela asociado.

Inyección subcutánea 10% por encima de la dosis especificada en el protocolo.

En función del cronograma o la frecuencia, una sobredosis se define como cualquier dosis más frecuente que el cronograma o la frecuencia requeridos por el protocolo. Los datos completos sobre la administración del fármaco, incluida cualquier sobredosis, independientemente de si la sobredosis fue accidental o intencional, deben informarse en el eCRF.

#### 9.3.3 Medidas de apoyo según sea necesario

Luspatercept: No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de luspatercept. El tratamiento real debe depender de la gravedad de la situación clínica y del juicio y la experiencia del médico tratante. Se puede realizar una flebotomía si se presentan niveles de hemoglobina excesivamente altos.



ocurra más tarde), o hasta la muerte, la pérdida de seguimiento o el retiro de consentimiento del estudio. Para tal fin, se hará un seguimiento de los participantes después del tratamiento cada 12 semanas durante aproximadamente 3 años a partir de la fecha de la última dosis del IP, y cada 6 meses a partir de entonces, si corresponde.

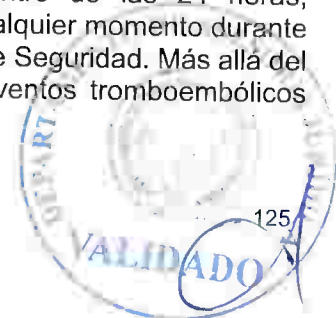
La aparición de una nueva neoplasia maligna o una lesión premaligna se monitoreará como un evento de interés y debe incluirse como parte de la evaluación de los AE a lo largo del estudio. Los investigadores deben informar el desarrollo de cualquier nuevo tumor maligno o lesión premaligna como evento adverso serio, independientemente de su relación causal con el IP (luspatercept o epoetina alfa), que ocurra en cualquier momento durante el estudio, desde el momento de firmar el ICF para hasta el seguimiento a largo plazo, incluido (es decir, aproximadamente 5 años desde la primera dosis del IP, o aproximadamente 3 años desde la última dosis [lo que ocurra más tarde]), o hasta la muerte, la pérdida del seguimiento o el retiro del consentimiento para la posterior recopilación de datos.

Las neoplasias malignas o tumores cancerosos son lesiones capaces de invadir tejidos adyacentes, y pueden diseminarse a tejidos distantes. Un tumor benigno no tiene ninguna de esas propiedades. La neoplasia maligna o el cáncer se caracteriza por anaplasia, invasión y metástasis. Las lesiones premalignas o precancerosas se refieren a un estado de morfología desordenada de las células que se asocia con un mayor riesgo de cáncer. Si no se tratan, estas afecciones pueden provocar cáncer. Tales afecciones suelen ser displasia o neoplasia benigna (y la línea divisoria entre ellas a veces es borrosa). El término "precáncer" se suele usar para describir el carcinoma *in situ*, que es un cáncer no invasivo que no ha progresado a una etapa agresiva e invasiva. No todos los carcinomas *in situ* progresarán a enfermedad invasiva. Las lesiones premalignas son tejidos morfológicamente atípicos que parecen anormales al examen microscópico, y en los que es más probable que ocurra cáncer que en su contraparte aparentemente normal.

La documentación que respalde el diagnóstico de progresión a AML y otras neoplasias malignas o premalignas debe proporcionarse en el momento del reporte como SAE (por ejemplo, resultados histológicos o citológicos confirmatorios, radiografías, tomografías computadas, etc.). Los eventos de nuevas neoplasias malignas y lesiones premalignas (excluyendo tumores benignos o neoplasias benignas) se deben informar dentro de las 24 horas posteriores al conocimiento del evento por parte del investigador, utilizando el Formulario de Reporte de SAE o un formulario equivalente aprobado, y se deben considerar como un "Evento Médico Importante", incluso aunque no se apliquen otros criterios graves; estos eventos también deben documentarse en las páginas correspondientes del eCRF y en los documentos fuente del participante. Refiérase a la Sección 9.2.4 para obtener más información relacionada con los requerimientos de reporte.

#### 9.2.9.2 **Eventos tromboembólicos**

La aparición de un evento tromboembólico se monitoreará como un evento de interés y debe incluirse como parte de la evaluación de AE a lo largo del estudio. Los investigadores deben informar la aparición de eventos tromboembólicos como SAE dentro de las 24 horas, independientemente de su relación causal con el IP, que ocurran en cualquier momento durante el estudio, desde el momento de la firma del ICF hasta el Seguimiento de Seguridad. Más allá del periodo de Seguimiento de Seguridad, solo se deben informar los eventos tromboembólicos relacionados.



información de vigilancia del embarazo de la pareja femenina, esta debe firmar un ICF para la divulgación de dicha información. La información sobre este embarazo se recopilará y registrará en el Formulario de Vigilancia del Embarazo.

Si se ha producido cualquier actividad sexual que involucre relaciones peneanas (por ejemplo, vaginal, anal, oral) entre un participante masculino y una pareja embarazada sin el uso de un preservativo durante al menos 3 meses después de la administración de la intervención del estudio, debe informarse al Patrocinador o a la persona designada, incluso aunque el participante masculino se haya sometido a una vasectomía exitosa.

### 9.2.6 **Anormalidades en los resultados de los análisis de laboratorio**

Las siguientes anomalías en los resultados de análisis de laboratorio deben ser capturadas en la página de Eventos Adversos Serios y No Serios del CRF. Los formularios en papel son solo una opción de respaldo en caso de que el sistema electrónico no funcione.

- Cualquier resultado de un análisis de laboratorio que sea clínicamente significativo o cumpla con la definición de SAE.
- Cualquier anomalía en los resultados de los análisis de laboratorio que requiera que el participante discontinúe o interrumpa la intervención del estudio.
- Cualquier anomalía en los resultados de los análisis de laboratorio que requiera que el participante reciba tratamiento correctivo específico.

Se espera que, siempre que sea posible, el investigador que realiza el informe utilice el término clínico en lugar del término de laboratorio (por ejemplo, anemia en lugar de valor bajo de hemoglobina).

### 9.2.7 **Potencial daño hepático inducido por el medicamento**

No se han identificado criterios específicos para identificar un potencial daño hepático inducido por el medicamento para este protocolo. Se debe seguir la práctica médica estándar para identificar y controlar los problemas hepáticos.

### 9.2.8 **Otras consideraciones de seguridad**

También se debe registrar como AE no serio o serio, según corresponda, y se debe informar en consecuencia cualquier agravamiento significativo de las condiciones observado durante los exámenes físicos intermedios o finales, los electrocardiogramas (ECG), las radiografías, o cualquier otra potencial evaluación de seguridad, ya sea que estos procedimientos sean o no requeridos por el protocolo.

### 9.2.9 **Evento adverso de especial interés**

#### 9.2.9.1 **Monitoreo de la progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas**

La progresión a AML según la clasificación de la OMS<sup>71</sup> será monitoreada y se incluirá como parte de la evaluación de seguridad a lo largo del estudio. La progresión a AML debe monitorearse desde el momento de la firma del consentimiento informado hasta aproximadamente 5 años después de la primera dosis del IP, o aproximadamente 3 años desde la última dosis (lo que



Después del reporte inicial de AE/SAE, el investigador debe realizar un seguimiento proactivo de cada participante en visitas o contactos posteriores. Todos los SAE y los AE no serios de especial interés (como se define en la Sección 9.2.9) se seguirán hasta la resolución, hasta que la condición se estabilice, hasta que el evento se explique de otra manera, o hasta que el participante se pierda en el seguimiento (como se define en la Sección 8.3, Pérdida de Seguimiento).

En el Apéndice 3 se proporciona más información sobre los procedimientos de seguimiento.

#### 9.2.4 **Requisito de reporte regulatorio para SAE**

- La pronta notificación de los SAE por parte del investigador al Patrocinador es esencial para poder cumplir con las obligaciones legales y las responsabilidades éticas respecto de la seguridad de los participantes y la seguridad del producto objeto de investigación clínica.
- El investigador que recibe un informe de seguridad del investigador que describe un SAE u otra información de seguridad específica (por ejemplo, un resumen o listado de SAE) de parte del Patrocinador lo archivará junto con el Manual del Investigador y notificará al IRB/IEC, según corresponda, de acuerdo con los requisitos locales.

El Patrocinador o su designado reportará los eventos adversos a las autoridades regulatorias y los comités de ética de acuerdo con las leyes y regulaciones locales aplicables. Una reacción adversa seria inesperada sospechada (SUSAR) es un subconjunto de SAE, y se informará a las autoridades regulatorias apropiadas y a los investigadores siguiendo las directrices y los requisitos locales y globales.

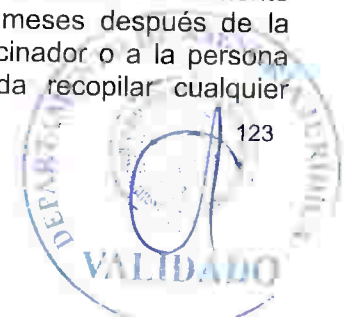
#### 9.2.5 **Embarazo**

Si, después del inicio de la intervención del estudio, se descubre que una participante está embarazada o puede haber estado embarazada al momento de la exposición a la intervención del estudio, incluso durante al menos 3 meses después de la administración de la intervención del estudio, el investigador debe notificar inmediatamente al Monitor Médico del Patrocinador o a la persona designada acerca de este evento, completar un Formulario de Vigilancia del Embarazo y enviarlo a la persona designada del Patrocinador dentro de las 24 horas de tomar conocimiento del evento y de conformidad con los procedimientos de reporte de SAE descritos en el Apéndice 3.

En todos los casos, la intervención del estudio se suspenderá de manera adecuada (por ejemplo, reduciendo la dosis gradualmente, si es necesario, para la seguridad de la participante).

La información de seguimiento sobre el transcurso del embarazo, incluyendo el desenlace perinatal y neonatal y, cuando corresponda, la información sobre el bebé debe ser reportada en el Formulario de Vigilancia del Embarazo. Se deben realizar los procedimientos requeridos por el protocolo para la discontinuación del estudio y el seguimiento.

Todo embarazo que se produzca en la pareja femenina de un participante hombre en el momento de la exposición a la intervención del estudio, incluidos al menos 3 meses después de la administración de la intervención del estudio, debe informarse al Patrocinador o a la persona designada. Para que el Patrocinador o la persona designada pueda recopilar cualquier



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

Consulte el Apéndice 3 para el reporte de SAE.

### 9.2.1 *Periodo de tiempo y frecuencia para la recolección de información sobre AE y SAE*

Todos los AE y SAE deben recolectarse desde el momento de la firma del consentimiento, incluidos aquellos que se cree que están asociados con los procedimientos especificados en el protocolo, y hasta 42 días después de la última dosis del IP, luego de la discontinuación de la dosificación.

El investigador debe informar cualquier SAE que ocurra después de estos períodos y que se crea que está relacionado con una intervención del estudio o un procedimiento especificado en el protocolo.

- Todos los SAE se registrarán e informarán al Patrocinador o a su designado de inmediato y no más allá de las 24 horas de tomar conocimiento del evento, como se indica en el Apéndice 3.
- El investigador enviará cualquier dato del SAE actualizado al Patrocinador o a su designado dentro de las 24 horas posteriores a la disponibilidad de la información actualizada.

Los investigadores no están obligados a buscar activamente AE o SAE en quienes fueron participantes del estudio. Sin embargo, si el investigador se entera de cualquier SAE, incluida una muerte, en cualquier momento después de que el participante haya sido dado de alta del estudio, y considera que el evento está razonablemente relacionado con la intervención del estudio o la participación en el estudio, el investigador debe notificarlo de inmediato al Patrocinador.

El método para evaluar y determinar la causalidad de los AE y SAE y los procedimientos para completar y reportar/transmitir los informes de SAE se proporcionan en el Apéndice 3.

### 9.2.2 *Método de detección de AE y SAE*

Los eventos adversos pueden ser reportados espontáneamente o detectados durante un interrogatorio con preguntas abiertas, un examen o una evaluación del participante. Se debe tener cuidado de no introducir un sesgo cuando se recogen AE y/o SAE. La investigación sobre AE específicos debe estar guiada por el criterio clínico en el contexto de los eventos adversos conocidos, según corresponda para el programa o protocolo.

### 9.2.3 *Seguimiento de AE y SAE*

- Los AE no serios se deben seguir hasta su resolución o estabilización, o se deben reportar como SAE si se tornan serios (Ver el Apéndice 3).
- También se requiere seguimiento para los AE no serios que causen la interrupción o discontinuación de la intervención del estudio y para aquellos que estén presentes al final de la intervención del estudio, según corresponda.
- Todos los AE no serios identificados deben ser registrados y descritos en la página de AE no serios del CRF (en papel o electrónico). Se puede solicitar el llenado de CRF complementarios para AE y/o anomalías de laboratorio que se reporten o identifiquen durante el transcurso del estudio.



#### 9.1.4.1 **FACT-An**

El cuestionario FACT-An<sup>73</sup> es un instrumento validado específico para medir la anemia relacionada con la HRQoL (Apéndice 10). La escala FACT-An de 47 elementos mide los síntomas relacionados con el cáncer, con 20 elementos relacionados específicamente con la anemia (Subescala de Anemia), de los cuales 13 elementos miden la fatiga (la subescala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga). Los ítems se miden en una escala de respuesta con 5 opciones (0 = nada a 4 = mucho) y tiene un período de referencia de 7 días. Completar el FACT-An no lleva más de 15 minutos.

#### 9.1.4.2 **Elementos de PGI-S**

El PGI-S es una medida de un solo elemento y 5 puntos que evalúa la impresión global de la gravedad del síntoma por parte del paciente (Apéndice 11). Las opciones de respuesta son: (1) ninguna, (2) leve, (3) moderada, (4) grave y (5) muy grave. El PGI-S de 4 elementos se administrará en los mismos puntos temporales que el FACT-An. Estos 4 elementos de PGI-S se usan como parte de los criterios de inclusión como se describe en la Sección 6.1.

#### 9.1.4.3 **EQ-5D-5L**

Los informes de los participantes sobre el estado de salud general se evaluarán mediante el cuestionario EQ-5D-5L (Apéndice 12).<sup>91</sup> Este tiene 2 componentes: un sistema descriptivo y una escala analógica visual (VAS). El sistema descriptivo del instrumento consta de 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dimensión describe 5 niveles de problemas: "ninguno", "leves", "moderados", "graves" y "extremos" o "incapaz de hacerlo". Se dice que una dimensión en la que no hay problemas está en el nivel 1, mientras que una dimensión en la que hay problemas extremos está en el nivel 5. Así, los números 11111 y 55555 representan el mejor estado de salud y el peor estado de salud, respectivamente, descritos por el EQ-5D-5L. En total, el instrumento describe  $5^5 = 3125$  estados de salud. Se pueden aplicar ponderaciones derivadas empíricamente a las respuestas del individuo al EQ-5D-5L para generar un índice de utilidad que mide el valor para la sociedad de su salud actual. Además, la VAS permite a los encuestados calificar su propia salud actual en una escala de 101 puntos que va de 0 = "el peor estado de salud imaginable" a 100 = "el mejor estado de salud imaginable". Completar este instrumento lleva menos de 5 minutos.

### 9.2 **Eventos adversos**

Las definiciones de evento adverso (AE) y evento adverso serio (SAE) se pueden encontrar en el Apéndice 3.

Los AE serán reportados por el participante (o, en su caso, por un cuidador, sustituto o el representante legal del participante).

El investigador y cualquier designado calificado es responsable de detectar, documentar y reportar los eventos que cumplan con la definición de AE o SAE, y es responsable de dar seguimiento a los AE que sean serios, que se consideren relacionados con la intervención del estudio o el estudio, o que hagan que el participante discontinúe el tratamiento antes de completar el estudio.



en instituciones locales externas entre las visitas del estudio en el eCRF del participante. Las transfusiones de glóbulos rojos administradas para cirugía electiva, infecciones o eventos hemorrágicos no contarán para el requisito inicial, la evaluación de la eficacia o el estado de progresión de la enfermedad, pero aun así deben registrarse en el eCRF. Puede encontrar recomendaciones para registrar la documentación fuente adecuada del historial de transfusiones, así como de las transfusiones en la Sección 9.1.2. La recopilación de los datos de transfusión continuará hasta el EOS y debe capturarse en el diario de transfusiones del participante y el CRF. Durante el periodo de Seguimiento a Largo Plazo, los participantes también pueden seguirse por contacto telefónico por el centro para verificar si las transfusiones se administraron fuera del centro de investigación.

### 9.1.3 *Ferritina sérica*

La ferritina sérica indica los niveles de hierro en el cuerpo. El cambio medio desde la condición basal en la ferritina sérica se evaluará según el Cronograma de Actividades descrito en la Sección 2.

### 9.1.4 *Resultados reportados por el paciente*

La evaluación de los resultados reportados por el paciente es un aspecto cada vez más importante de la eficacia clínica en los estudios de hematología. Dichos datos brindan una comprensión del impacto del tratamiento desde la perspectiva del participante y ofrecen información sobre la experiencia del participante que puede no ser capturada a través de los informes del médico. Además, las medidas genéricas de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) proporcionan los datos necesarios para calcular los valores de utilidad para informar los modelos económicos de la salud.

Se les pedirá a los participantes que completen la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Anemia (FACT-An), los Elementos de la Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente (PGI-S) y el EQ-5D-5L. Ver la Sección 2 (Cronograma de Actividades) para obtener los cronogramas de cada evaluación. Las evaluaciones generalmente se completarán a través de un dispositivo electrónico. Además, el EQ-5D-5L puede capturarse durante las visitas de seguimiento de supervivencia y Final del Estudio mediante administración telefónica utilizando un guion estandarizado. Si circunstancias excepcionales impiden que se sigan administrando las mediciones utilizando las modalidades planificadas, es posible que se requieran métodos de administración alternativos.

Los cuestionarios deben ser completados por el participante antes de la administración de la dosis y de otras evaluaciones del estudio. Es importante que cada participante complete todas las evaluaciones FACT-An, elementos del PGI-S y EQ-5D-5L en cada punto temporal especificado para minimizar la cantidad de datos faltantes.

Si un participante no completa uno o más cuestionarios, se documentará el motivo. Los cuestionarios deben completarse en el idioma más familiar para cada participante, si se dispone de traducción, y los participantes deben tener el tiempo y el espacio adecuados para completar el cuestionario. Si el participante se retira del estudio prematuramente, se debe hacer todo lo posible para obtener un cuestionario final antes de la discontinuación del participante.



En cualquier momento durante el estudio, los participantes con respuesta disociada o parcial pueden continuar con el tratamiento siempre que exista un beneficio clínico potencial según el criterio del investigador tratante.

### 9.1.2 Evaluación de transfusiones

Las Transfusiones se evaluarán y registrarán en el eCRF de forma continua (antes de cada dosis del IP) hasta el EOS. El personal del centro clínico deberá confirmar (y documentar en el registro fuente del participante) si el participante recibió transfusiones (incluso en instituciones locales externas entre las visitas del estudio) antes de cada administración del IP. Además de los procedimientos locales establecidos en el centro para recopilar esta información, se pondrá a disposición de los centros un diario de transfusiones del participante que proporcionará a los participantes para recopilar todas las transfusiones fuera del centro y éste lo revisará cuando el participante lo devuelva. Se requiere la recopilación de los documentos fuente originales de la institución donde se realizó la transfusión. Las transfusiones de glóbulos rojos administradas para cirugías electivas, infecciones o eventos hemorrágicos no contarán para el requisito basal, la evaluación de la eficacia o el estado de progresión de la enfermedad, pero aun así deben registrarse en el eCRF.

Se recopilará la siguiente información para las transfusiones de glóbulos rojos (y las transfusiones de plaquetas, si corresponde) y se informará en el eCRF:

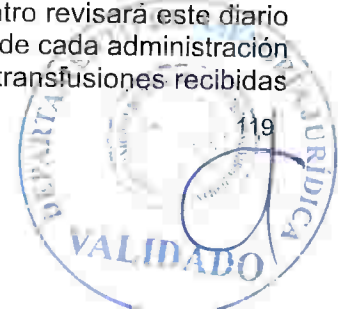
- Tipo, número de unidades, volumen, motivo y fecha de la transfusión
- El valor de Hb por el cual se administra cualquier transfusión de glóbulos rojos, y el valor de plaquetas por el cual se administra cualquier transfusión de plaquetas (estos valores de Hb y plaquetas pueden ser mediciones de laboratorio locales o centrales)

A continuación, se brindan recomendaciones para la documentación fuente adecuada del historial de transfusiones, así como las transfusiones administradas durante la fase de tratamiento:

- Original o copia firmada del registro único de transfusión, que incluye el número de unidades administradas y el valor de Hb/plaquetas antes de la transfusión.
- Registro firmado de múltiples transfusiones realizadas en la misma clínica. Para cada transfusión se especifican las unidades y fechas junto con el valor de Hb/plaquetas previo a cada transfusión.
- Si es un registro electrónico: copia impresa firmada de los registros de administración, especificando las unidades en las fechas especificadas, más documentación adicional firmada de los valores de Hb/plaquetas antes de la transfusión.
- Carta de referencia firmada que especifique la fecha y el número de unidades administradas con valores de Hb/plaquetas antes de la transfusión.

#### 9.1.2.1 Diario de transfusiones

Además de los procedimientos locales establecidos en el centro para recopilar información sobre transfusiones, se proporcionará un diario de transfusiones a los participantes para registrar cualquier transfusión que ocurra fuera del centro de investigación. El centro revisará este diario de transfusiones del participante cuando el participante lo devuelve antes de cada administración del IP. El personal del centro clínico debe confirmar y registrar todas las transfusiones recibidas





estándares de atención locales y en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de la Evaluación de la Enfermedad MDS.

Se permite una ventana de 14 días para la Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de 48 semanas y de 96 semanas (es decir, el Día  $336 \pm 14$  días y el Día  $672 \pm 14$  días) para tener en cuenta la recolección de muestras y el tiempo de entrega de los resultados.

La primera Evaluación de la Enfermedad MDS por parte del investigador para evaluar el beneficio clínico, debe completarse no antes de las 48 semanas calendario (es decir, 336 días) después de la primera dosis del IP, independientemente de los retrasos de la dosis, y la segunda Evaluación de la Enfermedad MDS debe completarse a las 96 semanas (Día 672). La información actualizada relacionada con todas las transfusiones recibidas durante el Período de Tratamiento (incluidas las recibidas en instituciones distintas del centro de estudio) debe estar disponible antes de completar el componente de beneficio clínico de la Evaluación de la Enfermedad MDS. El investigador debe confirmar la ausencia de signos de progresión de la enfermedad basándose en la revisión de los parámetros de sangre periférica. El laboratorio central también debe confirmar  $< 5\%$  de blastos de médula ósea antes de reanudar el tratamiento (si se realiza). Póngase en contacto con el Monitor Médico antes de tomar una decisión sobre la discontinuación del tratamiento.

Para que los participantes permanezcan en tratamiento más allá de las 48 semanas, se deben confirmar los siguientes criterios en cada participante:

- Evidencia de beneficio clínico definido por:
  - Un aumento de la hemoglobina en comparación con el valor basal y permanecer NTD según la definición del IWG 2018<sup>70</sup> (Ver el Apéndice 15)
  - Y
  - Ausencia de progresión de la enfermedad según los criterios del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS.<sup>72</sup> (Ver el Apéndice 7)

Según el resultado de estas evaluaciones, los participantes dejarán de recibir tratamiento con el IP e ingresarán en el PTFP o continuarán el Período de Tratamiento abierto con su IP asignado. Los participantes continuarán el Período de Tratamiento hasta la siguiente Evaluación de la Enfermedad MDS a las 96 semanas siempre que se sigan cumpliendo los criterios anteriores o hasta que el participante experimente toxicidades inaceptables, retire su consentimiento o cumpla con cualquier otro criterio de discontinuación.

En circunstancias en las que la siguiente dosis del IP deba programarse antes de que los resultados de citomorfología/citogenética estén disponibles, la dosificación no debe retrasarse por este motivo, siempre que el investigador haya confirmado la ausencia de signos de progresión de la enfermedad en función de la revisión de los parámetros de sangre periférica.

Para que los participantes continúen en el Período de Tratamiento con el IP, las evaluaciones de la enfermedad MDS se repetirán en la Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de 48 semanas y de 96 semanas (es decir, el Día 672) para confirmar el beneficio clínico continuo y la ausencia de progresión de la enfermedad según los criterios anteriores. Se permitirá una ventana de tiempo de  $\pm 14$  días para la recolección de muestras.



signos vitales, tanto los valores observados como los cambios desde la condición basal, se resumirán por grupo de tratamiento.

- Las preguntas relacionadas con el protocolo deben dirigirse al Monitor Médico o su designado.
- Todas las evaluaciones requeridas por el protocolo se enumeran en las tablas de la Sección 2, indicando con una "X" en qué visitas se realizarán las evaluaciones. Todos los datos obtenidos de estas evaluaciones deben registrarse en la documentación fuente del participante.
- Ver las pautas para completar el formulario electrónico de reporte del caso (eCRF) para obtener información adicional relacionada con los requisitos de ingreso de datos de los laboratorios locales.
- Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionarán en el Manual de Laboratorio Central del estudio.

### 9.1 Evaluaciones de eficacia

El investigador evaluará localmente la respuesta al tratamiento de acuerdo con los criterios del IWG 2018<sup>70</sup> para MDS (Ver el Apéndice 15), mediante la evaluación de las transfusiones de glóbulos rojos administradas, los parámetros hematológicos, los frotis de sangre periférica, los aspirados y/o biopsias de médula ósea (a criterio del investigador) y la citogenética. Los resultados del laboratorio central, citomorfología y citogenética (si están disponibles) se utilizarán para evaluar la respuesta. Ver la Sección 9.1.1 y la Sección 9.1.2 a continuación para obtener más detalles.

Otras evaluaciones de eficacia incluirán mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

El momento de las evaluaciones de eficacia (evaluaciones de la enfermedad MDS y resultados reportados por el paciente), así como el muestreo y las evaluaciones asociadas (es decir, muestras de médula ósea, si se realizaron, y muestras de sangre periférica, evaluación de transfusiones de glóbulos rojos) se especifican en la Sección 2. Ver la Sección 9.4.16 para obtener detalles sobre las muestras de aspirado de médula ósea para evaluar la respuesta al tratamiento.

#### 9.1.1 Procedimientos de evaluación de la enfermedad MDS y la eficacia

La evaluación de eficacia por el criterio de valoración primario es la proporción de participantes que se volvieron TD en las Semanas 1-96. La evaluación de las mejoras hematológicas se basará en los criterios IWG 2018<sup>70</sup> (Ver el Apéndice 15). El criterio de valoración secundario clave es la mejora de un aumento en los valores medios de Hb desde la basal de  $\geq 1.5$  g/dL en cualquier intervalo continuo de 16 semanas en ausencia de transfusión de RBC dentro del Periodo de Tratamiento de 48 semanas. La Evaluación de la Enfermedad MDS consiste en la evaluación por parte del investigador del beneficio clínico del IP y el estado de la enfermedad subyacente. La Evaluación de la Enfermedad MDS y la Eficacia debe realizarse 48 semanas (Día 33 después de la primera dosis) y 96 semanas (Día 672 después de la primera dosis) después del S1D1, independientemente de los retrasos de la dosis.

Los resultados del laboratorio central de muestras de médula ósea (si se realizan) y muestras de sangre periférica (es decir, citomorfología, análisis citogenético) se evaluarán según los



*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

- detalles de todos los participantes seleccionados y para confirmar la elegibilidad o registrar las razones de las fallas de selección, según sea el caso.
- Los procedimientos llevados a cabo como parte del tratamiento clínico de rutina del participante (por ejemplo, hemogramas) y obtenidos antes de la firma del consentimiento informado se pueden utilizar con fines de selección o establecimiento del estado basal siempre que el procedimiento cumpla con los criterios definidos en el protocolo y se haya realizado dentro del plazo definido en el Cronograma de Actividades.
  - Se pueden tomar muestras repetidas o no programadas por razones de seguridad o por problemas técnicos con las muestras.

Los análisis de laboratorio de seguridad y todas las evaluaciones de laboratorio se realizarán de forma centralizada durante el Período de Tratamiento, la Fase de Extensión y el PTFP (salvo que se indique lo contrario en la Tabla 2-2 y la Tabla 2-3). Se permiten muestras de sangre u orina para evaluaciones de laboratorio locales en las siguientes circunstancias cuando se necesitan resultados a tiempo: aleatorización, decisiones de dosificación del tratamiento del estudio, evaluaciones entre visitas a la clínica o AE. Los datos del laboratorio local deben recopilarse en el eCRF si son relevantes para la administración de la dosis, la modificación de la dosis y el AE, o cuando no se obtuvieron los resultados del laboratorio central.

Se realizarán mediciones adicionales, incluidos análisis de laboratorio no requeridos por el estudio, según esté indicado clínicamente o para cumplir con las regulaciones locales. Las toxicidades de laboratorio (por ejemplo, evaluaciones de enzimas hepáticas sospechosas inducidas por fármacos) se controlarán durante la fase de seguimiento a través de laboratorios en el centro/locales hasta que todas las toxicidades relacionadas con el fármaco del estudio se resuelvan, vuelvan a la condición basal o se consideren irreversibles.

Es posible que algunas de las evaluaciones a las que se hace referencia en esta sección no se capturen como datos en el eCRF, ya que están destinadas a ser utilizados como monitoreo de seguridad por parte del médico tratante. Se pueden realizar pruebas o evaluaciones adicionales según sea clínicamente necesario o cuando lo exijan las regulaciones institucionales o locales.

Todos los análisis de seguridad se realizarán en la población de seguridad. Los detalles completos se incluirán en el plan de análisis estadístico (SAP). Las presentaciones y análisis de datos planificados incluyen lo siguiente:

- Los AE se codificarán utilizando el MedDRA. Los listados de AE incluirán el término textual y el término preferido del MedDRA. Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se resumirán por clasificación de sistema y órgano y por término preferido. Los TEAE que conducen a la muerte o a la discontinuación del tratamiento, los TEAE clasificados como de cualquier grado NCI-CTCAE (versión 5.0) o los TEAE de Grado 3/4 relacionados con el IP y los TEAE serios se resumirán por separado.
- Los resultados de laboratorio clínico se resumirán de forma descriptiva por grupo de tratamiento. Las anomalías de laboratorio hematológicas y no hematológicas clínicamente significativas se enumerarán y resumirán de acuerdo con el NCI-CTCAE (versión 5.0) por grupo de tratamiento.
- Los datos de exámenes físicos y las mediciones de signos vitales, incluido el peso corporal, se enumerarán para cada participante en cada visita. Las estadísticas descriptivas de los



- El participante será discontinuado permanentemente tanto de la intervención del estudio como del estudio en ese momento.
- Si el participante revoca su consentimiento para la divulgación de futura información, el Patrocinador podrá conservar y seguir usando cualquier dato recogido antes de dicha revocación del consentimiento.

### 8.3 Pérdida de seguimiento

Si un participante no regresa a la clínica para una visita requerida del estudio, se deben tomar las siguientes medidas:

- Se debe hacer todo lo posible para localizar a los participantes a fin de determinar y reportar su condición actual. Esto incluye el seguimiento con personas autorizadas por el participante.
- La pérdida de seguimiento se define como la imposibilidad de localizar al participante tras un mínimo de 3 llamadas telefónicas, faxes o correos electrónicos documentados, así como la falta de respuesta por parte del participante a 1 carta certificada. Todos los intentos deben ser documentados en los registros médicos del participante.
- Si el uso de un tercero representante por parte del investigador para asistir en la fase de seguimiento del estudio ha sido incluido en el consentimiento informado del participante, el investigador podrá emplear un tercero representante designado por el Patrocinador para ayudar al personal del centro a obtener información de contacto sobre el participante u otros datos públicos sobre el estado vital, como registros de salud pública y bases de datos, necesarios para completar la fase de seguimiento del estudio.
- El personal del centro y el representante consultarán la información disponible públicamente, como registros de salud públicos y bases de datos, con el objeto de obtener la información de contacto actualizada.
- Si tras todos los intentos, el participante sigue sin ser contactado, se reportará la última fecha en que se sabía que el participante estaba vivo, según lo determine el investigador, y se documentará dicha fecha en los registros médicos del participante.
- Si se determina que el participante ha muerto, el centro deberá emplear los métodos locales permitidos para obtener la fecha y causa del deceso.

## 9 EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los procedimientos y el cronograma del estudio se resumen en el Cronograma de Actividades (Sección 2).

- No se permiten exenciones al protocolo.
- Todas las cuestiones de seguridad inmediatas se deben discutir con el Patrocinador inmediatamente después de ocurridas o comunicadas para determinar si el participante debe continuar o interrumpir el tratamiento.
- El cumplimiento con los requisitos de diseño del estudio, incluidos los especificados en el Cronograma de Actividades, es esencial y necesario para la realización del estudio.
- Todas las evaluaciones de selección se deben completar y revisar por el investigador para confirmar que los posibles participantes cumplen con todos los criterios de elegibilidad antes de la aleatorización. El investigador mantendrá un registro de selección para registrar los



*Muller*  
*CMAS*

## 8.2 Discontinuación del estudio

Los siguientes eventos se consideran razones suficientes para discontinuar a un participante del estudio:

- Falla de selección
- El participante completó el estudio por protocolo
- Retiro del consentimiento: Una indicación de que el participante del estudio se ha retirado él mismo del estudio.
- Muerte
- Pérdida de seguimiento: La pérdida o falta de continuación del participante para el seguimiento
- Otro: Diferente de las razones previamente especificadas o mencionadas

El motivo del Final del Estudio debe registrarse en el eCRF y en los documentos fuente.

Los participantes que soliciten discontinuar la intervención del estudio permanecerán en el estudio y se les debe seguir para los procedimientos de seguimiento especificados en el protocolo. La única excepción a esto es cuando un participante retira específicamente el consentimiento para cualquier otro contacto con él o con las personas previamente autorizadas por él para proporcionar esta información.

- Los participantes deben notificar al investigador de la decisión de retirar su consentimiento para el futuro seguimiento.
- El investigador debe explicar detalladamente el retiro del consentimiento en la historia clínica, en cuanto a si el retiro es del tratamiento adicional con la intervención del estudio solamente o también de los procedimientos del estudio y/o el seguimiento del estudio posterior al tratamiento, y esta información se debe registrar en la página correspondiente del CRF.
- En caso de que se determine el estado vital (es decir, si el participante está vivo o muerto), se deberá usar la información disponible públicamente para determinar dicho estado vital solo si así lo autoriza la legislación local.
- Si el participante revoca su consentimiento para la divulgación de futura información, el Patrocinador podrá conservar y seguir usando cualquier dato recogido antes de dicha revocación del consentimiento.

### 8.2.1 Criterios de discontinuación individual

- El participante puede retirarse completamente del estudio en cualquier momento a su propia solicitud, o puede ser retirado en cualquier momento a criterio del investigador por motivos de seguridad, comportamiento, cumplimiento o administrativos. Se espera que esto sea poco común. Detener la intervención del estudio no se considera un retiro del estudio.
- Al momento de discontinuar el estudio, si es posible, se debe realizar una visita de terminación anticipada, como se muestra en el Cronograma de Actividades. Ver el Cronograma de Actividades para obtener los datos que se recopilarán en el momento de la discontinuación y el seguimiento del estudio y para cualquier evaluación adicional que deba completarse.



- Progresión de la enfermedad a MDS de alto riesgo o AML según los criterios del IWG 2006<sup>72</sup> para alterar la historia natural del MDS (Apéndice 7)

El motivo de la discontinuación del tratamiento debe registrarse en el eCRF y en los documentos fuente.

La decisión de discontinuar el tratamiento de un participante sigue siendo responsabilidad del médico tratante, que el Patrocinador no retrasará ni rechazará. Sin embargo, antes de discontinuar a un participante, el investigador puede comunicarse con el Monitor Médico y enviar los documentos de respaldo apropiados para su revisión y discusión.

Se realizará una evaluación de EOT y todos los procedimientos especificados en el protocolo como se describe en la Sección 2, Tabla 2-2 para todos los participantes que discontinúen la intervención del estudio por cualquier motivo, tan pronto como sea posible después de que se haya tomado la decisión de discontinuar permanentemente el tratamiento (Ver la Sección 5.1.5). Los participantes que recibieron al menos 1 dosis del IP ingresarán en el PTFP (Ver la Tabla 2-3 y la Sección 5.1.6).

Ver la Sección 2, Cronograma de Actividades, para obtener los datos que se recopilarán en el momento de la discontinuación del tratamiento y el seguimiento y para cualquier evaluación adicional que se pueda completar.

Ver la Sección 2, Cronograma de Actividades, para obtener los datos que se recopilarán en el momento de la discontinuación del tratamiento y el seguimiento y para cualquier evaluación adicional que se pueda completar.

Todos los participantes que discontinúen la intervención del estudio deben cumplir con los procedimientos de seguimiento especificados en el protocolo, como se describe en la Sección 2: Cronograma de Actividades. La única excepción a este requisito es cuando un participante retira el consentimiento para todos los procedimientos del estudio, incluido el seguimiento del estudio posterior al tratamiento, o pierde la capacidad de otorgar su consentimiento libremente (por ejemplo, es encarcelado o detenido contra su voluntad para el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o física). El procedimiento de evaluación de médula ósea es opcional en el EOT a menos que existan signos clínicos o de laboratorio de progresión de la enfermedad.

Si la intervención del estudio se discontinúa antes de que el participante complete el estudio, el motivo de la discontinuación debe documentarse en los registros médicos del participante según los requisitos regulatorios locales de cada región o país, e ingresarse en la página correspondiente del CRF.

### 8.1.2 Seguimiento posterior a la intervención del estudio

El seguimiento posterior al estudio es de vital importancia y es esencial para preservar la seguridad de los participantes y la integridad del estudio. Se debe continuar el seguimiento de los participantes que interrumpen la intervención del estudio (en este estudio o en un estudio de extensión) para la recopilación de datos de resultados y/o de seguimiento de la supervivencia, según sea necesario y de acuerdo con la Sección 5, hasta la muerte o la finalización del estudio.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

## 8 CRITERIOS DE DISCONTINUACIÓN

La discontinuación de centros específicos o del estudio en su totalidad se detalla en el Apéndice 2.

### 8.1 Discontinuación de la intervención del estudio

#### 8.1.1 Discontinuación del tratamiento

Los participantes DEBEN discontinuar el IP (y el No IP/AxMP, a criterio del investigador) por cualquiera de los siguientes motivos:

- Solicitud del participante de detener la intervención del estudio. Los participantes que soliciten discontinuar la intervención del estudio permanecerán en el estudio y deben continuar bajo seguimiento para los procedimientos de seguimiento especificados en el protocolo. La única excepción a esto es cuando un participante retira específicamente su consentimiento para cualquier otro contacto con él o las personas previamente autorizadas por él para proporcionar esta información.
- Cualquier AE clínico, anormalidad de laboratorio o enfermedad intercurrente que, en opinión del investigador, indique que seguir participando en el estudio no es lo mejor para el participante.
- Terminación del estudio por parte del Patrocinador.
- Pérdida de la capacidad para proporcionar el consentimiento libremente por encarcelamiento o internación contra su voluntad para el tratamiento ya sea de una enfermedad psiquiátrica o física (por ejemplo, una enfermedad infecciosa). (Nota: En ciertas circunstancias específicas y solo en países donde las normas locales así lo permitan, una persona que ha sido encarcelada puede continuar como participante. En tal caso, se aplican estrictas condiciones y se requiere de la aprobación del Patrocinador.)

Los siguientes eventos se consideran razones suficientes para discontinuar a un participante de los IP:

- Falta de eficacia
- Eventos adversos
- Retiro del consentimiento, una indicación de que el participante del estudio se ha retirado él mismo del tratamiento del estudio.
- Muerte
- Pérdida de seguimiento, la pérdida o falta de continuación de un participante para el seguimiento
- Embarazo
- Violación del protocolo
- Estudio terminado por el Patrocinador
- Otro: Diferente de las razones previamente especificadas o mencionadas
  - Incluida la guía de discontinuación del tratamiento relacionada con la modificación de la dosis (Ver la Sección 7.4.1 y la Sección 7.4.2 para luspatercept y epoetina alfa, respectivamente).



### 7.7.2.3 **Corticosteroides**

Los corticosteroides sistémicos concurrentes utilizados para afecciones médicas distintas de MDS están permitidos siempre que el participante esté recibiendo una dosis estable o decreciente durante  $\geq 1$  semana antes del S1D1. Se permite el uso de esteroides tópicos. Se permite el uso ocasional de corticosteroides antes de las transfusiones para prevenir reacciones alérgicas.

### 7.7.2.4 **Vacunas atenuadas**

Se permite la administración de vacunas atenuadas (por ejemplo, la vacuna contra la influenza) si está clínicamente indicado, según el criterio del investigador, con la excepción de vacunas a virus vivos contra la COVID-19.

Está prohibida la administración de una vacuna a virus vivos contra la COVID-19 dentro de las 5 semanas anteriores a la aleatorización. Las vacunas a virus vivos contra la COVID-19 no deben usarse durante el estudio, incluido el Período de Tratamiento y hasta 42 días después de la última dosis del IP.

## 7.8 **Acceso continuo a la intervención del estudio después del final del estudio**

Al final del estudio, el Patrocinador continuará brindando la intervención del estudio proporcionada por el Patrocinador a los participantes que continúan beneficiándose del tratamiento hasta la Fase de Extensión del estudio. El investigador debe asegurarse de que el participante reciba el estándar de atención adecuado para tratar la afección en estudio. Si luspatercept o epoetina alfa se vuelven tratamientos aprobados para MSD en el país local, el Patrocinador puede finalizar el estudio y el participante puede seguir recibiendo el tratamiento a través del suministro comercial.

Al finalizar el estudio, si la intervención del estudio no está disponible como tratamiento aprobado en el país local, los participantes que continúen demostrando un beneficio clínico serán elegibles para recibir la intervención del estudio proporcionada por el Patrocinador (especificada en la Sección 7.1: Intervenciones del Estudio Administradas) en este estudio o a través de un estudio de extensión, que requiere la aprobación de la Autoridad Sanitaria y el Comité de Ética responsables, o a través de otro mecanismo a discreción del Patrocinador.

El Patrocinador se reserva el derecho de cancelar el acceso a la intervención del estudio proporcionada por el Patrocinador si ocurre cualquiera de los siguientes eventos: a) el estudio se cancela debido a problemas de seguridad; b) el desarrollo de luspatercept finaliza por otros motivos, que incluyen, entre otros, la falta de eficacia y/o el incumplimiento de los objetivos del estudio; o c) el participante puede obtener medicamentos de un programa de salud patrocinado por el gobierno o de otro tipo. En todos los casos, el Patrocinador seguirá las normas locales.





Además, la administración de una vacuna a virus vivos contra la COVID-19 está prohibida hasta 30 días antes del inicio del tratamiento del estudio.

### 7.7.1.1 *Otras restricciones y precauciones*

Se prohíbe que los participantes se unan a otro estudio clínico mientras participan en este estudio.

### 7.7.2 *Tratamientos permitidos*

#### 7.7.2.1 *Uso general de medicamentos concomitantes*

Durante la Selección y durante todo el estudio, los participantes pueden tomar dosis estables de medicamentos para afecciones crónicas que no estén específicamente excluidas por el protocolo (Ver las Secciones 6.1 y 6.2 para obtener los Criterios de Inclusión y Exclusión). El investigador debe consultar al Monitor Médico por cualquier pregunta sobre si un nuevo medicamento o la dosis de un medicamento existente requerirá que el participante deje de participar en el estudio.

#### 7.7.2.2 *Transfusiones*

Se debe brindar la mejor atención de apoyo a los participantes en los brazos de luspatercept y de epoetina alfa, incluidas transfusiones de sangre. Se permite el tratamiento concurrente con transfusiones de sangre para la anemia a consideración del investigador, para niveles bajos de hemoglobina, síntomas asociados con anemia (p.ej., dificultad para respirar, fatiga, etc.) o comorbilidades. No existen pautas basadas en la evidencia para respaldar un umbral de Hb específico para la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con MDS, donde la decisión de transfundir se basa tanto en la Hb como en factores individuales del paciente. Para disminuir la subjetividad y el potencial de sesgo en las transfusiones, el estudio utilizará las pautas de transfusión a continuación. Para cualquier transfusión de glóbulos rojos recibida durante el estudio, se recopilarán los valores de hemoglobina justo antes de la transfusión, la cantidad de unidades y/o volúmenes transfundidos, la fecha de la transfusión, y el motivo de la transfusión. Se permiten las transfusiones de plaquetas u otros productos sanguíneos según esté indicado clínicamente, a criterio del investigador.

#### Pautas de transfusión

- Se recomienda la transfusión de glóbulos rojos en los siguientes umbrales de Hb:
  - Hb < 7 g/dL, independientemente de la presencia de síntomas de anemia (como fatiga, debilidad, dificultad para respirar y/o mareos)
  - Hb > 7 a 7.9 g/dL si se presentan síntomas de anemia (como fatiga, debilidad, dificultad para respirar y/o mareos)
- Para la seguridad del participante, se permite la transfusión de glóbulos rojos para los participantes que tienen una enfermedad o evento intercurrente agudo (como infección, hemorragia, procedimiento quirúrgico) o comorbilidad (como enfermedad cardiovascular, pulmonar o cerebrovascular) para cualquier nivel de Hb ≤ 10 g/dL.
- Los centros cuyo estándar de atención para transfusiones de glóbulos rojos es un umbral de Hb más bajo (es decir, < 6 g/dL) que el anterior pueden continuar siguiendo su práctica estándar de atención.



### 7.7.1 **Tratamientos prohibidos y/o restringidos**

Durante el transcurso de este estudio, es posible que se requieran medicamentos adicionales para controlar aspectos del estado de enfermedad de los participantes, incluidos los efectos secundarios de los tratamientos de prueba o la progresión de la enfermedad. Se puede administrar atención de apoyo a criterio del investigador.

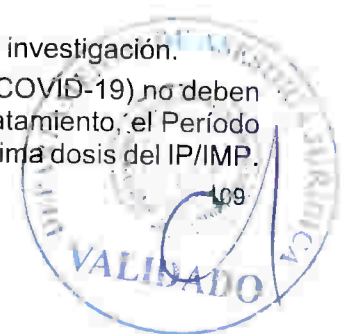
Todos los medicamentos previos o concomitantes, utilizados desde 8 semanas antes de la aleatorización hasta 42 días después de la última dosis del IP, deben informarse en el eCRF. Todos los procedimientos de los medicamentos previos y concomitantes desde 8 semanas antes de la aleatorización hasta 42 días después de la última dosis del IP serán registrados en el eCRF apropiado.

Los tratamientos antineoplásicos previos deben registrarse en los eCRF apropiados, independientemente de la fecha de interrupción del tratamiento/procedimiento. Si un participante requiere tratamiento con cualquier medicamento nuevo que se excluya específicamente a continuación, se discontinuará el tratamiento del participante, este deberá completar la visita de EOT e ingresará en el Período de Seguimiento Postratamiento (PTFP) del estudio. El investigador debe consultar al monitor médico por cualquier pregunta sobre si un nuevo medicamento o la dosis de un medicamento existente requerirá que el participante deje de participar en el estudio.

Para obtener información sobre otros medicamentos que puedan interactuar con el IP y afectar su metabolismo, farmacocinética o excreción, Ver el Manual del Investigador y/o el prospecto local. La mejor atención de apoyo para este estudio excluye específicamente cirugía neoplásica, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia y quimioterapia sistémica donde el objetivo es erradicar o retrasar la progresión de la enfermedad.

Los siguientes medicamentos concomitantes están específicamente excluidos durante el transcurso del estudio:

- Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) distintos del IP asignado y otros factores de crecimiento hematopoyético de glóbulos rojos (por ejemplo, interleucina 3)
- Factores estimulantes de colonias de granulocitos (es decir, G-CSF, GM-CSF), excepto a criterio del investigador para los participantes que reciben epoetina alfa y que no tienen una mejora de la Hb como se especifica en la Sección 7.4.2 o en caso de fiebre neutropénica.
- Agentes/terapias citotóxicas, quimioterapéuticas, dirigidas o en investigación
- Azacitidina, decitabina u otros agentes hipometilantes
- Lenalidomida, talidomida y otros fármacos inmunomoduladores (IMiD)
- Hidroxiurea y otros agentes alquilantes
- Andrógenos, a menos que sea para tratar el hipogonadismo
- Retinoides orales (se permiten los retinoides tópicos)
- Trióxido de arsénico
- Interferón e interleucinas
- No se permiten tratamientos concurrentes con cualquier otro agente en investigación.
- Las vacunas a virus vivos contra la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) no deben administrarse a un participante durante el estudio, incluso durante el tratamiento, el Período de Seguimiento de seguridad y dentro de los 3 meses posteriores a la última dosis del IP/IMP.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

Para las intervenciones del estudio no proporcionadas por el Patrocinador y obtenidas comercialmente por el centro, el almacenamiento debe ser de acuerdo con la etiqueta del producto.

## 7.6 Cumplimiento con la intervención del estudio

El personal del estudio administrará luspatercept como inyección SC en el centro clínico. Por lo tanto, no es necesario monitorear el cumplimiento de los participantes con el régimen de tratamiento en el brazo de luspatercept.

La epoetina alfa puede ser autoadministrada por el participante o por una enfermera que acude al domicilio en ciertos puntos temporales según las regulaciones locales y nacionales, si se cumplen ciertos requisitos como se detalla adicionalmente en la Sección 7.1.4. El cumplimiento con la autoadministración de epoetina alfa se controlará mediante el uso de un diario del medicamento u otros procedimientos locales establecidos en el centro de investigación.

El investigador o la persona designada es responsable de contabilizar todos los IP (luspatercept y epoetina alfa) que se administren durante el transcurso del estudio. Se llevará un registro preciso de toda la administración del IP en la sección correspondiente del eCRF y los documentos fuente del participante.

- Cuando los participantes reciben la dosis en el centro, la fecha y la hora de cada dosis administrada en la clínica se registrarán en los documentos fuente y en el CRF. La dosis de la intervención del estudio y la identificación del participante del estudio serán confirmadas en el momento de la dosificación por un miembro del personal del centro de estudio que no sea la persona que administra la intervención del estudio. Cuando los participantes se autoadministren las intervenciones del estudio en el hogar, se evaluará el cumplimiento con la intervención del estudio en cada visita. El cumplimiento se evaluará durante las visitas al centro y se documentará en los documentos fuente y en el formulario correspondiente. Las desviaciones respecto del régimen de dosificación prescrito deben registrarse en el CRF.
- Se debe llevar un registro de la cantidad de intervención del estudio (luspatercept o epoetina) dispensada y administrada por cada participante, y se debe conciliar con los registros de la intervención del estudio y de cumplimiento. Las fechas de inicio y finalización de la intervención, incluidas las fechas de retrasos en la intervención y/o reducciones de dosis, también se registrarán en el CRF.

## 7.7 Terapia concomitante

La información sobre medicamentos y procedimientos previos y concomitantes debe registrarse en el eCRF correspondiente a partir de las 8 semanas anteriores a la aleatorización. Todos los tratamientos antineoplásicos previos deben registrarse en el eCRF correspondiente.

Ver la Sección 7.7.1 y 7.7.2 para obtener más información sobre medicamentos prohibidos y permitidos.



La intervención del estudio no suministrada por el Patrocinador debe conservarse de conformidad con el prospecto.

Se debe conservar documentación sobre el IP/IMP/No IMP/AxMP (ya sea suministrado por el Patrocinador o no), que incluya todos los procesos requeridos para garantizar que el medicamento sea administrado con precisión. Esto incluye documentación sobre almacenamiento del medicamento, administración y, según corresponda, temperaturas de almacenamiento, reconstitución y uso de los procesos requeridos (por ejemplo, diluyentes requeridos, equipos de administración).

- El investigador o la persona designada debe confirmar que se han mantenido las condiciones de temperatura adecuadas durante el tránsito para toda la intervención del estudio recibida, y que cualquier discrepancia se informe y resuelva antes de usar la intervención del estudio.
- Solo los participantes enrolados en el estudio pueden recibir la intervención del estudio, y solo el personal autorizado del centro puede suministrar, preparar o administrar la intervención del estudio.
- Toda la intervención del estudio debe almacenarse en un área segura, de ambiente controlado y monitoreada (en forma manual o automatizada) de acuerdo con las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, con acceso limitado al investigador y al personal autorizado del centro.
- El investigador, la institución, el director de la institución médica (según corresponda) o el personal autorizado del centro son responsables de la contabilidad, la conciliación y el mantenimiento de registros de la intervención del estudio (es decir, registros de recepción, conciliación y disposición final).
- En el Manual de Farmacia y el Apéndice 2, se proporcionan más pautas e información para la disposición final de las intervenciones del estudio no utilizadas.

### 7.5.1 **Procedimientos de contabilidad**

La contabilidad del IP que se administre durante el curso del estudio es responsabilidad del investigador o su designado.

Los suministros clínicos de investigación deben ser recibidos por una persona designada en el centro clínico y deben mantenerse en un lugar seguro y con temperatura controlada. El centro de investigación debe mantener registros precisos que demuestren las fechas y las cantidades del IP recibidas, a quién se administró (contabilidad por cada participante), y los recuentos de cualquier IP destruido o devuelto accidental o deliberadamente.

Se llevará un registro preciso de toda la administración del IP en la sección correspondiente del eCRF y los documentos fuente del participante.

Para los viales de luspatercept y epoetina alfa, a menos que se notifique lo contrario, todos los viales, tanto usados como sin usar, deben guardarse para fines de contabilidad del fármaco. Los viales usados se pueden desechar, según los procedimientos operativos estándar de la institución, después de que el monitor haya completado la contabilidad del medicamento. En el caso de las jeringas prellenadas de epoetina alfa, solo el IP no utilizado debe guardarse para fines de contabilidad del medicamento, ya que las jeringas usadas deben desecharse en contenedores para objetos punzocortantes, a menos que se notifique lo contrario.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

- a Debe hacerse todo lo posible para evaluar el recuento de blastos en sangre periférica antes de la dosificación; sin embargo, en circunstancias en las que los resultados no estén fácilmente disponibles en el momento de la dosificación planificada, el investigador puede proceder con la dosificación siempre que no haya signos de progresión clínica. En este caso, los resultados deben evaluarse tan pronto como estén disponibles (pero a más tardar 3 días después de la dosificación). Si se observa la presencia de  $\geq 1\%$  de blastos en sangre periférica, se deben seguir inmediatamente las acciones descritas en la tabla anterior.
- b Posible, probable o definitivamente relacionado con el IP.
- c Incluye presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg.
- d Si el retraso de la dosis es  $> 12$  semanas consecutivas, se debe discontinuar el tratamiento.
- e Basado en el valor de Hb previo a la dosis, no influenciado por la transfusión de glóbulos rojos (es decir, resultado de Hb al menos  $\geq 21$  días después de la última transfusión de glóbulos rojos); la Hb debe volver a controlarse semanalmente durante el retraso de la dosis.
- f Evaluación obligatoria solo en las visitas cada 3 semanas (S4D1, S7D1, S10D1, etc.).
- g ULN  $> 10\ 000$  WBC/ $\mu$ L totales o según lo definido por los estándares institucionales.
- h Se debe preparar un frotis de sangre periférica para la evaluación del laboratorio central de patología.
- i A criterio del investigador, las muestras de médula ósea también pueden recolectarse y analizarse centralmente para evaluar el estado de la enfermedad MDS (p. ej., citomorfología) antes de tomar una decisión sobre la discontinuación del tratamiento. El laboratorio central también debe confirmar  $< 5\%$  de blastos en médula ósea antes de reanudar el tratamiento.
- j El investigador puede comunicarse con el Monitor Médico antes de tomar la decisión de discontinuar el tratamiento.

## 7.5 Preparación / Manejo / Almacenamiento / Contabilidad

Luspatercept será proporcionado por el Patrocinador. Luspatercept para uso inyectable está formulado como torta / polvo liofilizado, estéril y sin conservantes. Luspatercept para uso inyectable está disponible en viales de 25 mg y 75 mg y, cuando se reconstituye con agua para inyección, cada uno consiste en 50 mg/ml de luspatercept en una solución a base de tampón de citrato 10 mM (10 mM citrato, pH 6.5, 9% sacarosa, 0.02% polisorbato 80). Se recomienda que el luspatercept inyectable reconstituido, a temperatura ambiente, se utilice inmediatamente después de la reconstitución.

Luspatercept se administrará el Día 1 cada 3 semanas (21 días). La etiqueta del IP incluirá toda la información necesaria o aplicable según las normas o requisitos locales. La epoetina alfa se administrará una vez por semana.

La aleatorización, el dispensado de los medicamentos, la reducción/aumento de dosis y la discontinuación de los medicamentos se realizarán mediante un sistema IRT. El personal autorizado del centro debe comunicarse con el IRT para la aleatorización, la asignación del IP/IMP al comienzo de cada ciclo, el registro de reducciones o aumentos de dosis, y la discontinuación del tratamiento. La confirmación de cada llamada se enviará al centro de investigación y al Patrocinador.

El IP/No IMP/AxMP debe almacenarse en un área segura de acuerdo con las regulaciones locales. Es responsabilidad del investigador, o de su designado donde se permita, garantizar que el IP/IMP/No IMP/AxMP solo sea entregado a los participantes del estudio. El IP/IMP/No IMP/AxMP debe ser entregado solo en los centros del estudio oficiales por personal autorizado de acuerdo con las disposiciones locales.

El gerente de almacenamiento del producto debe garantizar que la intervención del estudio se almacene de conformidad con las condiciones ambientales (temperatura, luz y humedad) según determina el Patrocinador. Si surgen dudas en cuanto a la calidad o el aspecto de la intervención del estudio, esta no debe ser dispensada y se debe contactar al Patrocinador de inmediato.

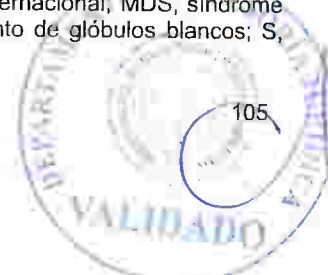


**Tabla 7.4.2-2: Modificación de la dosis de epoetina alfa**

| Evento el día de la dosificación (evaluado previo a cada administración del IP en la visita respectiva <sup>a)</sup> )  | Acción   |
|---|--|
| Pérdida de respuesta o caída de Hb $\geq 1$ g/dL (0.6 mmol/L) al reducir la dosis   | Aumentar en 1 nivel de dosis según la Tabla 7.4.2-1. Debe transcurrir un mínimo de 4 semanas entre aumentos de dosis. A criterio del investigador, se puede agregar G-CSF (filgrastim) en una dosis de 1-2 mcg/kg por vía subcutánea una o dos veces por semana para los participantes sin mejora de la Hb desde el valor basal, no antes de ocho semanas después del primer aumento de la dosis de epoetina alfa basado en las normas y directrices locales de tratamiento.   |
| Aumento de $\geq 50\%$ en WBC en comparación con los WBC predosis del ciclo de tratamiento anterior y por encima del ULN en ausencia de una afección asociada (p. ej., infección o uso concomitante de corticosteroides) <sup>f</sup> | Retrasar la dosis; volver a controlar el CBC, incluyendo WBC, al menos semanalmente durante el retraso de la dosis.<br>El tratamiento puede reanudarse si los valores de WBC están por debajo del ULN <sup>g</sup> dentro de las 2 semanas.<br>Si los WBC permanecen por encima del ULN <sup>g</sup> durante $\geq 2$ semanas consecutivas en ausencia de una afección asociada (p. ej., infección o uso concomitante de corticosteroides), continuar con el retraso de la dosis y recolectar muestras de médula ósea/sangre periférica para evaluar el estado de la enfermedad MDS.   |
|   | El tratamiento puede reanudarse en los siguientes casos:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS<sup>72</sup><br/>Y</li> <li>• Los valores de WBC regresan por debajo del ULN.</li> </ul> Discontinuar el tratamiento en caso de:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS<sup>72</sup><br/>O</li> <li>• Los WBC permanecen por encima del ULN. <sup>g</sup></li> </ul>   |
| Presencia de $\geq 1\%$ de blastos en sangre periférica <sup>i</sup> (basado en una muestra de hematología del laboratorio local o central)   | Interrumpir la dosis; preparar inmediatamente un frotis de sangre periférica <sup>h1</sup> para la evaluación de citomorfología por parte del laboratorio central de patología.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la evaluación citomorfológica del laboratorio central de patología confirma <math>\geq 1\%</math> de blastos en sangre periférica, discontinuar el tratamiento. <sup>i</sup></li> <li>• Si la evaluación citomorfológica del laboratorio central de patología determina que hay <math>&lt; 1\%</math> de blastos en sangre periférica, repetir la evaluación hematológica.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si hay presencia de <math>&lt; 1\%</math> de blastos en sangre periférica, el tratamiento puede reanudarse en la siguiente administración programada de epoetina alfa.</li> <li>- Si hay presencia de <math>\geq 1\%</math> de blastos en sangre periférica, discontinuar el tratamiento. <sup>i</sup></li> </ul> </li> </ul> |

Abreviaturas: AE, evento adverso; CBC, hemograma completo; D, día; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; Hb, hemoglobina; IP, producto en investigación; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; MDS, síndrome mielodisplásico; RBC, glóbulo rojo; ULN, límite superior del rango normal; WBC, recuento de glóbulos blancos; S, semana.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

- discontinuación del tratamiento. El laboratorio central también debe confirmar < 5% de blastos en médula ósea antes de reanudar el tratamiento.
- i El investigador puede comunicarse con el Monitor Médico antes de tomar la decisión de discontinuar el tratamiento.
  - i Grados de toxicidad de trombocitopenia, leucopenia y neutropenia según lo definido por los criterios CTCAE.

#### 7.4.2 Ajuste y modificación de la dosis de epoetina alfa

Se deben hacer los ajustes de dosis apropiados para mantener las concentraciones de Hb dentro del rango objetivo de 10 g/dL a 11.5 g/dL (6.2 mmol/L a 7.14 mmol/L), independientemente de las transfusiones. Comenzando ya en la visita de dosificación del S7D1 (es decir, la Dosis 7) de epoetina alfa y con la evaluación del investigador, se puede aumentar el nivel de dosis de los participantes de manera gradual más allá de la dosis inicial de 450 UI/kg a 787.5 UI/kg y 1050 UI/kg (dosis total de 80 000 UI). Los aumentos y las disminuciones de dosis se deben hacer de a un nivel de dosificación a la vez (Tabla 7.4.2-1). Debe transcurrir un mínimo de 4 semanas entre aumentos de dosis. Según el criterio del investigador, se permitirá el uso de G-CSF durante el Período de Tratamiento para los pacientes que reciben epoetina alfa concurrentemente y que no demuestran una mejora de la Hb desde el valor basal 8 semanas después del primer aumento de la dosis de epoetina alfa según las pautas y los estándares de tratamiento locales. La dosis recomendada de G-CSF es de 1 a 2 mcg/kg por vía subcutánea una o dos veces por semana.

Puede ser necesario retrasar y/o reducir o discontinuar la dosis debido al aumento de Hb o a un AE. Para obtener más información sobre las pautas de modificación de la dosis de epoetina alfa, Ver la Tabla 7.4.2-2.

**Tabla 7.4.2-1: Nivel de dosis inicial de epoetina alfa con reducciones y aumentos de dosis**

| Nivel de dosis -1                          | Nivel de dosis inicial                   | Nivel de dosis +1                          | Nivel de dosis +2                         |
|--|--|--|---|
| 337.5 UI/kg (dosis máxima total 40 000 UI) | 450 UI/kg (dosis máxima total 40 000 UI) | 787.5 UI/kg (dosis máxima total 80 000 UI) | 1050 UI/kg (dosis máxima total 80 000 UI) |

Las dosis individuales de epoetina alfa según el peso corporal se redondearán al siguiente nivel de dosis de 2000 UI para el Nivel de Dosis Inicial y el Nivel de Dosis -1, y hasta las siguientes 4000 UI para el Nivel de Dosis +1 y el Nivel de Dosis +2 para las dosis que excedan una dosificación calculada de 56 000 UI según el peso corporal. Las dosis se pueden redondear a las 10 000 UI más cercanas para los participantes que usan jeringas prellenadas.

**Tabla 7.4.2-2: Modificación de la dosis de epoetina alfa**

| Evento el día de la dosificación (evaluado previo a cada administración del IP en la visita respectiva <sup>a)</sup> ) | Acción   |
|--|--|
| Cualquier sospecha de AE relacionado $\geq$ Grado 3 <sup>b, c</sup>  | Retrasar la dosis <sup>d</sup> hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 1 o al valor basal, y luego reducir la dosis en 1 nivel de dosis de acuerdo con la Tabla 7.4.2-1.                              |
| > 2 reducciones de dosis por sospecha de AE relacionado <sup>b</sup>   | Discontinuar el tratamiento.   |
| $\Delta$ Hb > 2.0 g/dL (1.2 mmol/L) durante 4 semanas (no influenciado por transfusiones de glóbulos rojos)            | Considerar disminuir la dosis en 1 nivel de dosis de acuerdo con la Tabla 7.4.2-1.   |
| Hb predosis $\geq$ 11.5 g/dL (7.14 mmol/L) <sup>e</sup>  | Retrasar la dosis hasta Hb < 11.0 g/dL (6.8 mmol/L). <sup>e</sup> Reiniciar en el mismo nivel de dosis o reducir en 1 nivel de dosis de acuerdo con la Tabla 7.4.2-1 (a criterio del investigador) |



**Tabla 7.4.1-2: Modificación de la dosis de luspatercept: Pautas para el retraso, la reducción y la suspensión de la dosis**

| Evento el día de la dosificación (evaluado previo a cada administración del IP en la visita respectiva <sup>a)</sup> )   | Acción   |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la evaluación citomorfológica del laboratorio central de patología confirma <math>\geq 1\%</math> de blastos en sangre periférica, interrumpir el tratamiento. <sup>i</sup></li> <li>• Si la evaluación citomorfológica del laboratorio central de patología determina que hay <math>&lt; 1\%</math> de blastos en sangre periférica, repetir la evaluación hematológica.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si hay presencia de <math>&lt; 1\%</math> de blastos en sangre periférica, el tratamiento puede reanudarse en la siguiente administración programada de luspatercept.</li> <li>- Si hay presencia de <math>\geq 1\%</math> de blastos en sangre periférica, discontinuar el tratamiento. <sup>i</sup></li> </ul> </li> </ul>  |
| <p>Leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un empeoramiento de <math>\geq 2</math> grados <sup>l</sup> de leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia hasta <math>\geq</math> Grado 3 durante el tratamiento con luspatercept sin ninguna otra causa probable (p. ej., evento infeccioso, traumatismo, etc.)</li> <li>• Empeoramiento de la anemia</li> <li>• Un aumento de <math>\geq 50\%</math> en la carga transfusional desde la condición basal en combinación con un empeoramiento inexplicable desde la condición basal de <math>\geq 2</math> grados <sup>l</sup> de la leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia</li> </ul> | <p>Retrasar la dosis <sup>d</sup> y repetir los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas semanalmente durante 2 semanas consecutivas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas mejoran al valor basal o a <math>\leq</math> Grado 1, reanudar el tratamiento en la misma dosis o una dosis menor.</li> <li>• Si los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas no mejoran como se definió anteriormente, recolectar muestras de médula ósea y sangre periférica para evaluar el estado de la enfermedad MDS.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se confirma la progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS<sup>72</sup> discontinuar el tratamiento.</li> <li>- Si no se confirma la progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS<sup>72</sup> discutir la dosificación futura con Monitor Médico.</li> </ul> </li> </ul> |

Abreviaturas: AE, evento adverso; CBC, hemograma completo; CTCAE, Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos; Hb, hemoglobina; IP, producto en investigación; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; MDS, síndrome mielodisplásico; RBC, glóbulo rojo; ULN, límite superior del rango normal; WBC, recuento de glóbulos blancos.

<sup>a</sup> Debe hacerse todo lo posible para evaluar el recuento de blastos en sangre periférica antes de la dosificación; sin embargo, en circunstancias en las que los resultados no estén fácilmente disponibles en el momento de la dosificación planificada, el investigador puede proceder con la dosificación siempre que no haya signos de progresión clínica. En este caso, los resultados deben evaluarse tan pronto como estén disponibles (pero a más tardar 3 días después de la dosificación). Si se observa la presencia de  $\geq 1\%$  de blastos en sangre periférica, se deben seguir inmediatamente las acciones descritas en la tabla anterior.

<sup>b</sup> Posible, probable o definitivamente relacionado con el IP.

<sup>c</sup> Incluye presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg.

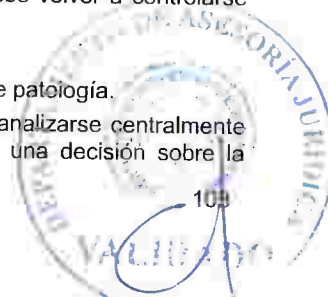
<sup>d</sup> Si el retraso de la dosis es  $> 12$  semanas consecutivas, se debe discontinuar el tratamiento.

<sup>e</sup> Basado en el valor de Hb previo a la dosis, no influenciado por la transfusión de glóbulos rojos (es decir, resultado de Hb al menos  $\geq 21$  días después de la última transfusión de glóbulos rojos); la Hb debe volver a controlarse semanalmente durante el retraso de la dosis.

<sup>f</sup> ULN  $> 10\,000$  WBC/ $\mu$ L totales o según lo definido por los estándares institucionales.

<sup>g</sup> Se debe preparar un frotis de sangre periférica para la evaluación del laboratorio central de patología.

<sup>h</sup> A criterio del investigador, las muestras de médula ósea también pueden recolectarse y analizarse centralmente para evaluar el estado de la enfermedad MDS (p. ej., citomorfológica) antes de tomar una decisión sobre la





**Tabla 7.4.1-1: Nivel de dosis inicial de luspatercept con reducciones y aumentos de dosis**

| Tercera reducción de dosis | Segunda reducción de dosis | Primera reducción de dosis | Nivel de dosis inicial | Primer aumento de dosis | Segundo aumento de dosis |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 0.45 mg/kg                 | 0.6 mg/kg                  | 0.8 mg/kg                  | 1.0 mg/kg              | 1.33 mg/kg              | 1.75 mg/kg               |

Se debe evaluar la Hb de los participantes, y los resultados deben estar disponibles antes de cada administración de la intervención del estudio. Si se realizó una transfusión antes de la dosificación, se debe considerar la Hb previa a la transfusión para fines de dosificación (es decir, Hb  $\geq$  21 días desde la transfusión anterior).

**Tabla 7.4.1-2: Modificación de la dosis de luspatercept: Pautas para el retraso, la reducción y la suspensión de la dosis**

| Evento el día de la dosificación (evaluado previo a cada administración del IP en la visita respectiva <sup>a</sup> )   | Acción  |
|---|---|
| Cualquier sospecha de AE relacionado $\geq$ Grado 3 <sup>b, c</sup>   | Retrasar la dosis <sup>d</sup> hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 1 o al valor basal, y luego reducir la dosis en 1 nivel de dosis de acuerdo con la Tabla 7.4.1-1.   |
| > 2 reducciones de dosis continuas por sospecha de AE relacionado <sup>b</sup>  | Discontinuar el tratamiento.  |
| $\Delta$ Hb > 2.0 g/dL (1.2 mmol/L) (no influenciado por transfusiones de glóbulos rojos <sup>e</sup> ) en comparación con la Hb predosis de la administración anterior de luspatercept                                 | Reducir la dosis en 1 nivel de dosis según la Tabla 7.4.1-1 si $\Delta$ Hb no se pudo atribuir a las transfusiones de glóbulos rojos.   |
| Hb predosis $\geq$ 11.5 g/dL (no influenciado por la transfusión) (7.14 mmol/L) <sup>e</sup>  | Retrasar la dosis hasta Hb < 11.0 g/dL (6.8 mmol/L). <sup>e</sup>   |
| Aumento de $\geq$ 50% en WBC en comparación con los WBC predosis del ciclo de tratamiento anterior y por encima del ULN en ausencia de una afección asociada (p. ej., infección o uso concomitante de corticosteroides) | Retrasar la dosis; volver a controlar el CBC, incluyendo WBC, al menos semanalmente durante el retraso de la dosis.<br>El tratamiento puede reanudarse si los valores de WBC están por debajo del ULN <sup>f</sup> dentro de las 2 semanas.<br>Si los WBC permanecen por encima del ULN <sup>f</sup> durante $\geq$ 2 semanas consecutivas en ausencia de una afección asociada (p. ej., infección o uso concomitante de corticosteroides), continuar con el retraso de la dosis y recolectar muestras de médula ósea/sangre periférica para evaluar el estado de la enfermedad MDS.<br>El tratamiento puede reanudarse en el siguiente caso:<br>Ausencia de progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS <sup>72</sup> Y los valores de WBC regresan por debajo del ULN.<br>Discontinuar el tratamiento en el siguiente caso:<br>Progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta del IWG 2006 para alterar la historia natural del MDS <sup>72</sup><br>O los WBC permanecen por encima del ULN. <sup>f</sup> |
| Presencia de $\geq$ 1% de blastos en sangre periférica (basado en una muestra de hematología del laboratorio local o central)   | Interrumpir la dosis; preparar inmediatamente un frotis de sangre periférica <sup>g, h</sup> para la evaluación de citomorfología por parte del laboratorio central de patología.   |

### 7.3 Ciego

Este es un estudio aleatorizado abierto. El tratamiento específico que recibirá el participante se asignará mediante IRT. El centro se comunicará con el Sistema de Respuesta Interactiva antes del inicio de la administración de la intervención del estudio para cada participante. El centro registrará la asignación de tratamiento en el correspondiente formulario de reporte del caso (CRF), si es necesario.

### 7.4 Modificación de la dosis

#### 7.4.1 Ajuste y modificación de la dosis de luspatercept

Se permitirán aumentos de dosis desde la dosis inicial de 1.0 mg/kg o desde un nivel de dosis más bajo (debido a reducciones de dosis anteriores) hasta una dosis máxima de 1.75 mg/kg durante el Período de Tratamiento del estudio. Se deben hacer los ajustes de dosis apropiados para mantener las concentraciones de Hb dentro del rango objetivo de 10 g/dL a 11.5 g/dL (6.2 mmol/L a 7.14 mmol/L), independientemente de las transfusiones. Comenzando ya en la visita de dosificación del S7D1 (es decir, la Dosis 3) de luspatercept, y con la evaluación del investigador antes de cada dosificación posterior de luspatercept, se puede aumentar el nivel de dosis de los participantes de manera gradual más allá de la dosis inicial de 1.0 mg/kg hasta 1.33 mg/kg, y hasta un máximo de 1.75 mg/kg (Tabla 7.1-1), si se cumplen todos los criterios siguientes:

- Los niveles de Hb del participante están por debajo del rango objetivo de 10 g/dL a 11.5 g/dL (6.2 mmol/L a 7.14 mmol/L). Si los niveles de Hb se encuentran entre 10 g/dL y 11.5 g/dL (6.2 mmol/L y 7.14 mmol/L) debido a la influencia de las transfusiones, aún se puede ajustar la dosis (considere los otros 3 criterios que se indican a continuación).
- El aumento del nivel de Hb del participante en comparación con la muestra de Hb tomada antes de la dosis anterior de luspatercept es  $\leq 1$  g/dL (0.6 mmol/L). Si se produjo una transfusión antes de la dosificación, se debe considerar la Hb previa a la transfusión para fines de dosificación (es decir, Hb  $\geq 21$  días desde la transfusión anterior).
- Las 2 administraciones anteriores más recientes de luspatercept evaluadas deben ser al mismo nivel de dosis.
- El participante no debe haber cumplido con los criterios de retraso y/o reducción de la dosis del protocolo en las 2 administraciones más recientes de luspatercept (a excepción del retraso de la dosis requerido debido a la influencia de las transfusiones de glóbulos rojos). Ver la Tabla 7.4.1-2.

Si se cumplen todos los criterios anteriores, la dosis puede aumentarse en 1 nivel de dosis. El nivel de dosis debe titularse individualmente para cada participante y no debe exceder los 1.75 mg/kg. La dosis inicial con aumentos y reducciones de dosis se presenta a continuación como referencia (Ver la Tabla 7.4.1-1).

Puede ser necesario retrasar y/o reducir o interrumpir la dosis debido al aumento de Hb o a un AE. Para obtener más información sobre las pautas de modificación de la dosis de luspatercept, Ver la Tabla 7.4.1-2.

El nivel de dosis inicial con reducciones y aumentos de dosis se presenta a continuación como referencia (Tabla 7.4.1-1).



capturar esta información, se proporcionará a los participantes un diario de transfusiones del participante, y el centro lo revisará cuando el participante lo devuelva. Ver la Sección 9.1.2.1.

Las etiquetas del IP/IMP incluirán toda la información necesaria o aplicable según las normas o requisitos locales.

### 7.1.5 Administración de epoetina alfa en casa

El diseño del estudio permite que cada participante incluido en el brazo de epoetina alfa reciba la inyección en su casa en ciertas semanas donde lo permitan las leyes y regulaciones locales aplicables. Epoetina alfa puede ser autoadministrada en casa por el participante o administrada por una enfermera que va al domicilio. En el caso de la administración en casa, no se requieren las mediciones de la presión arterial y el peso. Cuando los participantes se autoadministran la(s) intervención(es) del estudio en casa, el cumplimiento con la intervención en estudio se evaluará en cada visita. El cumplimiento de la epoetina alfa administrada en casa será monitoreado mediante el uso de un diario de medicación y será evaluado durante las visitas al centro y documentado en los documentos fuente y formularios pertinentes. La(s) desviación(es) del régimen de dosificación prescrito deben registrarse en el CRF.

### 7.2 Asignación de la intervención del estudio

Para la aleatorización, el patrocinador implementará un sistema de Tecnología de Respuesta Interactiva para asignar los números de participante y el grupo de tratamiento en estudio, así como el manejo del suministro del fármaco. Los participantes serán aleatorizados para recibir BMS-986346/ACE-536/luspatercept o epoetina alfa de acuerdo con un esquema de aleatorización generado por computadora.

La asignación del tratamiento (aleatorización) ocurrirá al final del Período de Selección, una vez que se hayan completado todos los procedimientos de selección requeridos y se hayan enviado todos los datos requeridos al Patrocinador o su representante autorizado.

Al personal de investigación designado en cada centro de investigación se le asignará una cuenta de usuario protegida con contraseña, que les permitirá acceder al IRT para enrolar a los participantes. La aleatorización, el dispensado de los medicamentos, la reducción/aumento de dosis y la suspensión de los medicamentos se realizarán mediante un sistema IRT. El personal autorizado del centro debe comunicarse con el IRT para la aleatorización, la asignación de la intervención del estudio al comienzo de cada ciclo, para registrar las reducciones o los aumentos de dosis, y para la interrupción del tratamiento. La confirmación de cada transacción se enviará al centro de investigación y a BMS.

Los participantes cuya elegibilidad haya sido confirmada por el Investigador serán aleatorizados para recibir luspatercept (ACE-536) o epoetina alfa. La aleatorización se estratificará según el estado de sideroblastos en anillo (RS) a la basal (positivos frente a negativos), el nivel de eritropoyetina sérica endógena (sEPO) a la basal ( $\leq 200$  frente a  $> 200 - \leq 500$ ) y el IPSS-R (muy bajo, bajo e intermedio  $\geq 3,5$ ) a la basal. La estratificación se realizará en el momento de la aleatorización mediante IRT.



de transfusiones del paciente, y el centro lo revisará cuando el participante lo devuelva (Ver la Sección 9.1.2.1).

#### 7.1.4 Administración y cronograma de epoetina alfa

Epoetina alfa se administrará como inyección SC QW (cada 7 días  $\pm$  2 días) en una dosis inicial de 450 UI/kg (la dosis inicial total máxima es de 40 000 UI). Las dosis se pueden aumentar a partir de la visita de dosificación del S7D1 (es decir, la Dosis 7), como se describe en la Sección 7.4.2. Las dosis individuales de epoetina alfa, según el peso corporal, se redondearán al siguiente nivel de dosis de 2000 UI para el Nivel de Dosis Inicial y el Nivel de Dosis -1; y hasta las 4000 UI siguientes para el Nivel de Dosis +1 y el Nivel de Dosis +2 para dosis que excedan una dosificación calculada de 56 000 UI según el peso corporal (la dosis total máxima es de 80 000 UI). Las dosis se pueden redondear a las 10 000 UI más cercanas para los participantes que usan jeringas prellenadas de epoetina alfa. Según el criterio del investigador, se permitirá G-CSF en función de las normas y directrices de tratamiento locales, durante el Período de Tratamiento para los pacientes que reciben epoetina alfa concurrentemente y que no demuestran una mejora de la Hb desde la condición basal 8 semanas después del primer aumento de la dosis de epoetina alfa (Ver la Sección 7.4.2 para obtener detalles).

Como la epoetina alfa se dosifica de acuerdo con el peso corporal, el peso del participante se evaluará semanalmente hasta S4D1 y luego cada tres semanas (es decir, S7D1, S10D1, etc.) y, en caso de retraso de la dosis, al reiniciar el tratamiento. Los cambios del peso corporal de  $\leq$  5% respecto del peso más reciente no requieren un ajuste de dosis.

A partir de la visita del S4D1, las visitas al centro para la administración del IP solo se requieren para cada tercera dosis (es decir, S7D1, S10D1, S13D1, S16D1, etc.) hasta la W96. Se permite la autoadministración por parte del paciente o la administración por parte de un servicio de enfermería entre las visitas al centro de dosificación, a criterio del investigador (es decir, S5D1 y S6D1; S8D1 y S9D1; S11D1 y S12D1, etc.), si está en línea con la práctica local. Se permite una ventana de  $\pm$  2 días para la administración de epoetina alfa. En caso de que se requieran ajustes de dosis de epoetina alfa, la dosificación debe realizarse en el centro clínico solo hasta que se haya completado el proceso de ajuste de dosis.

La administración del IP se documentará en el registro fuente del participante. El cumplimiento con la epoetina alfa administrada fuera del centro se controlará mediante el uso de un diario de medicación y otros procedimientos locales establecidos en el centro de investigación. Se proporcionará a los participantes un diario de medicación y el centro lo revisará cuando el participante lo devuelva.

Durante el periodo de tratamiento, se debe evaluar la Hb, el peso y la presión arterial de los participantes antes de cada administración del IP en el centro clínico (Q3W). No es necesario medir la presión arterial ni el peso en los días en que se administra epoetina alfa fuera del centro de estudio.

Además, el personal del centro clínico también debe confirmar (y documentar en el registro fuente del participante) si el participante recibió transfusiones (incluida cualquier transfusión recibida en instituciones distintas del centro de estudio entre las visitas del estudio) antes de cada administración del IP. Además de los procedimientos locales establecidos en el centro para



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

muestras del medicamento luspatercept, mantenidas en las condiciones de almacenamiento recomendadas, son estables durante la vida útil indicada en la etiqueta. Consulte el manual de farmacia para obtener más detalles.

La BSC se administrará según sea necesario de acuerdo con las instrucciones del investigador. La BSC será suministrada por el centro.

### 7.1.2 **Epoetina alfa**

La epoetina alfa se suministrará de forma centralizada o se obtendrá de conformidad con el acuerdo de estudio clínico local y con los lineamientos locales según cada país. Ver la información de prescripción local de epoetina alfa para obtener más detalles sobre las formulaciones disponibles (jeringas prellenadas o viales), la preparación, las condiciones de almacenamiento, las indicaciones aprobadas, las precauciones conocidas, las advertencias y las reacciones adversas de epoetina alfa (Ver la versión actual de la Información de Prescripción). Consulte el manual de farmacia para más detalles. El cronograma de dosificación de epoetina alfa y los ajustes de dosis a seguir para este estudio se describen en la Sección 7.1.4.

### 7.1.3 **Administración y Cronograma de luspatercept**

Luspatercept se administrará como inyección subcutánea (SC) cada 3 semanas en un nivel de dosis inicial de 1.0 mg/kg. Las dosis se pueden aumentar a partir de la visita de dosificación del S7D1 (es decir, la Dosis 3), como se describe en la Sección 7.4.1.

El personal del estudio administrará luspatercept a los participantes en el centro clínico, y la administración se documentará en el registro fuente del participante. Se debe evaluar la Hb, los WBC, el porcentaje de mieloblastos en la sangre, la presión arterial y el peso de los participantes (los cambios de peso corporal de  $\leq \pm 5\%$  no requieren un ajuste de dosis) antes de cada administración del IP (Q3W). Se debe utilizar el peso más reciente para el cálculo de la dosis.

Las inyecciones SC se administrarán en la parte superior del brazo, el muslo y/o el abdomen. Las dosis calculadas que requieren un volumen reconstituido superior a 1.2 ml deben dividirse en inyecciones separadas de volumen similar para aplicar en sitios separados utilizando la misma ubicación anatómica, pero en lados opuestos del cuerpo (por ejemplo, en muslo izquierdo y muslo derecho). El volumen máximo por inyección SC no debe exceder los 1.2 ml.

Los sitios de inyección se pueden rotar según el criterio del investigador, y las inyecciones se pueden administrar en el siguiente orden, según sea necesario: 1) parte superior del brazo derecho, 2) parte superior del brazo izquierdo, 3) parte superior del muslo derecho, 4) parte superior del muslo izquierdo.

Si se produce una transfusión el mismo día de la dosis, no se debe administrar luspatercept en la hora anterior al inicio de la transfusión, ni en las 2 horas posteriores al final de la transfusión.

El personal del centro clínico también debe confirmar (y documentar en el registro fuente del participante) si el participante recibió transfusiones (incluso en instituciones locales externas entre las visitas del estudio) antes de cada administración del IP. Además de los procedimientos locales vigentes en el centro, para capturar esta información, se proporcionará al participante un diario



**Tabla 7.1-1: Intervenciones del estudio administradas**

| Nombre del BRAZO                        | Luspatercept  | Epoetina alfa  |
|---|---|--|
| <b>Nivel de dosificación</b>            | El nivel de dosis inicial es de 1.0 mg/kg por inyección SC Q3W<br>Se puede aumentar la dosis hasta 1.75 mg/kg y reducirla hasta 0.45 mg/kg (Ver la Tabla 7.4.1-1)             | El nivel de dosis inicial es de 450 UI/kg QW (la dosis inicial total máxima es de 40 000 UI)<br>Se puede aumentar la dosis hasta 1050 UI/kg y reducirla hasta 337.5 UI/kg (Ver la Tabla 7.4.2-1) |
| <b>Vía de administración</b>            | Inyección SC  | Inyección SC   |
| <b>Uso</b>                              | Experimental  | Comparador activo  |
| <b>IMP y no IMP/AxMP</b>                | IMP   | IMP  |
| <b>Suministro</b>                       | Proporcionado centralmente por el Patrocinador  | Comparador proporcionado centralmente por el Patrocinador o localmente por el centro de estudio según corresponda  |
| <b>Embalaje y etiquetado</b>            | La intervención del estudio se proporcionará en una caja. Cada dosis unitaria de la intervención del estudio y la caja se etiquetarán de acuerdo con los requisitos del país. | La intervención del estudio se proporcionará en una caja. Cada dosis unitaria de la intervención del estudio y la caja se etiquetarán de acuerdo con los requisitos del país.                    |
| <b>Nombre actual / anterior o alias</b> | ACE-536<br>Luspatercept<br>Reblozyl<br>BMS-986346   | Epoetina alfa<br>PROCRIT®<br>Epogen®<br>Epoetina alfa HEXAL®, Binocrit®, Abseamed®   |

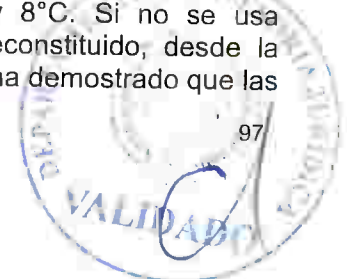
Abreviaturas: AxMP, producto medicinal auxiliar; IMP, producto medicinal en investigación; QW, cada semana; Q3W, cada 3 semanas; SC, subcutáneo.

### 7.1.1 Luspatercept

Luspatercept será proporcionado por el Patrocinador. Luspatercept para uso inyectable está formulado como torta/polvo liofilizado, estéril, sin conservantes. Luspatercept para uso inyectable se presenta en viales de 25 mg y 75 mg y, cuando se reconstituye con agua para inyección, cada uno consiste en 50 mg/ml de luspatercept en una solución basada en tampón de 10 mM de citrato (10 mM citrato, pH 6.5, 9% sacarosa, 0.02% polisorbato 80). Consulte el Manual de Farmacia para obtener detalles sobre el manejo y la preparación del medicamento luspatercept.

Reconstituya la cantidad de viales de REBLOZYL® para lograr la dosis adecuada según el peso del participante. Se debe utilizar el peso más reciente para el cálculo de la dosis. En caso de cambio en el peso del participante (de un 5% o más), la dosis debe volver a calcularse de acuerdo con el peso más reciente.

La condición de almacenamiento recomendada para luspatercept inyectable (25 mg/vial y 75 mg/vial; formulación en polvo liofilizado) es de 2°C a 8°C. Se recomienda que el luspatercept inyectable reconstituido, a temperatura ambiente, se administre inmediatamente. Sin embargo, se puede mantener hasta 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C. Si no se usa inmediatamente, el tiempo total de uso del luspatercept inyectable reconstituido, desde la reconstitución hasta la administración, no debe exceder las 24 horas. Se ha demostrado que las



- Todas las demás evaluaciones para las cuales no existen restricciones indicadas en la Tabla 2-1 y la Tabla 2-2 se considerarán válidas si no superan las 5 semanas de la nueva fecha de aleatorización planificada. Si está fuera de esta ventana, la evaluación debe repetirse. Para conocer las excepciones para las muestras de médula ósea, Ver la Sección 9.4.16 sobre las evaluaciones de citomorfología/citogenética.
- Sin embargo, las evaluaciones anormales que determinaron la inelegibilidad del participante siempre deben repetirse.

## 7 INTERVENCIONES DEL ESTUDIO Y TERAPIA CONCOMITANTE

La intervención del estudio se define como cualquier intervención en investigación, producto comercializado, placebo, procedimiento o dispositivo médico destinado a ser administrado a un participante del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio.

La intervención del estudio incluye tanto el Producto [Medicinal] en Investigación (IP/IMP) como el Producto [Medicinal] No en Investigación/Auxiliar (No IP/No IMP/AxMP) como se indica en la Tabla 7.1-1.

Un IP, también conocido como IMP en algunas regiones, se define como una forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se prueba o utiliza como referencia en un estudio clínico, incluidos los productos que ya cuentan con una autorización de comercialización pero que son utilizados o combinados (en cuanto a la formulación o el envase) de manera diferente de la forma autorizada, o son utilizados para una indicación no autorizada, o cuando se utilizan para obtener más información sobre la forma autorizada.

En este estudio, Luspatercept y Epoetina alfa se consideran Productos [Medicinales] en Investigación (IP/IMP) como se indica en la Tabla 7.1-1.

Otros medicamentos utilizados como medicación de soporte o de escape por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas, como componentes del estándar de tratamiento para un diagnóstico dado, pueden considerarse IP/AxMP.

### 7.1 Intervenciones del estudio administradas

Tabla 7.1-1: Intervenciones del estudio administradas

| Nombre del BRAZO                | Luspatercept  | Epoetina alfa   |
|---------------------------------|---|---|
| Nombre de la intervención       | Luspatercept (BMS-986346/ACE-536)                               | Epoetina alfa (Procrit/Binocrit)  |
| Tipo                            | Biológico   | Biológico   |
| Formulación de dosis            | Solución reconstituida a partir de polvo liofilizado en un vial | Jeringas prellenadas o viales   |
| Concentración de dosis unitaria | Viales de vidrio de 25 mg y 75 mg                               | 2000 UI en 0.5 ml<br>4000 UI en 0.4 ml<br>6000 UI en 0.6 ml<br>20 000 UI en 0.5 ml<br>30 000 UI en 0.75 ml<br>40 000 UI en 1.0 ml |



### 6.3 Restricciones relacionadas con el estilo de vida

No aplica. No se requieren restricciones.

### 6.4 Fallas de selección

Las fallas de selección se definen como participantes que otorgan su consentimiento para participar en el estudio clínico pero que posteriormente no ingresan en el estudio o no son incluidos en la población de análisis.

Se requiere un mínimo de información sobre la falla de selección para asegurar un reporte transparente de los participantes con falla de selección, a fin de satisfacer los requisitos de publicación de los Estándares Consolidados de Estudios de Reporte (CONSORT), según corresponda, y para responder a las consultas de las autoridades regulatorias. La información mínima incluye fecha del consentimiento, demografía, detalles sobre la falla de selección, criterios de elegibilidad y cualquier evento adverso serio (SAE) que se haya producido luego del consentimiento.

#### 6.4.1 *Reevaluación durante el Periodo de Selección o Introductorio*

Este estudio permite la reelección de un participante que ha discontinuado el estudio como falla de selección (es decir, que no ha sido aleatorizado / tratado). Si es reenrolado, el participante debe volver a otorgar su consentimiento y se generará un nuevo ID de participante (PID). Se permitirá la reevaluación de los parámetros de laboratorio y/u otras evaluaciones dentro de cualquier período de selección o introductorio único (además de cualquier parámetro que requiera un valor confirmatorio).

El resultado más reciente previo a la aleatorización es el valor a partir del cual se determinará la inclusión en el estudio, ya que representa el estado clínico más actual del participante.

Los parámetros y/o evaluaciones de laboratorio que se incluyen en la Tabla 2-1, Descripción de los Procedimientos de Selección, se pueden repetir en un intento por encontrar a todos los posibles participantes calificados. Puede ser necesario consultar con el Monitor Médico para determinar si repetir la evaluación de cualquier parámetro en particular es relevante desde el punto de vista clínico.

Si un participante falla en la selección, puede volver a ser evaluado según el criterio del investigador. Se permite la reelección más de una vez. Se debe firmar un nuevo ICF, y el IRT asignará un nuevo número de identificación del participante. Todas las evaluaciones de selección realizadas hasta que se declare al participante como falla de selección (12 semanas después de la firma del formulario de consentimiento informado) se pueden ingresar en el formulario electrónico de reporte del caso con el nuevo número de identificación del participante asignado, si estos están dentro de las ventanas de validez indicadas en la Tabla 2-1, Período de Selección, es decir:

- Todas las evaluaciones de laboratorio indicadas en la Tabla 2-1 y la Tabla 2-2 "dentro de las 5 semanas anteriores al Día 1 de la Semana 1" se considerarán válidas si no superan las 5 semanas de la nueva fecha de aleatorización planificada. Si está fuera de esta ventana, la evaluación debe repetirse.





- ii) Corticosteroides sistémicos, excepto para los participantes con una dosis estable o decreciente durante  $\geq 1$  semana antes de la aleatorización por afecciones médicas distintas del MDS
- iii) Otros factores de crecimiento hematopoyético de glóbulos rojos (por ejemplo, interleucina 3)
- iv) Andrógenos, a menos que sea para tratar el hipogonadismo
- v) Hidroxiurea u otros agentes alquilantes
- vi) Retinoides orales (excepto retinoides tópicos)
- vii) Trióxido de arsénico
- viii) Interferón e interleucinas
- ix) Otros medicamentos con influencia potencial en la hematopoyesis (p.ej., herbolarios, ginseng, etc.)
- x) Medicamentos o dispositivos en investigación, o terapias aprobadas para uso experimental (si 5 veces la vida media del medicamento en investigación anterior excede las 8 semanas, entonces el tiempo de exclusión debe extenderse hasta 5 veces la vida media del medicamento en investigación).

#### 4) Hallazgos en las pruebas físicas y de laboratorio

- a) Participante con cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:
  - i) Recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  ( $0.5 \times 10^9/\text{L}$ )
  - ii) Recuento de plaquetas  $< 50,000/\mu\text{L}$  ( $50 \times 10^9/\text{L}$ )
- iii) Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $< 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (Apéndice 9).
- iv) Aspartato aminotransferasa (AST)/transaminasa glutámico oxaloacética (SGOT) en suero o alanina aminotransferasa (ALT)/transaminasa glutámico-pirúvica (SGPT) en suero  $\geq 3.0 \times$  límite superior del rango normal (ULN).
- v) Bilirrubina total  $\geq 2.0 \times$  ULN. Los niveles más altos son aceptables si se pueden atribuir a la destrucción activa de precursores de glóbulos rojos dentro de la médula ósea (es decir, eritropoyesis ineficaz) o en presencia de antecedentes conocidos de síndrome de Gilbert.

#### 5) Alergias y reacciones medicamentosas adversas

- a) Participante con antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas graves o hipersensibilidad a proteínas recombinantes o excipientes en luspatercept (Ver el IB).<sup>66</sup>
- b) Participante con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes de la epoetina alfa.

#### 6) Otros criterios de exclusión

- a) Prisioneros o participantes que están encarcelados contra su voluntad. (Nota: En ciertas circunstancias específicas y solo en países donde las regulaciones locales así lo permitan, una persona que ha sido encarcelada puede ser incluida o se le puede permitir que continúe como participante. En tal caso, se aplican condiciones estrictas y se requiere la aprobación de BMS).
- b) Participación en otro estudio clínico concurrente con este estudio.

Los criterios de elegibilidad para este estudio han sido considerados cuidadosamente para garantizar la seguridad de los participantes del estudio y que los resultados del estudio puedan ser utilizados. Es imperativo que los participantes cumplan con todos los criterios de elegibilidad.



- o) Participante con alguna afección médica significativa, anormalidad de laboratorio, enfermedad psiquiátrica o considerado vulnerable según las regulaciones locales (por ejemplo, encarcelado o institucionalizado) que impediría que el individuo participe en el estudio.
- p) Participante con alguna afección, incluida la presencia de anomalías de laboratorio, que lo coloca en un riesgo inaceptable si participara en el estudio.
- q) Participante con alguna afección o que recibe medicación concomitante que confunde la capacidad para interpretar los datos del estudio.
- r) Participante con antecedentes de infección por el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dentro de las 5 semanas anteriores a la aleatorización. Además, en el caso de infección previa por SARS-CoV-2, los síntomas deben haberse resuelto por completo y, según la evaluación del investigador, no debe haber secuelas que pongan al participante en un mayor riesgo al recibir el tratamiento en investigación. Se prohíbe el uso de una vacuna a virus vivos contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) dentro de las 5 semanas anteriores a la aleatorización.

## 2) Estado reproductivo

- a) Mujeres que están embarazadas o planean quedar embarazadas durante el estudio.
- b) Mujeres que están amamantando.

## 3) Terapia previa/concomitante

Incapacidad para cumplir con las restricciones y los tratamientos prohibidos que se enumeran en la Sección 7.7, Terapia Concomitante.

- a) Participantes con cualquiera de los siguientes tratamientos previos para la enfermedad subyacente, incluidos:
  - i) Uso de un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA) (el tratamiento previo con epoetina alfa [o biosimilares a epoetina] o darbepoetina alfa no es aceptable para ingresar en el estudio).
  - ii) Uso de G-CSF/factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en las 8 semanas anteriores a la aleatorización, a menos que se administre para el tratamiento de la neutropenia febril. Según el criterio del investigador, se permitirá G-CSF durante el Período de Tratamiento para los pacientes que reciben epoetina alfa concurrentemente y que no demuestran una mejoría de la Hb desde el inicio 8 semanas después del primer aumento de la dosis de epoetina alfa (Ver la Sección 7.4.2 para obtener detalles).
  - iii) Agentes modificadores de la enfermedad (por ejemplo, fármacos inmunomoduladores [IMiD, como lenalidomida])
  - iv) Agentes hipometilantes
  - v) Exposición previa a sotatercept (ACE-011) o luspatercept (BMS-986346/ACE-536)
  - vi) Terapia inmunosupresora para MDS
  - vii) Trasplante alogénico y/o autólogo de células hematopoyéticas
  - viii) Terapia de quelación de hierro
- b) Participante que recibe cualquiera de los siguientes tratamientos dentro de las 8 semanas anteriores al S1D1:
  - i) Agentes o tratamientos quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

- ii) Trastornos hemorrágicos manifestados por episodios hemorrágicos frecuentes (por ejemplo, menorragia, epistaxis, trastornos de la coagulación).
- e) Participante con antecedentes conocidos de diagnóstico de AML.
- f) Hipertensión no controlada, definida como elevaciones repetidas de la presión arterial sistólica de  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg a pesar del tratamiento adecuado o con antecedentes de crisis o encefalopatía hipertensiva.  
Para este protocolo, la hipertensión controlada se considera  $\leq$  Grado 1 según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 5.0 (versión menor activa actual).
- g) Participante con antecedentes de neoplasias malignas distintas de MDS, a menos que el participante haya estado libre de la enfermedad durante  $\geq 5$  años. Sin embargo, se permiten participantes con los siguientes antecedentes/afecciones concurrentes:
  - i) Carcinoma de piel de células basales o escamosas
  - ii) Carcinoma *in situ* de cuello uterino
  - iii) Carcinoma *in situ* de mama
  - iv) Hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata (T1a o T1b usando el sistema de estadificación clínica de tumor, ganglios linfáticos y metástasis)
  - v) Otro tumor sólido sin enfermedad activa conocida, a juicio del investigador
- h) Participante con cirugía mayor dentro de las 8 semanas anteriores a la aleatorización. Los participantes deben haberse recuperado completamente de cualquier cirugía previa antes de la aleatorización.
- i) Participante con antecedentes de accidente cerebrovascular (que incluye accidente cerebrovascular isquémico, embólico y hemorrágico), ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda (que incluye proximal y distal), embolia pulmonar o arterial, trombosis arterial u otra trombosis venosa en los 6 meses anteriores a la aleatorización. Nota: La tromboflebitis superficial previa no es un criterio de exclusión.
- j) Participante con convulsiones de inicio reciente o convulsiones mal controladas dentro de las 12 semanas anteriores a la aleatorización.
- k) Participante con las siguientes afecciones cardíacas dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización: infarto de miocardio, angina no controlada, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o insuficiencia cardíaca de Clase III-IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York, o arritmia cardíaca no controlada según lo determine el investigador. Participantes con una fracción de eyección conocida de  $< 35\%$ , confirmada por un ecocardiograma local o una ventriculografía isotópica realizada dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización.
- l) Participante con infección micótica, bacteriana o viral sistémica no controlada (definida como signos/síntomas continuos relacionados con la infección sin mejoría a pesar del tratamiento apropiado con antibióticos, antivirales u otros).
- m) Participante con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) conocido, evidencia conocida de hepatitis B infecciosa activa y/o evidencia conocida de hepatitis C activa. Las pruebas de laboratorio local que confirman el estado de VIH, hepatitis B y hepatitis C no deben haberse realizado más de 5 semanas antes de la fecha de firma del ICF.
- n) Participante con antecedentes de aplasia pura de glóbulos rojos y/o anticuerpos contra la eritropoyetina.



- aunque el participante se haya sometido a una vasectomía exitosa o la pareja esté embarazada.
- ii) Los participantes masculinos deben usar un preservativo durante el período de intervención y durante al menos 3 meses (aproximadamente 5 vidas medias) después de la última dosis de la intervención del estudio.
  - iii) Se debe recomendar a las parejas mujeres de los hombres que participan en el estudio que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el período de intervención del estudio y durante al menos 3 meses (aproximadamente 5 vidas medias) después de la última dosis de la intervención del estudio del participante masculino.
  - iv) Los participantes masculinos con una pareja embarazada o en período de lactancia deben aceptar permanecer en abstinencia de actividad sexual o usar un preservativo masculino durante cualquier actividad sexual (por ejemplo, vaginal, anal, oral) durante el período de intervención y durante al menos 3 meses (aproximadamente 5 vidas medias) después de la última dosis de la intervención del estudio.
  - v) Los participantes masculinos deben abstenerse de donar espermatozoides durante el período de intervención y durante al menos 3 meses (aproximadamente 5 vidas medias) después de la última dosis de la intervención del estudio.
  - vi) Se debe recomendar a las parejas de los participantes masculinos que se encuentran en período de lactancia que consulten a su médico sobre el uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tiempo que el participante masculino deba usar preservativos.

## 6.2 Criterios de exclusión

Los participantes quedan excluidos del estudio si se aplica alguno de los siguientes criterios:

### 1) Afecciones médicas

- a) Participante con MDS asociado con anomalía citogenética del(5q) o MDS inclasificable (MDS-U) según la clasificación de la OMS de 2016<sup>71</sup> (Apéndice 5).
- b) Participante con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN) según la clasificación de la OMS de 2016<sup>71</sup> (Apéndice 5; es decir, leucemia mielomonocítica crónica [CMML], leucemia mieloide crónica atípica, BCR-ABL12, leucemia mielomonocítica juvenil [JMML], MDS/MPN inclasificable).
- c) Participante con MDS secundario (es decir, MDS que se sabe que surgió como resultado de una lesión química o tratamiento con quimioterapia y/o radiación para otras enfermedades).
- d) Participante con anemia clínicamente significativa conocida debido a deficiencias de hierro, vitamina B12 o folato, o anemia hemolítica hereditaria o autoinmune (incluida deficiencia grave de G6PD, deficiencia de piruvato quinasa, hemoglobinopatía como la enfermedad de células falciformes, etc.), hipotiroidismo, o cualquier tipo de sangrado o secuestro clínicamente significativo conocido, o anemia inducida por fármacos (por ejemplo, micofenolato).
  - i) La deficiencia de hierro se determinará por ferritina sérica < 100 µg/L y pruebas adicionales, si están clínicamente indicadas (por ejemplo, saturación de transferrina calculada [hierro/capacidad total de unión de hierro ≤ 20%] o tinción de aspirado de médula ósea para hierro).



*mm*

*CAS*

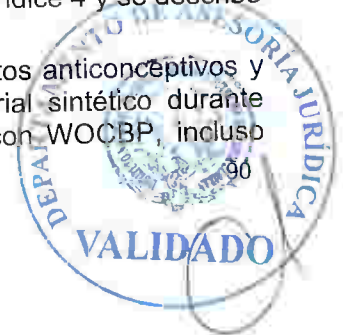
- El investigador evaluará la eficacia del método anticonceptivo en relación con la primera dosis de la intervención del estudio.
- Las leyes y regulaciones locales pueden requerir el uso de métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales.

**a) Participantes mujeres:**

- i) Las participantes mujeres deben tener pruebas documentadas de que no están en edad fértil.
  - ii) Las mujeres que no están en edad fértil (como se define en el Apéndice 4) están exentas de los requisitos anticonceptivos.
  - iii) Las WOCBP deben tener un resultado negativo en una prueba de embarazo en orina de alta sensibilidad (sensibilidad mínima de 25 UI/L o unidades equivalentes de gonadotropina coriónica humana) dentro de las 72 horas anteriores al inicio de la intervención del estudio.
    - (1) Si una prueba en orina no se puede confirmar como negativa (por ejemplo, en caso de un resultado ambiguo), se requiere una prueba de embarazo en suero. En tales casos, la participante debe ser excluida del estudio si el resultado de la prueba de embarazo en suero es positivo.
    - (2) Los requisitos adicionales para pruebas de embarazo durante y después de la intervención del estudio se encuentran en la Sección 2, Cronograma de Actividades.
    - (3) El investigador es responsable de revisar el historial médico, el historial menstrual y la actividad sexual reciente para disminuir el riesgo de incluir a una mujer con un embarazo temprano no detectado.
  - iv) Las WOCBP deben aceptar seguir las instrucciones sobre métodos anticonceptivos definidas en el Apéndice 4 y como se describe a continuación y se incluye en el ICF.
- Las WOCBP pueden usar métodos anticonceptivos hormonales (como se describe en el Apéndice 4).
    - v) Una participante femenina es elegible para participar si no está embarazada o amamantando, y se aplica al menos 1 de las siguientes condiciones:
      - (1) No es una WOCBP  
O
      - (2) Es una WOCBP y usa un método anticonceptivo altamente eficaz (con una tasa de falla de < 1% por año), preferiblemente un método independiente del usuario, como se describe en el Apéndice 4, durante el período de intervención y durante al menos 3 meses después de la última dosis de la intervención del estudio (aproximadamente 5 vidas medias) y se compromete a no donar óvulos (ovocitos) con fines de reproducción durante el mismo período.

**b) Participantes hombres:**

- Los hombres que son sexualmente activos con WOCBP deben aceptar seguir las instrucciones sobre métodos anticonceptivos según se define en el Apéndice 4 y se describe a continuación.
  - i) Los hombres azoospermicos no están exentos de los requisitos anticonceptivos y deberán usar siempre un preservativo de látex u otro material sintético durante cualquier actividad sexual (por ejemplo, vaginal, anal, oral) con WOCBP, incluso



## 2) Tipo de participante y características de la enfermedad objetivo

- a) El participante tiene un diagnóstico documentado de MDS según la OMS 2016<sup>71</sup> (Apéndice 5) que cumple con la clasificación del IPSS-R<sup>37</sup> (Apéndice 6) de enfermedad de riesgo muy bajo, bajo o intermedio (riesgo intermedio de < 3.5 puntaje IPSS-R) confirmada mediante aspirado de médula ósea y:
  - i) < 5% de blastos en médula ósea y < 1% de blastos en sangre periférica.
- b) El participante tiene un nivel basal de eritropoyetina sérica endógena (sEPO) de  $\leq 500$  U/L.
- c) El participante debe ser independiente de transfusiones, según los criterios del IWG 2018<sup>70</sup> (Apéndice 15) según lo documentado por los siguientes criterios:
  - i. No recibió transfusiones de glóbulos rojos en las 16 semanas anteriores a la aleatorización.

Nota: Se permiten transfusiones de RBC de 1 a 2 unidades dentro de las 16 semanas anteriores al enrolamiento, siempre que esas 1 a 2 unidades de transfusión de RBC se administren para un evento/padecimiento agudo (es decir, procedimiento quirúrgico, sangrado, infecciones) o presencia de comorbilidades (incluidas cardiovasculares, pulmonares, cerebrovasculares), y no para el tratamiento de hemoglobina baja (con o sin síntomas) solamente.

- d) El participante tiene una concentración basal media de Hb antes de la aleatorización de  $\leq 9.5$  g/dL. La Hb media se define como la media de todas las mediciones de Hb centrales / locales / antes de la transfusión disponibles durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización (con un mínimo de 2 mediciones separadas por al menos 1 semana). Solo son aceptables niveles de Hb > 21 días después de una transfusión. La última medición debe realizarse dentro de los 35 días de la aleatorización (consulte también la Sección 9.4.17).
- e) El participante tiene síntomas de anemia:
  - i) El participante registra un puntaje de gravedad "moderado" o superior en al menos 1 elemento del PGI-S de fatiga, debilidad, dificultad para respirar o mareos realizado durante el periodo de selección (Ver el Apéndice 11).
- f) El participante tiene una puntuación de 0, 1 o 2 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Ver el Apéndice 8).
- g) El participante no ha recibido tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. El tratamiento previo con epoetina alfa o biosimilares a epoetina, o darbepoetina alfa no es aceptable para ingresar en el estudio.

## 3) Edad del participante

- a) El participante debe tener  $\geq 18$  años de edad (o la edad de consentimiento a nivel local) en el momento de firmar el consentimiento informado.

## 4) Estado Reproductivo

- Los investigadores deberán asesorar a las mujeres en edad fértil (WOCBP) (tal como se define en el Apéndice 4), y a los participantes hombres que sean sexualmente activos con WOCBP, sobre la importancia de la prevención del embarazo, las implicancias de un embarazo inesperado y el potencial de toxicidad fetal que ocurre debido a la transmisión de la intervención del estudio, presente en el líquido seminal, a un feto en desarrollo, incluso si el participante se ha sometido a una vasectomía exitosa o si la pareja está embarazada.



Las muestras de ADN se utilizarán para investigaciones relacionadas con las intervenciones del estudio y/o enfermedades/afecciones en estudio y condiciones relacionadas. Las muestras también podrán usarse para desarrollar pruebas/estudios, incluidas pruebas de diagnóstico relacionadas con las intervenciones del estudio y/o enfermedades/afecciones en estudio y condiciones relacionadas. La investigación genética puede consistir en el análisis de uno o más genes candidatos o el análisis de marcadores genéticos en todo el genoma o el análisis del genoma completo.

## 5.7 Justificación de investigaciones futuras opcionales

Se podrán realizar investigaciones futuras utilizando muestras residuales recolectadas originalmente para otra prueba requerida en este estudio, solo de los participantes que hayan otorgado su consentimiento. Las investigaciones futuras están destinadas a permitir investigaciones dirigidas a preguntas emergentes o futuras que no se abordan en ninguna otra parte del protocolo, y pueden incluir investigaciones que no están relacionadas con las intervenciones del estudio y/o la enfermedad en estudio. Las investigaciones pueden involucrar pruebas genéticas usando ADN o ácido ribonucleico (ARN); esto puede consistir en el análisis de uno o más genes candidatos o el análisis de marcadores genéticos en todo el genoma o el análisis del genoma completo. El análisis de muestras para investigaciones futuras también puede implicar el uso de otros datos clínicos recopilados como parte de este estudio. Tal investigación futura también puede conducir al desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas. La decisión del paciente de participar en estas investigaciones futuras opcionales no afectará su capacidad para participar en el estudio principal.

## 6 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 360 participantes con anemia (definida como Hb basal  $\leq$  9.5 g/dL) con síntomas de anemia (como se define en la Sección 6.1 debido a MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio conforme al IPSS-R, que no hayan recibido ESA antes, con niveles endógenos de sEPO de  $\leq$  500 U/L y que no requieran transfusiones de glóbulos rojos serán aleatorizados en todo el mundo.

No se permite la aprobación prospectiva de desviaciones del protocolo respecto de los criterios de reclutamiento y enrolamiento, también conocidas como exenciones del protocolo.

### 6.1 Criterios de inclusión

Los participantes son elegibles para ser incluidos en el estudio solo si se aplican todos los siguientes criterios:

#### 1) Consentimiento informado por escrito firmado

- a) Los participantes, o conforme a las regulaciones locales (Ver el Apéndice 13 sobre los requisitos específicos nacionales o locales), su representante legal (LAR; Ver el Apéndice 2), debe haber firmado y fechado un formulario de consentimiento informado aprobado por el Consejo de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética Independiente (IEC) de conformidad con las normas regulatorias locales e institucionales. Este debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el protocolo que no sea parte de la atención normal del paciente.



A handwritten signature in blue ink, located in the bottom left corner of the page.

A handwritten signature in blue ink, located at the bottom center of the page.

A handwritten signature in blue ink, located on the right side of the page.

Luspatercept es una proteína de fusión de trampa de ligandos que se une a miembros seleccionados de ligandos de la familia TGF $\beta$  implicados en la eritropoyesis y otros procesos fisiológicos. Los miembros de ligandos de esta familia están elevados en el suero y la médula ósea de pacientes con MDS, y los estudios preclínicos han implicado a estos ligandos en la eritropoyesis ineficaz. Existe una alta probabilidad de que los niveles basales y posteriores al tratamiento de estas proteínas se correlacionen con la respuesta al brazo de investigación con luspatercept y/o al brazo del comparador activo ESA. Se recolectarán muestras de médula ósea y suero para realizar análisis exploratorios al inicio y después del tratamiento, a fin de investigar biomarcadores de anemia, eritropoyesis/eritropoyesis ineficaz y biomarcadores relacionados con el hierro. Los miembros de la familia TGF- $\beta$ , como GDF11, GDF8, GDF15, Activina B, etc. y EPO, que desempeñan un papel crucial en la eritropoyesis, se analizarán a partir del suero de los pacientes. Además, la eritroferrona (ERFE), la hepcidina, la ferritina y el receptor de transferrina soluble 1 (sTfR1), implicados en la modulación de las reservas de hierro y el transporte de hierro para la hemoglobinización en masa, también se analizarán a partir del suero.

Luspatercept modula la maduración eritroide en etapa tardía mediante el secuestro de ciertos ligandos de la familia TGF- $\beta$ . Se analizarán muestras de sangre y suero para explorar la asociación entre la eficacia mediada por luspatercept y los parámetros de glóbulos rojos y para el análisis de biomarcadores solubles, como los ligandos de la familia TGF- $\beta$ . Se evaluarán los niveles circulantes de posibles ligandos relacionados con luspatercept, como GDF11, GDF8, GDF15, activina B, etc., y biomarcadores relacionados con el hierro, como ERFE, hepcidina, ferritina y sTfR1. Además, se investigarán biomarcadores relacionados con la eritropoyesis eficaz, como EPO, GDF15 y ERFE. Estos análisis de biomarcadores se realizarán para comprender las características de la enfermedad de la población de estudio en condición basal y para explorar las relaciones de los niveles basales de biomarcadores y los cambios en los niveles de biomarcadores durante el tratamiento con las respuestas clínicas al tratamiento. El análisis de suero se puede realizar en variantes de biomarcadores que se cree que desempeñan un papel en la fisiopatología de la enfermedad, incluidos, entre otros, parámetros de la enfermedad basal, la eritropoyesis y/o para evaluar su asociación con las respuestas clínicas observadas a luspatercept.

Los avances recientes en la genética del MDS se centraron en gran medida en las mutaciones somáticas. Sin embargo, la predisposición de la línea germinal y los cambios en el panorama inmunitario en la médula ósea podrían tener un impacto mucho mayor en el desarrollo de estas neoplasias malignas. Por lo tanto, se realizará un análisis extenso para investigar el panorama genómico e inmunológico en la médula ósea que contribuye a los MDS y los resultados clínicos. La investigación que utiliza muestras de médula ósea y sangre podrá incluir, entre otros, secuenciación de exoma completo y de genoma completo, secuenciación de ARN de una sola célula, secuenciación de ARN para derivar perfiles de expresión, análisis de citoquinas inmunitarias, y elaboración de perfiles inmunitarios de diversos tipos de células en el microambiente de la médula ósea. También se pueden utilizar muestras de médula ósea para análisis de la diferenciación eritroide terminal por citometría de flujo, mutaciones moleculares como SF3B1 y otras. Una comprensión más profunda de estos diversos actores en el nicho de la médula ósea ayudará a impulsar la predicción del curso clínico de las respuestas al tratamiento del paciente, así como a optimizar la terapia y el manejo.

Las muestras de biomarcadores también podrán usarse para la investigación para desarrollar métodos, estudios, pronósticos y/o diagnósticos.





- ◆ Consideración de otras oportunidades para reducir la carga del paciente
  - Reducción del tiempo en el centro para las visitas de los participantes
  - Implementación de horarios de atención y citas flexibles
- La oportunidad de recibir el IP (luspatercept) durante el Período de Seguimiento del estudio elimina la preocupación del paciente de no poder recibir el IP después del Período de Tratamiento inicial.

## 5.5 Justificación de la dosis

La seguridad y la eficacia de la dosis de luspatercept se han establecido a partir de estudios previos de MDS de menor riesgo. La selección de la dosis inicial (1.0 mg/kg) y el aumento gradual de la dosis (hasta 1.75 mg/kg) se basa en los datos de seguridad y eficacia de los estudios previos de Fase 2 de búsqueda/extensión de dosis (A536-03, A536-05), en los que se evaluó un rango de dosis de 0.125 a 1.75 mg/kg en pacientes con MDS de menor riesgo tanto NTD como TD, incluidos aquellos que nunca habían recibido ESA y/o eran NTD. En estos estudios de Fase 2, los niveles de dosis de 0.75 a 1.75 mg/kg demostraron ser efectivos para corregir la anemia y bien tolerados en participantes con MDS NTD. Se observó un aumento sostenido de Hb de  $\geq 1.5$  g/dL en ~68% de los participantes con LTB con una carga transfusional basal  $< 4$  unidades/8 semanas, todos los cuales fueron tratados con niveles de dosis  $\geq 0.75$  mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas (Q3W). No se alcanzó la dosis máxima tolerada de 1.75 mg/kg durante hasta 5 ciclos de tratamiento, y no se identificaron nuevos problemas de seguridad durante el uso a mayor plazo de luspatercept (17 ciclos de tratamiento o más). Además, la dosis inicial de 1.0 mg/kg y la dosis máxima de 1.75 mg/kg han sido aprobadas en EE. UU., la UE, Canadá y varios otros países sobre la base de un estudio de Fase 3 (ACE-536-MDS-001 [MEDALIST]) en participantes con MDS de menor riesgo que eran TD y refractarios a los ESA.

La selección del cronograma de dosificación (cada 3 semanas [Q3W]) se basó en la duración de las respuestas de Hb, así como en los parámetros farmacocinéticos (PK) para luspatercept en pacientes con MDS. En los estudios de Fase 2, el aumento clínicamente significativo de Hb se mantuvo con el cronograma de dosificación Q3W. La información adicional sobre estos estudios clínicos se resume en la versión actual del IB de luspatercept.

La dosificación de epoetina alfa se basa en la etiqueta aprobada a través del procedimiento de reconocimiento mutuo en los estados miembro de la UE para el tratamiento de la anemia sintomática (Hb  $\leq 10$  g/dL) en adultos con MDS primario de riesgo bajo o intermedio 1 que tienen bajos niveles de eritropoyetina sérica ( $< 200$  U/L) y se basa en el estudio EPOANE 3021.

## 5.6 Justificación de la investigación de biomarcadores exploratorios

Los MDS son trastornos clonales de células madre hematopoyéticas caracterizados por una eritropoyesis ineficaz, displasia que involucra linajes celulares, citopenia y mayor riesgo de progresión a AML. Las mutaciones somáticas recurrentes involucradas en las vías asociadas con las metilaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN), la modificación de la cromatina, la regulación transcripcional, el empalme del ácido ribonucleico (ARN), la transducción de señales y la reparación del ADN se han implicado en el MDS. Es probable que estas mutaciones se correlacionen con el pronóstico de diferentes tratamientos y resultados clínicos. Además, la expresión aberrante de diversos ligandos y receptores de la familia TGF- $\beta$  está implicada en el desarrollo y la progresión de MDS.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



respaldan la similitud de HX575 con EPREX.<sup>86,87</sup> Aunque no está autorizado en EE.UU., HX575 también ha demostrado tener similitudes PK con epoetina alfa aprobada en EE.UU. en un estudio<sup>88</sup> y eficacia clínica y seguridad comparable. BINOCRIT se suministra en jeringas prellenadas en concentraciones idénticas a EPREX y no hay diferencias en la dosificación. Debido a problemas de disponibilidad con EPREX para el presente estudio, BINOCRIT será el comparador de epoetina alfa que se utilizará en la mayoría de los centros fuera de EE.UU.

BINOCRIT está disponible solo en jeringas prellenadas con una dosis de prescripción para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de Hb de  $\leq 10$  g/dL) en adultos con MDS primario de riesgo bajo o intermedio 1 que tienen baja sEPO ( $< 200$  mU/mL) basado en el peso, según la etiqueta. El mismo esquema de dosificación basado en el peso se utilizará con PROCRT<sup>®</sup> para garantizar la consistencia en todo el estudio. Los esquemas de dosificación garantizan que los pacientes reciban al menos la dosis basada en el peso recomendada en la etiqueta de prescripción, pero evitan la infradosificación de los pacientes. A los efectos de este estudio propuesto, BINOCRIT se suministrará en jeringas prellenadas con concentraciones de 2,000 IU en 0.5 mL, 4,000 IU en 0.4 mL, 6,000 IU en 0.6 mL, 20,000 IU en 0.5 mL, 30,000 IU en 0.75 mL y 40,000 IU (336 microgramos) en 1.0 mL.

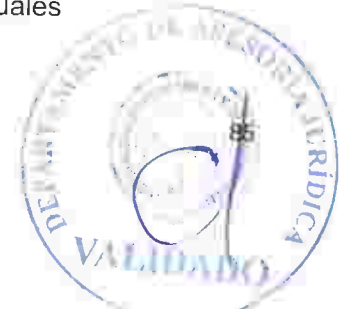
Se ha informado que la adición de G-CSF a los ESA mejora las tasas de respuesta de la anemia cuando se agrega a dosis estándar de epoetina alfa (es decir, 150 UI/kg todos los días).<sup>89</sup> Sin embargo, no se ha demostrado el beneficio de agregar G-CSF a dosis más altas de epoetina alfa utilizadas en las pautas de tratamiento actuales.<sup>90</sup> Dado que la adición de G-CSF para pacientes que no responden a los AEE se menciona en las guías de tratamiento internacionales,<sup>30</sup> se permitirá la adición de G-CSF a criterio del investigador para los pacientes que no muestren una mejora de la hemoglobina desde el inicio con epoetina alfa, no antes de las 8 semanas después del primer aumento de la dosis de epoetina alfa según las pautas y estándares de tratamiento locales.

#### 5.4.8 **Aporte de los participantes al diseño del estudio**

El aporte al diseño del estudio se obtuvo de las entrevistas de Patient Voice. Los pacientes con MDS que viven con la afección se encuentran en una posición única para ayudar en el proceso de desarrollo de fármacos. Su voz ha sido incorporada en este protocolo.

Resumen de mensajes clave y recomendaciones de pacientes que viven con MDS:

- Los estudios clínicos son valiosos y ayudan al avance de la ciencia. Los pacientes con MDS confían en que su hematólogo/oncólogo primario les presente y recomiende estudios. Los pacientes valoran la opinión de su médico y dudan en participar en un estudio clínico sin el respaldo del profesional.
  - Los pacientes expresaron su preocupación con respecto a la carga para el paciente, el compromiso de tiempo, los viajes y los costos de participar en el estudio. Para reducir la carga del paciente al tiempo que se mantiene una atención eficaz:
    - ◆ Se implementaron opciones de estudios clínicos descentralizados en el diseño de este estudio.
      - Combinación de visitas en persona y de telemedicina/virtuales
      - Laboratorio local para diversas extracciones de sangre.



5245

- Logro de un aumento desde la condición basal de  $\geq 1.5$  g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas dentro de las 48 semanas en ausencia de transfusiones
- La mayor duración de un aumento desde la condición basal de  $\geq 1.5$  g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro de las 48 semanas en ausencia de transfusiones
- Supervivencia libre de transfusiones
- Respuesta de Hb durante intervalos fijos de las Semanas 1 a 24 y de las Semanas 25 a 48.

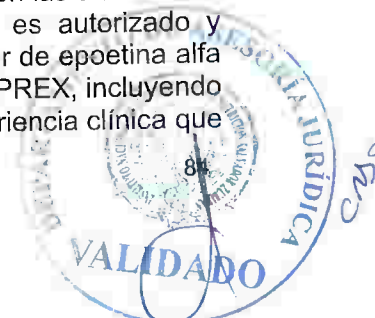
#### 5.4.7 *Justificación de la epoetina alfa como elección del comparador*

La eficacia de los ESA en el tratamiento de la anemia en MDS de riesgo bajo e intermedio 1 se demostró en estudios a doble ciego, controlados con placebo de Fase 3 de epoetina alfa y DAR alfa (EPOANE 3021 y ARCADE, respectivamente), como se indica en la Sección 3.2.2.1. Los participantes con anemia (Hb  $\leq 10$  g/dL) se incluyeron en estos estudios, pero los participantes con una elevada carga de transfusiones ( $> 2$  unidades por mes) se excluyeron. Debido a que no se dispone de datos que demuestren que un ESA es superior a otro,<sup>31</sup> y debido a que el uso de DAR en MDS no está aprobado por la EMA, se utilizará epoetina alfa como fármaco comparador. EPO se recomienda para pacientes sintomáticos con MDS de menor riesgo en las directrices de EE. UU. y la UE.<sup>30,31,32</sup> Epoetina alfa está aprobado en Europa a través del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (EPREX/ERYPRO) o la EMA (BINOCRIT) para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de Hb  $\leq 10$  g/dL) en adultos con MDS primario de riesgo bajo o intermedio 1 que tienen baja concentración de eritropoyetina sérica ( $< 200$  U/L).

Por lo tanto, los participantes aleatorizados al brazo de control serán tratados de acuerdo con el estándar de atención según las pautas de tratamiento internacionales para pacientes con MDS de menor riesgo.

Epoetina alfa es autorizado, fabricado y comercializado bajo diferentes nombres comerciales dependiendo de la región. En Estados Unidos, epoetina alfa se comercializa bajo el nombre comercial PROCRIIT para indicaciones que no sean diálisis, o EPOGEN para pacientes con hemodiálisis; ambos productos contienen la misma epoetina alfa, que solo se suministra en viales. En la EU y muchos otros países, epoetina alfa se comercializa principalmente como EPREX o ERYPRO, y se suministra principalmente en jeringas prellenadas. Aunque existen diferencias entre los buffers y estabilizadores utilizados en PROCRIIT y EPREX, el ingrediente activo proviene del mismo clon celular (es decir, de la misma secuencia génica y línea celular de ovario de hámster chino), y no hay diferencias clínicamente significativas en la exposición PK, la respuesta PD o los datos de eficacia y seguridad entre los productos. PROCRIIT y EPREX se administran de manera idéntica.

Los biosimilares son productos bioterapéuticos que se consideran muy similares al agente biológico de referencia y no deben tener diferencias clínicamente significativas en la PK, la PD, la eficacia clínica y la seguridad, en comparación con el agente de referencia antes de su aprobación. Se han desarrollado múltiples biosimilares a la eritropoyetina alfa en las últimas dos décadas.<sup>85</sup> BINOCRIT, originalmente conocido como HX575, que también es autorizado y comercializado como EPOETINA ALFA HEXAL y ABSEAMED, es un biosimilar de epoetina alfa aprobado por la EMA para todas las indicaciones del producto de referencia EPREX, incluyendo la anemia in MDS de riesgo más bajo. Existen muchos datos y una vasta experiencia clínica que



*Mullu*

*[Handwritten signature]*

Para los participantes con MDS de menor riesgo con anemia sintomática, los objetivos terapéuticos incluyen la corrección de la anemia crónica y la reducción o el retraso de la probabilidad de progresión a dependencia de transfusiones.<sup>76,77</sup> El desarrollo de dependencia de transfusiones de glóbulos rojos a largo plazo tiene consecuencias clínicas, que incluyen la sobrecarga de hierro y sus complicaciones asociadas, tales como trastornos cardiovasculares y hepáticos relacionados con el sistema inmunitario, un mayor riesgo de infecciones, y repercusiones económicas.<sup>15,16</sup> La gravedad de la anemia también puede aumentar el riesgo de mortalidad precoz.<sup>13</sup> Las tasas de supervivencia a cinco años fueron las más bajas para los pacientes con TD (41.3%), seguidos de los pacientes con NTD con Hb  $\leq$  10 g/dL (65.4%), y fueron las más altas para los pacientes con NTD con Hb  $\geq$  10.5 g/dL (81.6%).<sup>81</sup> Por lo tanto, la anemia asociada con el MDS de menor riesgo se trata agresivamente para retrasar o reducir la probabilidad de convertirse en TD, que tiene riesgos y perjuicios bien caracterizados atribuidos a la morbilidad y mortalidad relacionadas con el hierro. Una reducción del riesgo de conversión a TD medido por el criterio de valoración primario proporciona evidencia de la eficacia del tratamiento con luspatercept y evalúa su beneficio clínico y la duración del efecto. Se espera que un aumento medio de la Hb de al menos 1.5 g/dL produzca una reducción clínicamente significativa de los síntomas asociados y del riesgo de complicaciones.

#### 5.4.5 **Criterios de respuesta eritroide según el IWG 2018**

Sobre la base de los criterios de respuesta hematológica revisados del IWG 2018<sup>70</sup> en el MDS incluidos en los estudios clínicos, los expertos han definido la respuesta eritroide en pacientes NTD de manera más estricta. En el IWG 2018, la HI-E se define por al menos 2 mediciones consecutivas de Hb de 1.5 g/dL mantenidas durante al menos 8 semanas durante un período de observación de 16 a 24 semanas, en comparación con la media de 2 mediciones de Hb dentro de las 16 semanas anteriores al inicio del tratamiento. Un umbral de 1.5 g/dL se basa en varios estudios que vinculan una mejora de los síntomas de la anemia (es decir, fatiga e intolerancia al ejercicio) y resultados específicos de la enfermedad con los niveles de Hb.<sup>12,22,79,80,81,82,83</sup> Además, los pacientes NTD deben permanecer independientes de transfusiones durante este período de observación. Solo una duración de la respuesta de al menos 16 semanas se considera clínicamente significativa.<sup>84</sup>

#### 5.4.6 **Justificación de la evaluación continua**

El análisis continuo presenta la proporción de participantes que logran beneficiarse del tratamiento dentro de cualquier intervalo continuo de 16 semanas a lo largo del Período de Tratamiento (desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del tratamiento de 48 semanas para el último participante). El análisis continuo refleja más fielmente la práctica clínica del mundo real en comparación con un análisis de período de tiempo fijo, en virtud de la evaluación y revisión de los participantes de forma regular y continua a largo plazo, como es esencial en esta enfermedad multisistémica crónica. Las últimas recomendaciones del panel del IWG para esta población indican un intervalo de respuesta de 16 semanas, que representa una duración de la respuesta clínicamente significativa. Para evaluar aún más la duración de la respuesta eritroide, los siguientes criterios de valoración secundarios proporcionarán pruebas descriptivas de apoyo para el criterio de valoración primario:



secundario clave de mHI-E, un Período de Tratamiento de 48 semanas será tiempo suficiente para determinar si se observa un efecto del tratamiento durante cualquier período de 16 semanas en función del tiempo hasta las respuestas observadas en estudios anteriores con luspatercept (ACE-536-MDS-001 [MEDALIST], A536-03/05 [PACE]) y ESA.<sup>35</sup> En el estudio de Fase 3 MEDALIST de participantes refractarios o no elegibles para ESA con MDS de menor riesgo TD, el tiempo hasta RBC TI  $\geq$  8 semanas durante las Semanas 1 a 48 fue una media de 40.3 días (61.03) y una mediana (mínimo, máximo) de 2 días (1.0, 232). El porcentaje de participantes tratados con luspatercept que experimentaron un aumento medio de Hb de al menos 1.0 g/dL fue del 35.3% durante las Semanas 1 a la 24, y del 41.2% durante las Semanas 1 a 48. En el estudio de Fase 3 EPOANE 3021, el 31.8% de los participantes del grupo de epoetina alfa experimentó una respuesta de Hb (aumento de al menos 1.5 g/dL) dentro de las primeras 24 semanas.<sup>33</sup>

#### 5.4.3 *Justificación de la población de pacientes*

Los pacientes con MDS y con un nivel de Hb basal  $\geq$  9.5 g/dL que presentan síntomas debido a su anemia son potencialmente elegibles para el estudio. Los síntomas como la fatiga en el MDS están fuertemente asociados con la anemia y comienzan a aparecer con niveles de hemoglobina de 11 g/dL o menos.<sup>15</sup> Los lineamientos de tratamiento como los NCCN recomiendan los ESA para la anemia sintomática con un nivel de Hb  $<$  10 g/dL. El IPSS-R considera 10 g/dL como umbral de impacto pronóstico.<sup>73</sup> Sin embargo, dado el criterio de valoración secundario clave del estudio, que incluye un aumento de Hb  $\geq$  1.5 g/dL, el umbral de elegibilidad se redujo a  $\leq$  9.5 g/dL conforme a la Enmienda 01 al Protocolo para garantizar que los participantes puedan cumplir con el criterio de valoración sin retener el fármaco en estudio. Para la determinación del nivel de Hb basal, se utilizará la media de todas las mediciones de Hb disponibles durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización. Para ser elegibles, los pacientes también deben cumplir con los criterios de "sintomáticos", como se describe a continuación y se define en la Sección 6.1.

Para definir la anemia sintomática, se examinaron tanto los resultados reportados por el paciente (PRO) relevantes en el espacio de la anemia relacionada con el cáncer como la literatura pertinente sobre los síntomas de anemia en pacientes con MDS. En la investigación de Buckstein sobre MDS dependiente de transfusiones<sup>74</sup>, los cuatro síntomas más frecuentes fueron fatiga, debilidad, dificultad para respirar y mareos, y se identificaron en más de dos quintas partes de la muestra relevada. Esto se reforzó en otro estudio reciente, que también destacó estos 4 síntomas como los síntomas relacionados con la anemia por MDS más comúnmente informados por pacientes y cuidadores.<sup>75</sup> Como resultado, estos síntomas se eligieron en base de la definición de anemia sintomática para su inclusión en el estudio. Para verificar que los pacientes tengan síntomas suficientes para proporcionar evidencia de beneficio clínico, los participantes deben registrar un nivel de gravedad "moderado" como mínimo o superior en uno o más elementos de la Impresión Global de Gravedad por parte del Paciente (PGI-S) que registran la gravedad de estos 4 síntomas durante el periodo de selección. Las preguntas y respuestas del PGI-S se presentan en el Apéndice 11.

#### 5.4.4 *Justificación del criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave*

El criterio de valoración primario del estudio es la proporción de participantes que se volvieron TD en el lapso de la Semana 1 a la Semana 96. El criterio de valoración secundario clave es la respuesta eritroide (mHI-E), definida como aumento medio en la Hb  $>$  1.5 g/dL y TI durante 16 semanas en el lapso de la Semana 1 a la 48.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

## 5.4 Justificación científica del diseño del estudio

### 5.4.1 Justificación del diseño abierto

La epoetina alfa y el luspatercept son modalidades de tratamiento distintas. Difieren en la frecuencia del cronograma de dosificación (cada semana [QW] versus cada 3 semanas [Q3W], respectivamente); por lo tanto, si el estudio estuviera bajo ciego, los participantes del brazo de luspatercept tendrían que recibir inyecciones de placebo para armonizar estas diferencias en la frecuencia de administración del fármaco entre el brazo de luspatercept y el brazo del comparador. Además, las reglas de modificación de dosis, retraso de dosis y suspensión, que se han establecido para ambos medicamentos, deberían aplicarse por separado para permitir una comparación justa. Por lo tanto, un diseño de estudio a doble ciego y doble simulación aumentaría significativamente la carga para los participantes, ya que la cantidad de inyecciones para los participantes del brazo de luspatercept como mínimo se triplicaría. Además, BINOCRIT solo se suministra en jeringas prellenadas claramente etiquetadas, lo que hace que el enmascaramiento sea operativamente inviable.

El diseño de este estudio (es decir, aleatorizado, estratificado prospectivamente, con control activo y en grupos paralelos) ayudará a controlar el sesgo potencial en la asignación del IP o en la interpretación de los datos. El componente Hb del criterio de valoración secundario clave (mejora en la Hb de al menos 1.5 g/dL y un período de RBC TI de 16 semanas) permite una evaluación objetiva e imparcial de la respuesta al tratamiento. No existen lineamientos basados en evidencia ni consenso clínico para respaldar ningún umbral de Hb específico para la transfusión de glóbulos rojos en el MDS. La decisión de transfundir puede ser subjetiva, basada tanto en la Hb como en factores individualizados que varían entre los pacientes. Para disminuir la subjetividad y el potencial de sesgo en las transfusiones para los criterios de valoración primario y secundario clave (tasa de conversión a dependencia de transfusiones), el estudio utilizará lineamientos de transfusión estrictos durante el período de tratamiento de la siguiente manera. Se recomendará la transfusión de glóbulos rojos para Hb < 7 g/dL, independientemente de la presencia de cualquier síntoma de anemia (incluyendo fatiga, debilidad, dificultad para respirar y/o mareos), y Hb de 7 a 7.9 g/dL si hay algún síntoma de anemia. Para la seguridad de los participantes, se permitirán las transfusiones para los participantes que tengan una enfermedad o evento intercurrente agudo (como infección, hemorragia, procedimiento quirúrgico, etc.) o comorbilidad (como enfermedad cardiovascular, pulmonar o cerebrovascular) en cualquier nivel de Hb ≤ 10 g/dL. Se registrarán las indicaciones y los niveles de Hb para todas las transfusiones. El Patrocinador considera que este enfoque mitigará el sesgo subjetivo en los criterios de valoración relacionados con las transfusiones, al tiempo que permitirá la discreción adecuada del investigador necesaria para la seguridad de los participantes.

Se optó por un Período de Selección extendido de un mínimo de 24 semanas de recopilación de datos retrospectivos para garantizar una recopilación sólida de datos sobre transfusiones: niveles de Hb y crisis hemolíticas, especialmente para los criterios de valoración tanto primario como secundario clave.

### 5.4.2 Justificación del Periodo de Tratamiento

Con respecto al criterio de valoración primario de la proporción con que se vuelve TD, el Periodo de Tratamiento será un periodo de 96 semanas para para capturar la mayor proporción de eventos de conversión a TD como se describe en la Sección 5.4.4. Para el criterio de valoración



datos de participantes individuales, según corresponda, para los miembros del DMC para cada reunión programada.

El SSC estará compuesto por investigadores del estudio y representantes de Bristol-Myers Squibb Company (BMS), y puede incluir miembros ad hoc adicionales. El SSC revisará los datos y se desempeñará como asesor de BMS. El SSC aconsejará y recomendará al Patrocinador lo siguiente:

- 1) Cambios en el protocolo o en la realización del estudio sobre la base de datos clínicos o científicos emergentes de este u otros estudios.
- 2) Procedimientos para garantizar la seguridad de los participantes y la integridad de los datos del estudio.
- 3) Procedimientos para cumplir con las metas y los objetivos generales del estudio.

Los reglamentos del DMC y el SSC describirán los procedimientos relacionados con las operaciones del comité en mayor detalle.

## 5.2 Número de participantes

Está previsto enrolar a aproximadamente 360 participantes en el estudio. Suponiendo una tasa de fallas de selección de aproximadamente el 20%, se espera seleccionar a un total de aproximadamente 450 participantes a fin de aleatorizar a aproximadamente 360 participantes. Los participantes serán aleatorizados en una proporción de 1:1 al brazo de luspatercept o de epoetina alfa, lo que dará como resultado aproximadamente 180 participantes en cada brazo. Los participantes discontinuados no serán reemplazados. Se proporcionan detalles adicionales en la Sección 10.2 (Determinación del Tamaño de la Muestra).

## 5.3 Definición de Final del Estudio

El inicio del estudio se define como la primera visita del primer participante con la firma del ICF.

La fecha de finalización principal se define como la fecha en la que se recopila el último punto de datos para el criterio de valoración principal del estudio. La fecha de finalización principal es la fecha en la que se recopila el último punto de datos para el criterio de valoración principal.

El final del estudio se define como la última visita del último participante.

El Patrocinador puede finalizar el estudio cuando se hayan analizado todos los criterios de valoración y objetivos clave del estudio, y esté disponible un protocolo de extensión en el que cualquier participante que permanezca en el estudio pueda dar su consentimiento y seguir teniendo acceso al fármaco en estudio, si aún no está disponible comercialmente, y/o pueda completar el PTFP.

Se considera que un participante ha completado el estudio si ha completado todos los períodos del estudio y si ha completado el último procedimiento que se muestra en el Cronograma de Actividades.



transfusiones serán recopilados cada 12 semanas durante los 6 meses posteriores al EOT, luego cada 6 meses hasta el EOS. Toda la información sobre transfusiones debe capturarse en el CRF, incluyendo unidades o volumen, además de los procedimientos locales establecidos en el centro para capturar esta información. Los participantes también pueden ser seguidos por contacto telefónico por el centro para verificar si se administraron transfusiones fuera del centro de investigación. Los periodos de seguimiento a largo plazo de ambos grupos de tratamiento incluirán la recopilación de las terapias para MDS y sus respuestas después del tratamiento. Esto incluirá la dosis y la duración de la siguiente terapia, la respuesta a la siguiente terapia y el valor de Hb al momento del inicio de la terapia con el nuevo fármaco. También se pueden recopilar otros laboratorios y niveles de sEPO como estándar de atención.

Se debe realizar una prueba de embarazo adicional 12 semanas ( $\pm$  7 días) después de la fecha de la última dosis del IP en el caso de las WOCBP (Ver la Sección 9.4.14).

El centro puede hacer un seguimiento de los participantes mediante contacto telefónico para recopilar los datos a continuación cada 6 meses después del EOT, hasta aproximadamente 5 años después de la primera dosis del IP o alrededor de 3 años a partir de la última dosis (lo que ocurra más tarde), o hasta la muerte, la pérdida de seguimiento o el retiro del consentimiento del estudio, finalización del estudio o hasta que un participante se pierda durante el seguimiento (Ver la Tabla 2-3):

- Progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas (Ver la Sección 9.2.9.1 para obtener más detalles)
- Supervivencia (fecha y causa de muerte)
- Terapias subsiguientes para MDS

Los datos relacionados con las terapias subsiguientes para el MDS, la determinación de la progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas, y la fecha y la causa de muerte se registrarán en el eCRF. El investigador debe hacer todo lo posible para obtener información sobre el estado de supervivencia del participante antes de determinar que el participante se ha perdido durante el seguimiento. Si el participante discontinúa el Seguimiento a Largo Plazo, el motivo de la discontinuación debe registrarse en el eCRF de Final del Estudio.

El Seguimiento a Largo Plazo se puede realizar mediante la revisión de registros (incluidos los registros públicos si así lo permiten las reglamentaciones locales) y por contacto telefónico con el participante, la familia o el médico tratante del participante.

#### 5.1.7 **Comité de Monitoreo de Datos (DMC) y demás comités**

La realización de este estudio será supervisada por un Comité de Monitoreo de Datos (DMC) externo/independiente y por un Comité Directivo Científico (SSC). Las responsabilidades, autoridades y procedimientos del DMC y el SSC se detallarán en los reglamentos del DMC y el SSC, respectivamente. Estos reglamentos serán refrendados por el comité respectivo. El DMC independiente estará compuesto por expertos que no participan en este estudio. Durante el transcurso del estudio, el DMC revisará los datos de seguridad y eficacia de acuerdo con las pautas para los análisis planificados previamente, incluidos los datos relacionados con las transfusiones de glóbulos rojos y las indicaciones, como se describe en el reglamento del DMC. Un tercero independiente preparará los informes de resúmenes de datos agregados y listados de



10/03/23

CMS



indicado a criterio del investigador (con la excepción de la evaluación de la presión arterial y la recolección de muestras para hematología, química y análisis de orina). Se requiere un procedimiento de evaluación de médula ósea en el EOT. Si se ha realizado una evaluación previa de médula ósea menos de 90 días antes, no es necesario repetirla, a menos que esté clínicamente indicado a criterio del investigador.

Los procedimientos y las evaluaciones de la Visita de EOT pueden llevarse a cabo en la evaluación de seguimiento de 42 días si el participante es discontinuado dentro de  $\pm 7$  días de la evaluación de seguimiento de 42 días.

El motivo de la discontinuación del tratamiento se registrará en el formulario electrónico de reporte del caso (eCRF) del participante y en el documento fuente para todos los participantes aleatorizados, independientemente de si han recibido una dosis o no. Las razones de la discontinuación del tratamiento se proporcionan en la Sección 8.1.

#### **5.1.6 Periodo de Seguimiento Postratamiento (PTFP)**

Los participantes que discontinúen el tratamiento con el IP en el Periodo de Tratamiento o en la Fase de Extensión, independientemente de la razón, ingresarán en el PTFP y deben seguir teniendo un seguimiento (en este estudio o en un estudio de seguimiento) para recopilar los resultados y/o los datos de seguimiento de la supervivencia según lo requerido y en concordancia con la Sección 2 hasta la muerte o hasta el Final del Estudio. El Seguimiento a Largo Plazo es aproximadamente de 5 años desde la primera dosis del IP, o aproximadamente de 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde). El seguimiento posterior al estudio es de importancia crítica y es esencial para preservar la seguridad del participante y la integridad del estudio. Las evaluaciones y visitas específicas que se realizarán durante este periodo se definen en la Sección 2 (Cronograma de Actividades). El PTFP incluye (pero sin limitaciones) el Seguimiento de Seguridad de 42 Días (Sección 5.1.6.1) y el Seguimiento a Largo Plazo (Sección 5.1.6.2).

##### **5.1.6.1 Seguimiento de seguridad (seguimiento de 42 días)**

Todos los participantes tendrán una visita de seguimiento de seguridad 42 días después de la última dosis del IP para reportar AE, así como los SAE informados al investigador en cualquier momento posterior que se sospeche que están relacionados con el IP.

La Visita de Seguimiento de Seguridad de 42 días incluirá la recopilación de SAEs, AEs, medicamentos concomitantes y evaluaciones de los resultados de salud. Remítase a la Tabla 2-3 para las evaluaciones adicionales a realizarse en el seguimiento de 42 días. Se permite una ventana de tiempo administrativo de + 3 días.

Las WOCBP deben evitar quedar embarazadas durante 3 meses después de la última dosis del IP y los participantes masculinos deben evitar engendrar un hijo durante 3 meses después de la última dosis del IP. Ver la Sección 9.2.5 (Embarazo) para obtener detalles adicionales.

##### **5.1.6.2 Seguimiento a largo plazo**

Después de la visita de seguimiento de seguridad de 42 días, los participantes tendrán un seguimiento de la supervivencia global cada 6 meses durante aproximadamente 5 años después de la discontinuación del IP, hasta la muerte o hasta el Final del Estudio. Los datos de las



Se realizarán mediciones seriadas de seguridad y eficacia en visitas del estudio programadas, como se describe en la Sección 2. Las evaluaciones deben realizarse antes de la dosificación el día de la visita, a menos que se especifique lo contrario. No se requiere repetir una evaluación antes de la dosis si dicha evaluación se realizó dentro del periodo de ventana para la visita. Los análisis de laboratorio se realizarán de forma centralizada. Se permiten los laboratorios locales cuando se necesitan resultados a tiempo (por ejemplo, evaluaciones de Hb previas a la dosis, decisiones de dosificación del tratamiento del estudio, evaluaciones de hematología entre visitas a la clínica, eventos adversos). En estas circunstancias, aún se debe recolectar una muestra dividida y enviarla al laboratorio central para su análisis. Cuando existan discrepancias, los resultados del laboratorio central se utilizarán para determinar las evaluaciones de respuesta.

#### 5.1.4 Fase de Extensión

Después de la evaluación de 96 semanas, los participantes que continúan beneficiándose del tratamiento y no han experimentado una progresión de la enfermedad según los criterios 2006 del IWG<sup>72</sup> para alterar la historia natural de MDS pueden continuar recibiendo el fármaco en la Fase de Extensión de este estudio o en un estudio continuo hasta que cumplan con los criterios de discontinuación del tratamiento como se describe en la Sección 8. Al discontinuar el tratamiento, los participantes completarán las evaluaciones del EOT e ingresarán al Periodo de Seguimiento Postratamiento. La Fase de Extensión incluirá la recopilación de evaluaciones de eventos adversos serios, evaluaciones de resultados de salud y administración del tratamiento en estudio como se muestra en la Tabla 2-2. Los participantes continuarán la numeración de visitas desde el Periodo de Tratamiento (desde la Semana 96). Solo se recolectarán laboratorios locales. El patrocinador puede finalizar el estudio cuando se hayan analizado todos criterios de valoración clave y los objetivos del estudio, y exista la disponibilidad de un protocolo de seguimiento en el que cualquier participante que permanezca en el estudio puede dar su consentimiento y seguir teniendo acceso a luspatercept y epoetina alfa, si no están comercialmente disponibles y/o completar el PTFP.

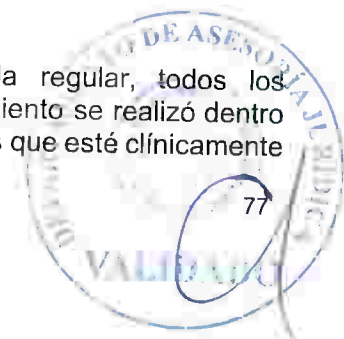
##### 5.1.4.1 Visitas no programadas

Si fuera necesario repetir una evaluación (por ejemplo, análisis de laboratorio o signos vitales), los resultados de la evaluación repetida deben ingresarse como una visita adicional no programada en el eCRF. Ver las pautas para completar el eCRF para obtener instrucciones detalladas relacionadas con la entrada de datos en el eCRF.

#### 5.1.5 Final del tratamiento

Todos los participantes que hayan recibido al menos 1 dosis del tratamiento del estudio deben someterse a evaluaciones de Final del Tratamiento (EOT) cuando se discontinúa el IP. La evaluación de la Visita de EOT se realizará para los participantes que se retiren del tratamiento por cualquier motivo, tan pronto como sea posible después de que se haya tomado la decisión de discontinuar el tratamiento permanentemente (Ver la Sección 8.1). Las evaluaciones se realizarán como se especifica en la Sección 2.

Si un participante es discontinuado durante una visita programada regular, todos los procedimientos de EOT deben completarse en esa visita. Si un procedimiento se realizó dentro de los 7 días previos a la Visita de EOT, no es necesario repetirlo, a menos que esté clínicamente



A

Muller

CRAS

En ambos brazos de tratamiento, se podrá usar la mejor atención de soporte (BSC) en combinación con el tratamiento del estudio cuando esté clínicamente indicado por el investigador. La BSC incluye, entre otros, el tratamiento con transfusiones de glóbulos rojos (Ver la Sección 7.7.2.2 para acceder a las pautas de transfusión de glóbulos rojos), terapia con antibióticos, antivirales y/o antifúngicos, y apoyo nutricional según sea necesario. La BSC para este estudio excluye el uso de ESA u otros factores de crecimiento fuera del tratamiento del estudio, con la excepción de G-CSF para participantes que reciben epoetina alfa sin una mejora de la Hb desde la condición basal, como se especifica en la Sección 7.1.4. Ver la Sección 7.7 (Terapia Concomitante) para obtener más detalles sobre los procedimientos y los medicamentos concomitantes permitidos y prohibidos.

De acuerdo con las regulaciones nacionales y locales, algunas actividades pueden realizarse en el hogar de los participantes, el centro de investigación o de forma remota, con datos recopilados digital o virtualmente, si las regulaciones lo permiten y si el participante califica. La enfermera (u otro miembro calificado del personal) que realiza las visitas domiciliarias, puede recolectar evaluaciones de laboratorio clínico, pruebas de embarazo, y cuantificar las mediciones físicas, entre otras tareas. El participante regresará en visitas periódicas a la clínica para sus evaluaciones requeridas por el investigador, evaluaciones con la dosificación o evaluaciones de seguridad.

La Evaluación de la Enfermedad MDS y la Eficacia (Ver la Sección 9.1.1) se realizará la Semana 48 (Día 336) y la Semana 96 (Día 672) después de la fecha de la primera dosis. Se permite un periodo de ventana de 14 días para la Semana 48 (Día 336) y la Semana 96 (Día 672).

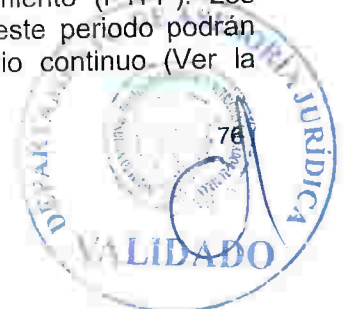
La Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS y la Eficacia consiste en la evaluación por parte del investigador del beneficio clínico del IP y el estado de la enfermedad subyacente. Para que los participantes permanezcan bajo tratamiento más allá de la Semana 48, se deben confirmar los dos criterios siguientes:

- Evidencia de beneficio clínico, definido como un aumento de la hemoglobina en comparación con el valor basal, y permanecer NTD según la definición de 2018 del Grupo de Trabajo Internacional (IWG)<sup>70</sup> (Ver el Apéndice 15)

Y

- Sin evidencia de progresión de la enfermedad según los criterios 2006 del IWG para alterar la historia natural del MDS.<sup>72</sup> (Ver el Apéndice 7).

Según el resultado de las evaluaciones de la Semana 48, los participantes dejarán de recibir tratamiento con el IP, completarán las evaluaciones de Final del Tratamiento (EOT) e ingresarán en el Período de Seguimiento Postratamiento (PTFP; Ver la Sección 5.1.6) o continuarán con el tratamiento con su IP asignado hasta la evaluación de la Semana 96, siempre que se sigan cumpliendo los criterios anteriores o hasta que el participante experimente toxicidades inaceptables, retire su consentimiento o cumpla con cualquier otro criterio de discontinuación. Después de las evaluaciones de la Semana 96, los participantes que no cumplen con los criterios anteriores para el beneficio clínico serán discontinuados del tratamiento con el IP, completarán las evaluaciones EOT y entrarán al Período de Seguimiento Postratamiento (PTFP). Los participantes que continúen beneficiándose del tratamiento más allá de este periodo podrán seguir recibiendo el fármaco en la Fase de Extensión o en un estudio continuo (Ver la Sección 5.1.4).



La aleatorización se estratificará en función de los siguientes factores:

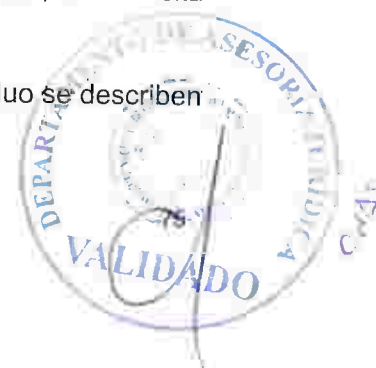
- 1) Estado de sideroblastos en anillo (RS) en condición basal (con RS positivos [+] definidos como  $RS \geq 15\%$  de precursores eritroides en médula ósea o  $\geq 5\%$  (pero  $< 15\%$ ) si está presente la mutación del factor de empalme 3B, subunidad 1 [SF3B1]). Se aplicará un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos a través de IRT. Las tasas de inclusión del estudio y los datos emergentes de otros estudios clínicos se monitorearán periódicamente, y el límite de inclusión se ajustará si se justifica.
  - a) RS Positivos
  - b) RS Negativos
- 2) Nivel de eritropoyetinas séricas endógenas (sEPO) en condición basal
  - a)  $\leq 200$  U/L
  - b)  $> 200$  U/L a  $\leq 500$  U/L
- 3) IPSS-R
  - a) Muy bajo (puntaje de  $\leq 1.5$ ) y bajo (puntaje entre  $> 1.5$  y  $\leq 3$ )
  - b) Intermedio (puntaje  $> 3$  a  $\leq 3.5$  IPSS-R)

### 5.1.3 Período de Tratamiento

La primera dosis del producto en investigación (IP) debe administrarse el mismo día después de la aleatorización, pero como máximo dentro de los 3 días posteriores a la aleatorización. Para todas las visitas posteriores, se permite una ventana de tiempo de administración de  $\pm 2$  días, a menos que se indique lo contrario. Si las evaluaciones de selección se realizan dentro de las 72 horas previas al Día 1 de la Semana 1 (S1D1), no es necesario repetir los exámenes físicos y de laboratorio de seguridad el S1D1. Los participantes deben recibir el IP por un mínimo de 96 semanas, a menos que el participante experimente toxicidades inaceptables, retire su consentimiento o cumpla con cualquier otro criterio de discontinuación del tratamiento (Ver la Sección 8). Los participantes elegibles serán aleatorizados en una proporción 1:1 a cualquiera de los siguientes brazos:

- Brazo Experimental: Los participantes aleatorizados al brazo experimental recibirán luspatercept (BMS-986346/ACE-536) en una dosis inicial de 1.0 mg/kg por inyección subcutánea una vez cada 3 semanas (21 días; Q3W) +/- 2 días (es decir, en la Visita SW1D1, la Visita S4D1, la Visita S7D1, etc.).
- 
- Brazo de Control: Los participantes aleatorizados al brazo de control comenzarán epoetina alfa en una dosis inicial de 450 UI/kg (la dosis inicial total máxima es de 40,000 IU) por inyección subcutánea una vez a la semana (7 días; QW) +/- 2 días (es decir, en la Visita S1D1, la Visita S2D1, la Visita S3D1, etc.).

Los detalles sobre la administración del IP y la titulación de dosis en cada individuo se describen en la Sección 7 (Intervenciones del Estudio y Terapia Concomitante).



### 5.1.1 Período de Selección

Al dar su consentimiento informado por escrito, los participantes ingresan en el Período de Selección para determinar su elegibilidad. Se asignará un número de documento de identificación (ID) del paciente a través de un sistema de Tecnología de Respuesta Interactiva (IRT) como se detalla en la Sección 7.2. Los procedimientos de selección de los participantes se llevarán a cabo dentro de los 35 días anteriores a la aleatorización. Durante el Período de Selección, el participante se someterá a evaluaciones de seguridad y de otro tipo para determinar su elegibilidad para el estudio aleatorizado, según se detalla en la Tabla 2-1. Los análisis de laboratorio de seguridad y todas las evaluaciones de laboratorio se realizarán de forma centralizada, a menos que se indique lo contrario. Se deben cumplir todos los criterios de elegibilidad para que los participantes sean aleatorizados en el estudio. Los valores de laboratorio de selección pueden repetirse dentro de la ventana de selección si es necesario.

Se utilizará la revisión central de frotis de aspirado de médula ósea (BMA), frotis de sangre periférica (PB) y citogenética para confirmar el diagnóstico de MDS de acuerdo con la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>71</sup> (Apéndice 5) y para determinar la clasificación de riesgo IPSS-R basal (Apéndice 6).<sup>37</sup> Por lo tanto, se requiere que el aspirado de médula ósea (o biopsia de médula ósea) se recolecte en la selección. Se recolectará una biopsia de médula ósea (BMB) solo cuando no se pueda lograr un aspirado adecuado.

Se debe contar con el historial de transfusiones de RBS de los participantes durante al menos las 24 semanas inmediatamente anteriores, incluyendo la fecha de aleatorización para evaluar la RBC TI. Ver la Sección 9.4.17 para obtener detalles sobre el historial de transfusiones previas. El historial de transfusiones debe registrarse en el formulario de reporte de casos electrónico (eCRF) del paciente y debe incluir el tipo de transfusión (p.ej., RBC, plaquetas), número de unidades, volumen, fecha de la transfusión, valor de hemoglobina (si es transfusión de RBC) al que se realizó la transfusión (es decir, valor de Hb antes de la transfusión) (Ver la Sección 9.4.17).

Los participantes que no cumplan con los criterios de elegibilidad dentro del periodo de selección se considerarán fallas de selección. Si un participante falla la selección, deberá volver a dar su consentimiento y se le asignará un nuevo PID en el estudio (Ver la Sección 6.4.1).

Remítase a la Tabla 2-1 para obtener una lista completa de los procedimientos y las evaluaciones de Selección. Además, el Patrocinador podrá revisar los criterios de elegibilidad clave, así como los datos relevantes (por ejemplo, informes de laboratorio central, informes de citomorfología / citogenética) y comunicarse, según sea necesario, con el investigador antes de la aleatorización de un participante.

### 5.1.2 Aleatorización

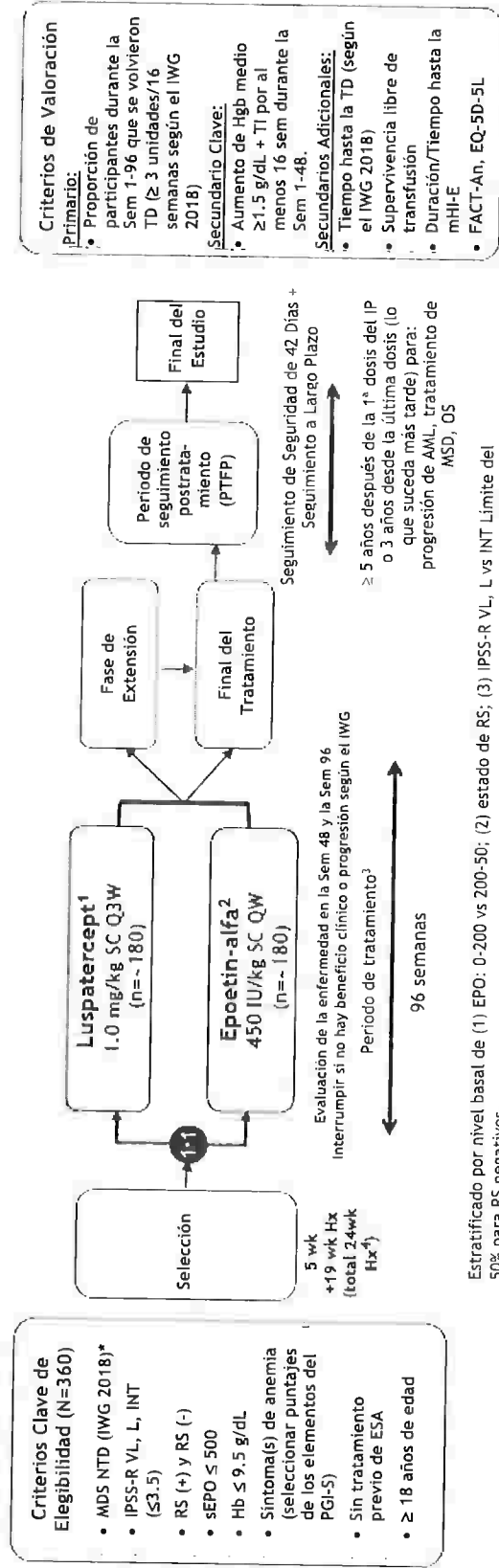
Después de que el investigador haya establecido la elegibilidad, aproximadamente 360 participantes elegibles serán aleatorizados mediante un procedimiento de aleatorización central utilizando la Tecnología de Respuesta Interactiva (IRT) en una proporción de 1:1 para recibir luspatercept o epoetina alfa. Se proporcionarán más detalles en el manual del IRT. Antes de la aleatorización, será necesario recolectar los resultados de laboratorio de RS, sEPO y puntaje IPSS-R y recopilarlos en el IRT.



Figura 5.1-1: Esquema del diseño del estudio

Diseño del Estudio CA056-025 (ELEMENT-MDS) 1L NTD

Estudio de Registro de Fase 3: 1L de Luspatercept vs Epoetina Alfa en pacientes NTD con MDS de riesgo VL, L, o INT, sin Tratamiento Previo de ESA, con EPO ≤500, Abierto, Aleatorizado 1:1



Estratificado por nivel basal de (1) EPO: 0-200 vs 200-50; (2) estado de RS; (3) IPSS-R VL, L vs INT Limite del 50% para RS negativos.

\*Cero (0) unidades de RBC durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización; se permiten 1-2 unidades de RBC dentro de las 16 semanas anteriores a la inclusión siempre que la transfusión se administre para un evento/padecimiento agudo (es decir, procedimiento quirúrgico, sangrado, infección) o presencia de comorbilidades, y no para el tratamiento hemoglobina baja (con o sin síntomas) solamente.

<sup>1</sup> Dosis de inicio de luspatercept = 1.0 mg, con aumento de dosis hasta 1.75 mg/kg para mantener la Hb entre 10-11.5 g/dL.

<sup>2</sup> Dosis de inicio de epoetina alfa = 450 IU/kg, con aumento de dosis hasta 1050 IU/kg (máx. 80,000 IU) para mantener la Hb entre 10-11.5 g/dL.

<sup>3</sup> No se permite el cruce entre los brazos de tratamiento durante el Período de Tratamiento del Estudio.

<sup>4</sup> El historial de transfusiones de RBC debe estar disponible por lo menos a las 24 semanas.

Abreviaturas: AML, leucemia mieloide aguda; EPO, eritropoyetina; ESA, agente estimulante de la eritropoyesis; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Anemia; Hb, hemoglobina; Hx, historia; INT, riesgo intermedio; IP, producto en investigación; IPSS-R, Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; L, bajo riesgo; MDS, síndrome mielodisplásico; mHI-E, mejora hematológica modificada - respuesta eritroide; Min, mínimo; n, número de participantes; NTD, no dependiente de transfusiones; PGI-S, Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente; PTFP, Período de Seguimiento Posttratamiento QW, cada semana; Q3W, cada 3 semanas; RBC, glóbulo rojo; RS (+), sideroblastos en anillo positivos; RS (-), sideroblastos en anillo negativos; SC, subcutáneo; sEPO, eritropoyetina sérica; TD, dependiente de transfusiones; T1, independiente de transfusiones; VL, muy bajo riesgo; W, semana.

Emienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Approved v1.0 930204348 1.0

durante el seguimiento. Se pueden realizar visitas de seguimiento a largo plazo como contactos telefónicos desde el centro (Ver la Sección 5.1.6).

- No se permite el cruce entre los brazos de tratamiento durante el Periodo de Tratamiento del Estudio.

El esquema del diseño del estudio se presenta en la Figura 5.1-1.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



## 5 DISEÑO DEL ESTUDIO

### 5.1 Diseño general

El estudio se llevará a cabo de conformidad con la Conferencia Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano/Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requisitos regulatorios aplicables en cumplimiento con el protocolo.

El estudio está diseñado como un estudio global multicéntrico, aleatorizado, abierto y de Fase 3 para comparar la eficacia y la seguridad de luspatercept (BMS-986346/ACE-536) frente a epoetina alfa en el tratamiento de adultos con anemia debida a MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R en participantes no tratados previamente con ESA que no son dependientes de transfusiones (NTD).

El estudio para cada participante incluirá un Período de Selección de 5 semanas (35 días), un Período de Tratamiento de un mínimo de 96 semanas, una Fase de Extensión y un Período de Seguimiento Postratamiento (PTFP) que será de aproximadamente 5 años desde la primera dosis del IP o aproximadamente 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde). El PTFP se podrá completar durante este estudio o en un estudio de extensión para evaluar la seguridad a largo plazo de los participantes que han participado en otros estudios de luspatercept. Ver la Figura 5.1-1 para obtener más detalles y la Sección 2 para obtener una lista completa de los procedimientos y las evaluaciones del estudio).

Cuando así lo permitan las leyes y regulaciones aplicables, los elementos de este estudio se pueden realizar de forma remota, es decir, el participante permanecerá en su hogar y completará las evaluaciones del estudio a través de tecnología en línea, utilizando un consentimiento electrónico (eConsent), servicios de telemedicina, visitas de atención domiciliaria, y captura electrónica de los resultados informados por el paciente.

#### Duración del Estudio para los Participantes

La duración esperada del estudio para un participante individual que complete el estudio es de aproximadamente 6 años (puede ser más corta o larga para los participantes individuales), y consta de:

- Selección: hasta 35 días antes de la aleatorización
- Periodo de Tratamiento: 96 semanas con Evaluaciones de la enfermedad MDS en la Semana 48 y la Semana 96 a menos que el participante experimente toxicidades inaceptables, retire el consentimiento o cumpla con cualquier otro criterio de discontinuación del tratamiento (p.ej., ausencia de beneficio clínico, o progresión de la enfermedad según los criterios IWG 2006<sup>72</sup> para alterar la historia natural de MDS (Ver la Sección 5.1.3).
- Fase de Extensión (acceso continuo): Los pacientes que continúen beneficiándose del tratamiento y que no hayan experimentado progresión de la enfermedad pueden seguir recibiendo el fármaco en la Fase de Extensión hasta que cumplan los criterios de discontinuación del tratamiento (Ver la Sección 5.1.4).
- Periodo de Seguimiento Postratamiento: Aproximadamente 5 años a partir de la fecha de la primera dosis del IP, o alrededor de 3 años a partir de la última dosis (lo que ocurra más tarde), a menos que el participante retire su consentimiento para el estudio, muera o se pierda





**Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio**

| Objetivos  | Criterios de valoración   | Plazo   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar las tasas de progresión a MDS de alto riesgo y AML con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Participantes que progresan a AML y tiempo hasta la progresión a AML a lo largo del estudio</li> <li>Participantes que progresan a MDS de alto riesgo y tiempo hasta la progresión a MDS de alto riesgo a lo largo del estudio</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aleatorización hasta EOS</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la supervivencia global con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aleatorización hasta EOS</li> </ul>  |
| <b>Exploratorios</b>   |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar el efecto de luspatercept frente a epoetina alfa sobre la gravedad de los síntomas en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio desde la condición basal en la gravedad de la fatiga, dificultad para respirar, debilidad y mareos según lo evaluado por los elementos del PGI-S</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis</li> </ul>              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar marcadores moleculares y celulares en médula ósea y/o en sangre periférica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de biomarcadores que pueden impactar potencialmente en la eficacia de luspatercept, predecir la respuesta o la recaída, y ayudar a comprender mejor el MoA. Los marcadores moleculares incluyen la evaluación de mutaciones génicas asociadas con MDS (incluido el estado de la mutación basal), perfiles de expresión génica y su impacto en la eficacia del fármaco, la respuesta clínica o la recaída, y la evaluación del MoA del fármaco.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desde la condición basal hasta la progresión de la enfermedad</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar los HCRU en cada brazo de tratamiento.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Frecuencia de eventos HCRU durante el tratamiento. La HCRU incluye cualquier visita al consultorio de un médico fuera del protocolo, visita a urgencias, hospitalización, etc.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis del IP o EOT</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar las relaciones exposición-respuesta para luspatercept en participantes con MDS NTD</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Relación exposición-respuesta para criterios de valoración seleccionados de eficacia y seguridad</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 Día 1 hasta 1 año después de la primera dosis</li> </ul>          |

Abreviaturas: ADA, anticuerpo antifármaco; AE, evento adverso; AML, leucemia mieloide aguda; AUC, área bajo la curva; D, día; EOS, final del estudio, EOT, final del tratamiento; ESA, agente estimulante de la eritropoyesis; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia; Hb, hemoglobina; HCRU, utilización de recursos de salud; HRQoL, calidad de vida relacionada con la salud; IP, producto en investigación; IPSS-R, Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; MDS, síndrome mielodisplásico; mHI-E, mejora hematológica en la respuesta eritroide modificada; MoA, mecanismo de acción; NTD, no dependiente de transfusiones; PGI-S, Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente; PK, farmacocinética; RBC, glóbulo rojo; TD, dependiente de transfusiones; TI: independencia transfusional; W, semanas.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio**

| Objetivos   | Criterios de valoración  | Plazo  |
|---|--|--|
|   | semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo hasta mHI-E</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la primera dosis hasta el primer día de respuesta (aumento de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier un intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>RBC TI durante <math>\geq 24</math> semanas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de RBC TI durante al menos un período de 24 semanas consecutivas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más el efecto de la carga de transfusiones de glóbulos rojos de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Número de transfusiones y visitas/unidades de transfusión</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 hasta Semana 96</li> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar el efecto de luspatercept frente a epoetina alfa en la HRQoL en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio desde la condición basal en las subescalas de la HRQoL autoinformada evaluada por el FACT-An</li> <li>Cambio desde la condición basal en la HRQoL autoinformada evaluada por el EQ-5D-5L</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis</li> <li>Selección hasta EOS</li> </ul>            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizar la seguridad y la inmunogenicidad de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>AE por tipo, gravedad, relación, etc.</li> <li>Frecuencia de ADA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis</li> <li>Semana 1 Día 1 hasta Semana 96</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizar la farmacocinética de luspatercept en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Parámetros farmacocinéticos (concentraciones séricas o AUC)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 Día 1 hasta Semana 96</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la respuesta de neutrófilos y plaquetas con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de una respuesta de plaquetas, definida como un aumento desde el nivel basal de <math>\geq 30 \times 10^9/L</math> a las 24, 48 y 96 semanas</li> <li>Logro de una respuesta de neutrófilos, definida como un aumento absoluto desde la condición basal de <math>&gt; 0.5 \times 10^9/L</math> a las 24, 48 y 96 semanas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 24</li> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>           |



*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio

| Objetivos   | Criterios de valoración  | Plazo   |
|---|--|---|
| <b>Otros Criterios de Valoración Secundarios</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más la respuesta eritroide con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 96</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>                                 |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.0</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 96</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>                                 |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio medio de la Hb durante períodos fijos de 24 semanas en comparación con la Hb basal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 24</li> <li>Semana 25 a Semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 72</li> <li>Semana 73 a Semana 96</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más la proporción de participantes con MDS de menor riesgo NTD que se convierten a TD (<math>\geq 3</math> unidades de RBC/16 semanas según el IWG 2018<sup>70</sup>) entre luspatercept y epoetina alfa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conversión a TD dentro de las 48 semanas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar si el luspatercept reduce el riesgo de conversión a dependencia de transfusión (TD) en participantes con MDS de menor riesgo NTD según el IWG 2018<sup>70</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo hasta la TD (IWG 2018<sup>70</sup> definido como <math>\geq 3</math> unidades de RBC/16 semanas) durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas hasta el final del estudio (EOS)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Supervivencia libre de transfusiones</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la primera dosis del IP hasta la primera transfusión de glóbulos rojos</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Duración de mHI-E</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>La mayor duración de mHI-E en participantes que logran un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOT</li> </ul>  |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

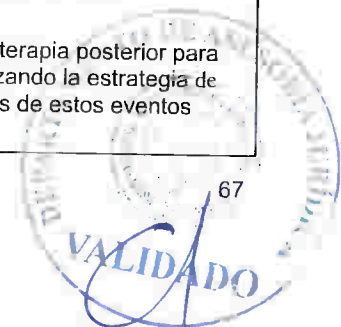


caso de emergencia. Aunque no se prevé en el seguimiento a largo plazo, el investigador puede determinar en cualquier momento que la seguridad del participante requiere tratamiento en persona y puede recomendar que el participante busque atención de su oncólogo o proveedor de atención médica local. El análisis general de riesgos y beneficios de las evaluaciones remotas sobre la seguridad de los participantes, el cumplimiento del protocolo, la conservación y la recopilación/soporte de datos de los criterios de valoración sigue siendo favorable.

#### 4 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio

| Objetivos   | Criterios de valoración  | Plazo   |
|---|--|---|
| <b>Criterio de Valoración Primario</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la proporción de participantes con MDS de menor riesgo NTD que se volvieron TD (<math>\geq 3</math> unidades/16 semanas según el IWG 2018)<sup>70</sup> entre luspatercept frente a epoetina alfa</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conversión a TD (IWG 2018<sup>70</sup> definido como <math>\geq 3</math> unidades de RBC/16 semanas) durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 96 semanas</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimación principal para el Criterio de Valoración Primario</li> <li>Población: Pacientes sin tratamiento previo de ESA con MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio en el IPSS-R que no requieren transfusiones de RBC.</li> <li>Tratamientos: Luspatercept versus epoetina alfa según la aleatorización</li> <li>Medida de resumen: Diferencia en las tasas de conversión a TD</li> <li>Eventos intercurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>El inicio de una terapia posterior para MDS, la discontinuación del tratamiento debido a la falta de eficacia o a eventos adversos, o la muerte dentro del período de tratamiento de 96 semanas se manejarán utilizando la estrategia compuesta. Se considerará que los participantes se han convertido en TD cuando se produzcan los eventos TD o 1 de estos eventos intercurrentes..</li> </ul> </li> </ul>   |  |   |
| <b>Criterio de Valoración Secundario Clave</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la respuesta eritroide de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD según el IWG 2018<sup>70</sup>.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento en los valores medios de Hb desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del periodo de tratamiento de 48 semanas en ausencia de transfusiones.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta la Semana 48</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimación principal para el Criterio de Valoración de mHI-E</li> <li>Población: Pacientes sin tratamiento previo de ESA con MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio en el IPSS-R que no requieren transfusiones de RBC.</li> <li>Tratamientos: Luspatercept versus epoetina alfa según la aleatorización</li> <li>Medida de resumen: Diferencia en las tasas de respuesta</li> <li>Eventos intercurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>El aumento de la dosis, la reducción de la dosis, el retraso de la dosis o el uso de medicamentos concomitantes prohibidos antes de las 48 semanas planificadas de tratamiento se manejarán utilizando la estrategia de la política de tratamiento (las transfusiones y la Hb se incluirán independientemente de estos eventos intercurrentes).</li> <li>La discontinuación de la intervención del estudio, la muerte o el inicio de una terapia posterior para MDS antes de las 48 semanas planificadas de tratamiento se manejarán utilizando la estrategia de tratamiento en curso (Durante el Tratamiento) (el participante que responda antes de estos eventos intercurrentes se interpretará clínicamente como respondedor),</li> </ul> </li> </ul> |  |   |



*Handwritten signature*

*Handwritten initials*

progresión a TD, que se asocia con morbilidad relacionada con el hierro y empeoramiento de la mortalidad.

El Patrocinador evaluará el perfil de riesgo-beneficio del estudio de manera continua. Esta evaluación se basará en todos los datos disponibles, con especial atención a: (i) AE u otras tendencias de seguridad en este o cualquier otro estudio clínico de luspatercept cuyo carácter, gravedad y/o frecuencia sugiera que los participantes estarían expuestos a un riesgo irrazonable y significativo de enfermedad o lesión; y (ii) nuevos datos no clínicos que sugieran un riesgo irrazonable y significativo de enfermedad o lesión.

Si dicha evaluación sugiere que el perfil de riesgo-beneficio del estudio se ha vuelto desfavorable para los participantes, el Patrocinador detendrá el enrolamiento y/o el tratamiento hasta que se realice una evaluación adicional de los datos y se puede llevar a cabo una interacción con las Autoridades Sanitarias correspondientes sobre las posibles acciones. Dichas acciones pueden incluir (entre otras) la continuación del estudio, una enmienda sustancial o la finalización del estudio.

Algunos elementos de este estudio se pueden realizar de forma remota, es decir, el estudio permitirá el consentimiento electrónico, la administración domiciliar de epoetina alfa a través de servicios de salud en el hogar, la telemedicina para el monitoreo remoto de los participantes, ePROs, o el participante permanecerá en su hogar y completará las evaluaciones del estudio a través de una tecnología en línea. El consentimiento informado puede obtenerse de forma remota y realizarse electrónicamente usando un formulario de consentimiento electrónico en una plataforma eConsent, cuando así lo permitan las leyes y normativas locales aplicables. Además, a través de la telemedicina, los participantes pueden interactuar con el personal del estudio durante las visitas no programadas o durante los seguimientos.

El diseño del estudio permite que cada participante enrolado en el brazo de epoetina alfa reciba la inyección en su hogar en determinadas semanas, si así lo permiten las normas locales. La epoetina alfa puede ser autoadministrada en el hogar por el paciente o administrada por una enfermera a domicilio. Cuando así lo permitan las leyes y normativas aplicables, se pueden realizar evaluaciones remotas además de las evaluaciones realizadas en el centro de estudio según se especifica en el estudio, pero sin reemplazarlas.

En el diseño del estudio, las visitas de seguimiento pueden realizarse por teléfono durante el Período de Seguimiento a largo plazo. Por lo tanto, no existe un mayor riesgo para los participantes al realizar las visitas no programadas y las evaluaciones de seguimiento a largo plazo de forma remota.

No se espera ningún impacto en los datos en apoyo de los criterios de valoración. El periodo de seguimiento a largo plazo del estudio que se llevará a cabo de forma remota y las visitas no programadas según lo necesiten los participantes no es compleja. Permitir que los pacientes participen en el estudio de forma remota utilizando telemedicina no aumentará la complejidad ni la dificultad para cumplir con el protocolo. Los datos recopilados de los participantes a través de evaluaciones remotas se recogerán electrónicamente mediante una tecnología especialmente diseñada y serán monitoreados de forma remota por el Patrocinador o sus representantes designados, cuando lo permitan las leyes y regulaciones aplicables del país. Los SAE (reporte, evaluación y seguimiento) se manejarán de manera similar a un modelo tradicional, y el participante se comunicará con el personal del estudio o se contactará con el servicio local en



respondedores durante la Semana 9 hasta la Semana 24 (-31.3 vs 6.6 µg/L, respectivamente) y de la Semana 33 hasta la Semana 48 (-131.9 vs 21.9 µg/L, respectivamente).

- La respuesta a más largo plazo en el Estudio ACE-536-MDS-001 se evaluó conforme al reporte final del estudio clínico aprobado el 28-oct-2021:

La mediana de duración de RBC-TI con base en las estimaciones de Kaplan-Meier fue más prolongada en el grupo de tratamiento de luspatercept que en el grupo de tratamiento de placebo (30.6 vs 18.6 semanas, respectivamente). Entre los pacientes que lograron RBC-TI de  $\geq 8$  semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 48, 9/69 (13.0%) pacientes en el grupo de tratamiento de luspatercept y 4/12 (33.3%) pacientes en el grupo de tratamiento de placebo mantuvieron la respuesta hasta la última visita del último sujeto con fecha del 26 de noviembre de 2020. Sin embargo, la duración del seguimiento y la duración del tratamiento en el grupo de tratamiento de luspatercept fue de más del doble que en el grupo de tratamiento de placebo (mediana de duración del tratamiento de 50.9 frente a 24.0 semanas, respectivamente), ya que muchos pacientes en el grupo de tratamiento de placebo interrumpieron el tratamiento antes de la Fase de Extensión.

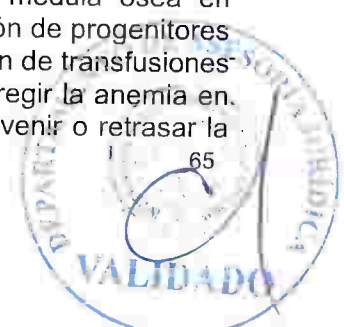
En conjunto, los resultados de los estudios anteriores respaldan el beneficio de luspatercept como tratamiento de primera clase para pacientes adultos con anemia asociada a MDS de riesgo muy bajo a intermedio que tienen sideroblastos en anillo, requieren transfusiones de glóbulos rojos y han recibido o no son elegibles para agentes estimulantes de eritropoyesis.

### 3.3.3 **Conclusión general sobre riesgos y beneficios**

A través de su capacidad para mejorar la eritropoyesis ineficaz, luspatercept ya ha demostrado la capacidad de ayudar a los participantes con MDS de menor riesgo TD que son refractarios a ESA a lograr la independencia de transfusiones de glóbulos rojos (TI; ACE-536-MDS-001 [MEDALIST])<sup>58</sup> y también ha demostrado mejoras en la Hb en participantes sin experiencia previa con ESA que tienen una carga transfusional baja (LTB; A536-03/05 [PACE]).<sup>56,57</sup> Luspatercept fue generalmente bien tolerado en estas poblaciones de pacientes, siendo las reacciones adversas más comunes (> 10%) fatiga, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, artralgia, mareos/vértigo, náuseas, diarrea, tos, dolor abdominal, disnea e hipersensibilidad. En general, según la evaluación de la información de seguridad disponible recopilada durante la experiencia general acumulada hasta la fecha, la relación riesgo-beneficio para el uso de luspatercept en las poblaciones en estudio, así como en las indicaciones actualmente aprobadas, sigue siendo favorable.

La información actual disponible basada en datos clínicos y no clínicos respalda un perfil de riesgo-beneficio aceptable para luspatercept en los participantes de este estudio de Fase 3 con MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio que no han recibido ESA antes ni dependen de transfusiones, cuando se usa de acuerdo con las precauciones, la dosificación y el monitoreo de seguridad descritos en este protocolo de estudio y las prácticas de farmacovigilancia de rutina.

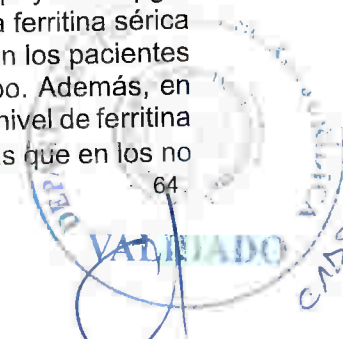
La anemia es el desafío clínico clave del manejo de pacientes con MDS de menor riesgo. La mejora hematológica con luspatercept se produce a través de la estimulación de la fase de maduración de la diferenciación de eritroblastos y la maduración en la médula ósea en comparación con la epoetina alfa, que estimula la proliferación y diferenciación de progenitores eritroides tempranos. En pacientes con MDS de menor riesgo que no dependen de transfusiones y no han sido tratados antes con ESA, luspatercept tiene el potencial de corregir la anemia en mayor medida que el estándar de atención actual (ESA), lo que ayuda a prevenir o retrasar la



transfusiones. Los estudios de Fase 2 y 3 con luspatercept han demostrado la eficacia y seguridad de luspatercept en participantes con MDS y  $\beta$ -talasemia (poblaciones TD y NTD) (CSR del estudio A536-03; CSR del estudio A536-05; CSR del estudio ACE-536-MDS-001; CSR del estudio A536-04; CSR del estudio A536-06; CSR del estudio ACE-536-B-THAL-001; CSR del estudio ACE-536-B-THAL-002).<sup>56,57,58,59,60,61,62</sup>

A continuación, se proporciona un resumen de eficacia basado en estos estudios.

- El Estudio A536-03 fue un estudio de Fase 2, abierto, de dosis ascendente de luspatercept para el tratamiento de la anemia en sujetos con MDS de riesgo bajo o intermedio 1 evaluada a través del Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS). La duración del tratamiento se limitó a 5 ciclos (aproximadamente 15 semanas), después del cual los pacientes elegibles podían entrar en el estudio de extensión A536-05 de Fase 2 y seguir recibiendo luspatercept hasta por 60 meses. Los resultados de eficacia del estudio A536-05 (CSR final de fecha 15-sep-2020) indican que la mejora en la respuesta eritroide se observó en 61 de 75 pacientes (81.3%) según la mejora hematológica eritroide del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) modificado. De los pacientes que recibieron  $\geq 2$  unidades de transfusiones de RBC a la basal, 27 de 42 pacientes (64.3%) no recibieron transfusiones durante  $\geq 8$  semanas.
- El estudio MEDALIST (ACE-536-MDS-001) fue un estudio internacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de Fase 3 para comparar la eficacia y seguridad de luspatercept con placebo para el tratamiento de la anemia en pacientes con MDS y sideroblastos en anillo de riesgo muy bajo, bajo o intermedio IPSS-R que requieren transfusiones de RBC. Los pacientes pasaron al estudio de seguimiento a largo plazo ACE-536-LTFU-001 después de la finalización del estudio. En este estudio, se aleatorizaron 229 pacientes en una proporción 2:1 frente al placebo. Los resultados primarios de eficacia para la autorización de comercialización (al 08 de mayo de 2018) demostraron que una proporción estadística y clínicamente significativa más alta de pacientes tratados con luspatercept logró el criterio de valoración primario de independencia de transfusiones de glóbulos rojos (RBC-TI)  $\geq 8$  semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo (37.9% vs 13.2%, respectivamente;  $p < 0.0001$ ). Además, una proporción estadísticamente significativa más alta de pacientes tratados con luspatercept en comparación con pacientes tratados con placebo logró los criterios de valoración de eficacia secundarios clave de RBC-TI  $\geq 12$  semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 48 (33.3% vs 11.8%, respectivamente;  $p = 0.0003$ ) y RBC-TI  $\geq 12$  semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 24 (28.1% vs 7.9%,  $p = 0.0002$ ). Las respuestas de RBC-TI fueron duraderas en los pacientes tratados con luspatercept. Entre los pacientes que lograron RBC-TI  $\geq 8$  semanas durante la Semana 1 a la Semana 24, el 34.5% (20/58) de los pacientes en el grupo de tratamiento de luspatercept mantuvo su respuesta desde la última evaluación hasta la fecha de corte de datos clínicos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la ferritina sérica media postbasal en los pacientes tratados con luspatercept en comparación con los pacientes tratados con placebo ( $p$  nominal  $p \leq 0.0294$ ). Con el tiempo, la ferritina sérica siguió disminuyendo en los pacientes tratados con luspatercept mientras que aumentaba en los pacientes tratados con placebo. El cambio medio desde la basal en la ferritina sérica promediada desde la Semana 9 hasta la Semana 24 fue  $-2.7 \mu\text{g/L}$  en los pacientes tratados con luspatercept y  $226.5 \mu\text{g/L}$  en los pacientes tratados con placebo, y el cambio medio desde la basal en la ferritina sérica media promediada desde la Semana 33 hasta la Semana 48 fue  $-72.0 \mu\text{g/L}$  en los pacientes tratados con luspatercept y  $247.4 \mu\text{g/L}$  en los pacientes tratados con placebo. Además, en los pacientes tratados con luspatercept, el cambio medio desde la basal en el nivel de ferritina sérica fue más pronunciado entre los respondedores con RBC-TI  $\geq 8$  semanas que en los no



**Tabla 3.3.1-1: Evaluación de riesgos**

| Riesgo potencial de importancia clínica  | Resumen de datos/Justificación del riesgo   | Estrategia de mitigación   |
|--|---|--|
|  | mareos, infección y/o dolor en el sitio de la punción.  |  |
| Inyección del fármaco del estudio        | Puede causar posible eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, sangrado, hematomas, infección y dolor en el sitio de la inyección.   | Según el protocolo institucional / a criterio del investigador.  |
| Otro: Riesgo de infección por SARS-CoV-2 | En caso de un rebrote de COVID-19, las visitas y los procedimientos del estudio pueden aumentar el riesgo de infección en relación con un comportamiento de menor distancia social. | Medidas exigidas por el centro para minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. Exclusión de participantes con infección activa conocida por SARS-CoV-2; 1) g) y 1) h) Sección 6.2. Seguridad (AE) y control de laboratorio. Modificación de dosis y/o interrupciones conforme a los lineamientos en la Sección 7.4, pruebas de COVID-19 a consideración del investigador (p.ej., utilizar centros de investigación alternativos, monitoreo remoto) |

Abreviaturas: AE, evento adverso; CSR, reporte de estudio clínico; IB, Manual del Investigador; EEA SmPC, Resumen de Características del Producto de Área Económica Europea; EMH, hematopoyesis extramedular; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; TD, dependiente de transfusiones; USPI, Información de Prescripción de los Estados Unidos.

### 3.3.2 Evaluación de beneficios

Los estudios de Fase 2 y 3 con luspatercept han demostrado claramente un beneficio clínico en las enfermedades MDS y  $\beta$ -talasemia (población TD y NTD) (reporte de estudio clínico [CSR] del estudio A536-03; CSR del estudio A536-05; CSR del estudio ACE-536-MDS-001; CSR del estudio A536-04; CSR del estudio A536-06; CSR del estudio ACE-536-B-THAL-001; CSR del estudio ACE-536-B-THAL-002; Estudio ACE-536-MDS-002).<sup>62</sup> Luspatercept tiene un mecanismo de acción novedoso, distinto de los ESA, que puede ser más beneficioso en el tratamiento de la anemia en pacientes con MDS de menor riesgo IPSS-R. El tratamiento con luspatercept podría mejorar potencialmente la anemia y reducir la necesidad de transfusiones. También podría reducir la necesidad de hospitalizaciones, la utilización de recursos de salud (HCRU) y mejorar la calidad de vida. Los resultados del estudio de Fase 2 de luspatercept PACE-MDS demostraron resultados prometedores para la respuesta eritroide (HI-E), la independencia de transfusiones y la duración de la respuesta para los participantes con un nivel endógeno de sEPO de hasta 500 U/L y para los participantes con y sin sideroblastos en anillo.<sup>35</sup> De particular relevancia para los pacientes con MDS que no son dependientes de transfusiones, el PACE mostró que el 65% de los pacientes con baja carga transfusional que recibieron luspatercept en dosis iniciales superiores a 0.75 mg lograron HI-E, y el 75% lograron la independencia de transfusiones (RBC-TI). El 68% de los respondedores mostraron una respuesta sostenida de 15 meses o más. Estos resultados se comparan favorablemente con la menor tasa de respuesta (45.9%) y la duración de la respuesta relativamente corta (media: 27.5 semanas) a la epoetina alfa informada en el estudio EPOANE-3021.<sup>33</sup> Por lo tanto, se justifica una comparación directa de epoetina alfa y luspatercept en un estudio de Fase 3 en pacientes con MDS de menor riesgo que no son dependientes de





del estudio. Los investigadores deberán informar el desarrollo de cualquier nuevo tumor maligno o lesión premaligna como un AE serio, independientemente de su relación causal con el producto en investigación (IP) (luspatercept o epoetina alfa), que ocurra en cualquier momento durante el estudio, desde el momento de la firma del formulario de consentimiento informado (ICF) hasta aproximadamente 5 años después de la primera dosis o 3 años después de la última dosis (lo que ocurra más tarde), o hasta la muerte, la pérdida del seguimiento o el retiro del consentimiento del estudio.

Los efectos de seguridad serán monitoreados de cerca a través del reporte de AE, análisis de laboratorio clínico, signos vitales, exámenes físicos y revisión de datos en curso por parte de un Comité de Monitoreo de Datos (DMC) externo.

Consulte el IB<sup>66</sup> para obtener información detallada disponible sobre la farmacología, la toxicología, el metabolismo del fármaco, los estudios clínicos y el perfil de AE del producto en investigación (IP).

Tabla 3.3.1-1: Evaluación de riesgos

| Riesgo potencial de importancia clínica                    | Resumen de datos/Justificación del riesgo  | Estrategia de mitigación   |
|--|--|--|
| <b>Intervención(es) del estudio</b>                        |  |  |
| Hipertensión   | Consulte el IB/USPI/EEA SmPC. <sup>66,67</sup>   | Monitoreo estrecho por parte del investigador. Es posible que se retrase o se reduzca el fármaco del estudio para minimizar este riesgo. |
| Neoplasias malignas y premalignas                          | Consulte el IB. <sup>66</sup>  | Monitoreo estrecho por parte del investigador durante el estudio y el Período de Seguimiento.  |
| Eventos tromboembólicos en participantes esplenectomizados | Consulte el IB/USPI/EEA SmPC <sup>66,67</sup>  | Monitoreo estrecho por parte del investigador durante el estudio.  |
| Masas extramedulares                                       | Las masas EMH se han observado en pacientes con $\beta$ -talasemia TD durante un estudio de seguimiento a largo plazo, en particular en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como antecedentes médicos o comorbilidades de masas EMH o esplenectomía, esplenomegalia, hepatomegalia o Hb baja antes del tratamiento.<br>Consulte el CRS del ACE-536-B-THAL-002 <sup>62</sup> | Monitoreo estrecho por parte del investigador durante el estudio.  |
| <b>Intervención(es) del estudio [Estándar de atención]</b> |  |  |
| PROCRIT®<br>BINOCRIT®                                      | Consulte el USPI <sup>68</sup> o EU SmPC, <sup>69</sup> o documento equivalente para la región/país determinado.   | Según el USPI/SmPC o equivalente local del país.   |
| <b>Procedimientos del estudio</b>                          |  |  |
| Recolección de muestras de sangre                          | Los posibles efectos secundarios incluyen, entre otros, desmayos, sangrado, hematomas, malestar,   | Según el protocolo institucional / a criterio del investigador   |

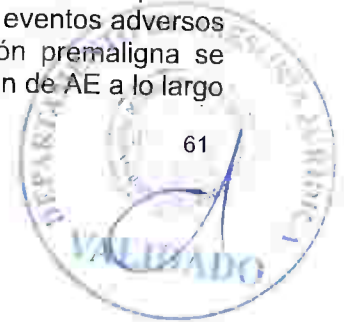


neutralizantes (datos al 24-jun-2021). Sin embargo, los análisis del impacto de estos ADA en la seguridad y la eficacia de luspatercept en estos participantes han concluido que los participantes que desarrollan ADA durante el tratamiento con luspatercept no experimentan respuestas alérgicas clínicamente significativas ni disminuciones de la eficacia según lo evaluado por el aumento de hemoglobina y la reducción de transfusiones en comparación con los participantes que no desarrollan ADA. No obstante, se controlará la formación de ADA contra luspatercept, así como contra la proteína del receptor de activina humana tipo 2B (ActRIIB).

Hallazgos preclínicos: Los hallazgos renales en estudios con monos incluyeron glomerulonefritis, acumulación de proteína tubular, infiltrados de células inflamatorias mixtos y degeneración/atrofia de los túbulos. Un hallazgo adicional en monos fue la degeneración vascular y los infiltrados de células inflamatorias del plexo coroideo del cerebro. Además, la administración subcutánea de luspatercept a ratas nefrectomizadas provocó una exacerbación notable de las lesiones glomerulares y tubulointersticiales renales, y aumentó los biomarcadores urinarios de toxicidad renal (albúmina urinaria, TIM-1 y/u osteopontina) en comparación con los animales nefrectomizados tratados con el vehículo o los animales con operación simulada tratados con luspatercept. Aunque la presencia de inmunoglobulina sugiere inmunocomplejos en el tejido renal, no se pudo demostrar la presencia de estos inmunocomplejos, y no se pudo descartar un efecto directo del fármaco sobre el riñón. Sin embargo, la experiencia clínica con luspatercept en participantes sin disfunción renal grave en condición basal no ha conducido a la identificación de una señal de toxicidad renal relacionada con el fármaco. Por lo tanto, para excluir a los participantes con disfunción renal grave en los que aún no se ha caracterizado la seguridad, se excluirá del estudio a los participantes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se realizará un seguimiento de los parámetros renales para mitigar los posibles riesgos de nefrotoxicidad.

Luspatercept ha mostrado toxicidad tanto en términos de salud materna como de desarrollo fetal en estudios de toxicidad reproductiva en especies preclínicas. Por lo tanto, luspatercept no debe administrarse a mujeres embarazadas ni en período de lactancia. Si se toma luspatercept durante el embarazo, no se puede descartar un efecto teratogénico en humanos. Si una mujer queda embarazada mientras toma luspatercept, el medicamento debe suspenderse de inmediato. Además, dado que se desconoce si luspatercept se excreta en la leche materna, se prohíbe la lactancia. Los hombres y las mujeres en edad fértil (WOCBP) que participen en estudios con luspatercept deben estar dispuestos a abstenerse de mantener relaciones sexuales o deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el Período de Tratamiento del estudio y durante al menos 12 semanas después de la interrupción de la terapia del estudio. Las participantes mujeres en edad fértil deben aceptar las pruebas de embarazo antes del enrolamiento, las que deberán repetirse en cada ciclo de tratamiento durante el Período de Tratamiento.

Se observaron neoplasias malignas hematológicas en ratas en un estudio no clínico de toxicidad juvenil en dosis altas que no se usan en humanos. No se desarrollaron tumores relacionados en ratas y monos adultos en estudios similares. Las pautas de modificación de la dosis incluyen un monitoreo del aumento del recuento de glóbulos blancos (WBC), así como de la presencia de blastos en sangre periférica. Además, los participantes serán seguidos a largo plazo como se especifica en la Sección 5.1.6 en busca de evidencia de formación de tumores. Otras neoplasias malignas se monitorearán de rutina como parte de los requisitos de reporte de eventos adversos de este estudio. La aparición de una nueva neoplasia maligna o una lesión premaligna se monitoreará como un evento de interés y se incluirá como parte de la evaluación de AE a lo largo



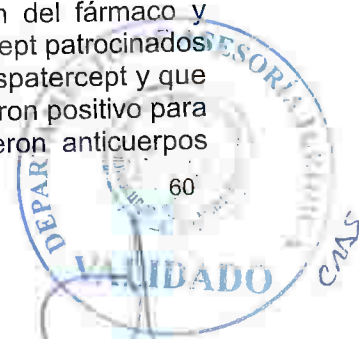
participantes individuales, incluido el retraso de la dosis y/o la reducción de la dosis, se utilizarán para minimizar los riesgos asociados con el aumento de los parámetros de glóbulos rojos.

### 3.3.1 Evaluación de riesgo

Los eventos adversos (AE) considerados probable o posiblemente relacionados con luspatercept que se informaron en  $\geq 5\%$  de los participantes en el estudio de Fase 1 en voluntarios sanos (A536-02) incluyen hemorragia en el sitio de la inyección y mácula en el sitio de la inyección. Los AE informados en  $\geq 15\%$  de los participantes, independientemente de la causalidad, en los estudios abiertos de Fase 2 en MDS (ACE-536-03 y ACE-536-05) incluyen (en orden decreciente de frecuencia en el estudio de extensión) hipertensión, infección viral del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, infección del tracto urinario y edema periférico. Los AE informados en  $\geq 15\%$  de los participantes tratados con luspatercept, independientemente de la causalidad, en el estudio de Fase 3 en MDS (ACE-536-MDS-001) incluyen (en orden decreciente de frecuencia) fatiga, diarrea, astenia, edema periférico, dolor de espalda, tos, mareos, náuseas, disnea, caída y dolor de cabeza. Los AE informados en  $\geq 15\%$  de los participantes, independientemente de la causalidad, en los estudios abiertos de Fase 2 en  $\beta$ -talasemia (A536-04 y A536-06) incluyen (en orden decreciente de frecuencia) dolor de cabeza, pirexia, astenia, dolor óseo, diarrea, artralgia, dolor orofaríngeo, dolor de espalda, tos, mialgia, influenza, dolor musculoesquelético, infección viral del tracto respiratorio superior, dolor en las extremidades, rinitis, vómitos, mareos, dolor abdominal, gastroenteritis, faringitis, dolor abdominal superior, náuseas, epistaxis e infección del tracto respiratorio superior. Los AE informados en  $\geq 15\%$  de los participantes tratados con luspatercept, independientemente de la causalidad, en el estudio de Fase 3 en TD  $\beta$ -talasemia (ACE-536-B-THAL-001) incluyen (en orden decreciente de frecuencia) dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, dolor óseo, artralgia y pirexia. Los AE informados en  $\geq 15\%$  de los participantes tratados con luspatercept, independientemente de la causalidad, en el estudio de Fase 2 en  $\beta$ -talasemia NTD (ACE-536-B-THAL-002) incluyen (en orden decreciente de frecuencia) dolor óseo, dolor de espalda, artralgia y prehipertensión. Se informaron eventos tromboembólicos (TEE) en participantes adultos con  $\beta$ -talasemia en 8/223 (3.6%) de los participantes tratados con luspatercept y en 1/109 (0.9%) de los participantes tratados con placebo en este estudio. No se observó desequilibrio en un estudio clínico controlado en participantes adultos con MDS. Todos los participantes con TEE se habían sometido a esplenectomía y presentaban al menos otro factor de riesgo para el desarrollo de TEE, incluidos antecedentes de trombocitosis y terapia de reemplazo hormonal.

Los aumentos en los parámetros hematológicos (RBC, hemoglobina, hematocrito, reticulocitos) son efectos farmacológicos esperados del tratamiento con luspatercept. Pueden ocurrir aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica junto con aumentos en los valores de hemoglobina. Pueden ocurrir aumentos excesivos o rápidos en la hemoglobina o la presión arterial y serán monitoreados. Se utilizarán reglas de modificación de dosis para participantes individuales y reglas de titulación/reducción de dosis para minimizar los riesgos asociados con el aumento de los parámetros de RBC.

Al igual que con todos los productos biológicos, existe la posibilidad de que se formen anticuerpos antifármaco (ADA) que pueden asociarse con un aumento de la depuración del fármaco y reacciones de hipersensibilidad. Los datos de los actuales estudios de luspatercept patrocinados en MDS indican que de 260 participantes con MDS que fueron tratados con luspatercept y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de ADA, 23 participantes (8.8%) dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento, incluidos 9 participantes (3.5%) que tuvieron anticuerpos



glóbulos rojos. Además, se ha completado un estudio global de Fase 3, aleatorizado, a doble ciego, ACE-536-B-THAL-001 [BELIEVE]<sup>61</sup> para determinar la eficacia y la seguridad de luspatercept versus placebo en participantes con  $\beta$ -talasemia que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, el cual demostró un beneficio clínico significativo en múltiples parámetros y, en particular, confirmó una reducción del 21.4% en la carga de transfusiones en participantes con  $\beta$ -talasemia que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos y que reciben luspatercept.<sup>64</sup> El estudio global, de Fase 2, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico y patrocinado por Celgene, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002)<sup>62</sup>, demostró eficacia en el tratamiento de participantes con  $\beta$ -talasemia NTD, con una mejora significativa de la anemia, medida por los parámetros de Hb. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) se correlacionó con el aumento de la Hb. En ambos estudios, luspatercept fue bien tolerado. Además, la frecuencia de la terapia de transfusiones fue menor entre los participantes tratados con luspatercept durante el transcurso del tratamiento del estudio.

Luspatercept también se evaluó en el estudio ACE-536-MDS-001 [MEDALIST]:<sup>65</sup> Este estudio es un estudio finalizado de Fase 3, aleatorizado, a doble ciego, en participantes con MDS de riesgo muy bajo a intermedio (IPSS-R) con sideroblastos en anillo que requieren transfusiones de glóbulos rojos y que eran refractarios, intolerantes o no elegibles para recibir un ESA. Los participantes (N = 229) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 frente al placebo. De 153 participantes que recibieron luspatercept, 58 (37.9%) lograron el criterio principal de valoración de RBC-TI durante  $\geq 8$  semanas en comparación con 10 de 76 participantes (13.2%) que recibieron placebo (relación de probabilidades [OR] 5.1, P < 0.0001). De los que recibieron luspatercept, 43 de 153 (28.1%) lograron el criterio de valoración secundario clave de RBC-TI durante  $\geq 12$  semanas (Semanas 1 a 24) en comparación con 6 de 76 (7.9%) que recibieron placebo (OR 5.1, P = 0.0002). Los participantes que recibieron luspatercept tuvieron más probabilidades de lograr una respuesta eritroide de mejora hematológica modificada (mHI-E), definida como una reducción en las transfusiones de  $\geq 4$  unidades de glóbulos rojos/8 semanas o un aumento medio de hemoglobina de  $\geq 1.5$  g/dL/8 semanas en ausencia de transfusiones, en comparación con los participantes que recibieron placebo (52.9% versus 11.8% durante las semanas 1 a 24; P < 0.0001). Luspatercept fue bien tolerado y dio como resultado una reducción significativa de la carga transfusional.

El estudio ACE-536 MDS-002, ACE-536-MDS 003, ACE-536-B-Thal-002, ACE-536-LTFU 001 y ACE-536-MDS-004 son estudios de Fase 3 y Fase 2 en curso.

La información adicional sobre la experiencia clínica con luspatercept se resume en la versión actual del IB de luspatercept.

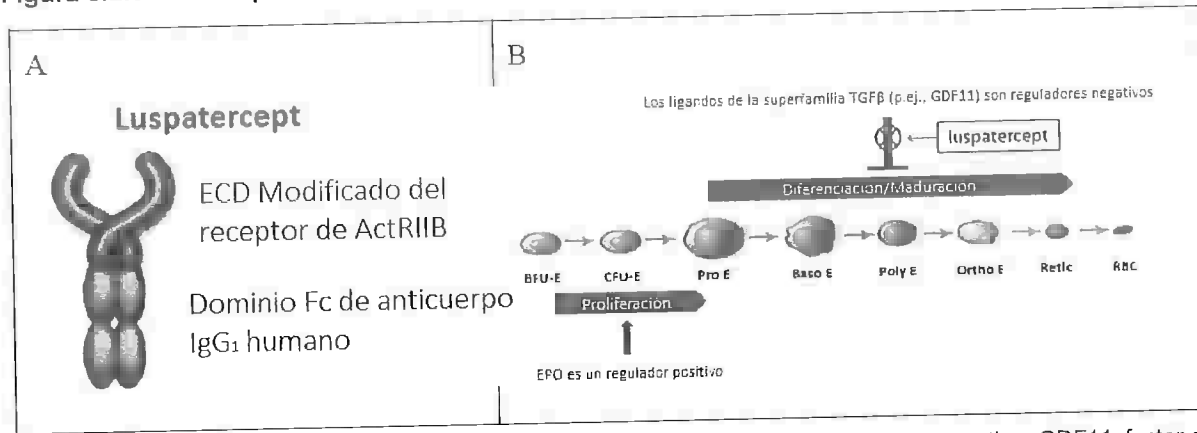
### 3.3 Evaluación de riesgo/beneficio

Luspatercept se encuentra actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de anemias crónicas debidas a una eritropoyesis ineficaz. La descripción de todos los estudios completados y en curso en el programa de desarrollo clínico a partir del 23 de junio de 2022 se proporciona en el Manual del Investigador (IB).<sup>66</sup>

Sobre la base de los efectos farmacológicos del tratamiento con luspatercept en la eritropoyesis ineficaz, los beneficios incluyen la mejora de los parámetros hematológicos (es decir, RBC, Hb, hematocrito, reticulocitos) y la corrección de la anemia. Las reglas de modificación de dosis para



Figura 3.2.3.1-1: Representación esquemática de luspatercept y su mecanismo de acción



Abreviaturas: ActRIIB, receptor de activina tipo IIB; ECD, dominio extracelular; EPO, eritropoyetina; GDF11, factor de diferenciación de crecimiento 11; IgG<sub>1</sub>, inmunoglobulina G<sub>1</sub>; RBC, glóbulo rojo; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta.

Ver la versión actual del Manual del Investigador (IB) para obtener información detallada sobre la farmacología, la toxicología, el metabolismo del fármaco, los estudios clínicos y el perfil de eventos adversos disponibles de luspatercept.

### 3.2.3.2 Resumen de la experiencia clínica

Luspatercept se encuentra actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de diferentes anemias crónicas por eritropoyesis ineficaz. Luspatercept se encuentra actualmente en Fase 3 de desarrollo clínico en MDS y β-talasemia. Los estudios de Fase 2 y 3 con luspatercept han demostrado claramente beneficios clínicos para estas enfermedades (ambas tienen una fisiopatología de IE) como se describe a continuación.<sup>56,57,58,59,60,61,62</sup>

En todo el programa de Fase 2 en MDS, se observaron respuestas al tratamiento con luspatercept en la mayoría de los participantes a niveles de dosis farmacológica de aproximadamente 0.75 a 1.75 mg/kg, administrados Q3W. Como se describe con más detalle en las siguientes secciones, el tratamiento con luspatercept condujo a HI-E en una proporción sustancial de participantes con MDS dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

Luspatercept se evaluó en el estudio de Fase 2 PACE-MDS (estudio A536-03; estudio A536-05) para participantes con MDS de menor riesgo y anemia.<sup>63</sup> Los participantes tuvieron una tasa de respuesta general de HI-E del 63% (32/51). Las respuestas de HI-E fueron del 76% (19/25) para los participantes con niveles basales de eritropoyetina < 200 UI/L y del 58% (7/12) para 200-500 UI/L. Los participantes con baja carga transfusional tuvieron una tasa de independencia de transfusiones de glóbulos rojos del 75% (6/8) (RBC-TI, 8 semanas). Para los participantes que cumplieron con los criterios de RBC-TI (8 semanas), la mediana de duración de RBC-TI fue de 15/3 meses.

Además, luspatercept se ha evaluado en 2 estudios de Fase 2 en participantes con β-talasemia (A536-04 y A536-06)<sup>58,59</sup> en los que luspatercept ha demostrado una eficacia clínicamente significativa en participantes tanto dependientes como no dependientes de transfusiones de



### 3.2.3 **Antecedentes sobre luspatercept**

#### 3.2.3.1 **Mecanismo de acción**

Luspatercept (ACE-536), también conocido como BMS-986346, un agente de maduración eritroide, es una proteína de fusión recombinante que consiste en una forma modificada del dominio extracelular del receptor de activina humana tipo IIB (ActRIIB) unido al dominio de fragmento cristalizante (Fc) de inmunoglobulina humana G1 (IgG1) (Figura 3.2.3.1-1). El receptor ActRIIB y sus ligandos son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), un grupo de proteínas involucradas en el desarrollo, la diferenciación y/o la maduración de diversos tejidos. No se han descrito diferencias entre especies en las interacciones ligando-receptor entre los miembros de la familia TGF- $\beta$ , ya que los ligandos y los receptores están altamente conservados entre especies.<sup>53</sup> Por lo tanto, las observaciones de los estudios farmacológicos de luspatercept o su ortólogo murino RAP-536 en modelos animales brindan información importante sobre el potencial de luspatercept para tratar enfermedades humanas.

Los ligandos miembros de la superfamilia de TGF- $\beta$ , a través de su unión a los receptores de activina, participan en la modulación de la diferenciación de los precursores de eritrocitos en etapa tardía (normoblastos) en la médula ósea. Luspatercept actúa como una trampa de ligandos para el factor de diferenciación de crecimiento 11 (GDF11) y otros ligandos de la superfamilia de TGF- $\beta$  para suprimir la señalización de Smad2/3. En experimentos no clínicos, se ha demostrado que luspatercept se une con gran afinidad a algunos ligandos de la superfamilia de TGF- $\beta$  (por ejemplo, GDF11, proteína morfogenética ósea 6 y activina B), pero mucho menos a otros (por ejemplo, proteína morfogenética ósea 9 y activina A). El mecanismo de acción de luspatercept es independiente del de la eritropoyetina (EPO).<sup>54</sup> Mientras que la EPO estimula la proliferación y diferenciación de progenitores eritroides tempranos, luspatercept como agente de maduración eritroide promueve la estimulación de la fase de maduración posterior de la diferenciación y maduración de eritroblastos en la médula ósea (Figura 3.2.3.1-1).

Durante la eritropoyesis normal, GDF11 parece inhibir la diferenciación y mantener la supervivencia de los progenitores eritroides inmaduros. En un modelo de ratón de talasemia, los defectos en la diferenciación eritroide condujeron a una acumulación de células que expresaban GDF11, que mantuvieron su propia supervivencia.<sup>55</sup> Los recientes estudios<sup>54,55</sup> identificaron a GDF11 como un regulador de la eritropoyesis y demostraron que su inhibición en modelos de ratón de anemia con eritropoyesis ineficaz restaura la diferenciación eritropoyética normal y mejora la anemia.



tratados, de Novo y secundarios de todos los subtipos de FAB (RA, RARS, RAEB, RAEB-T, y CMML) y grupos de riesgo int-1, int-2 y alto según el IPSS.

Si bien tanto la azacitidina como la decitabina están aprobadas para el tratamiento de distintos subtipos de MDS, incluido el MDS de riesgo intermedio 1 en algunos países, estos agentes no se administran de manera uniforme como estándar de atención. Esto se debe en parte a que los médicos son reacios a tratar a pacientes con MDS de bajo riesgo asintomáticos o mínimamente sintomáticos, especialmente aquellos que aún no dependen de transfusiones. Además, los datos que respaldan el uso de estos agentes en la población de pacientes con MDS de menor riesgo actualmente son limitados.

### 3.2.2.5 Terapia de quelación de hierro

La acumulación de hierro en pacientes con MDS es un proceso continuo, ya que la eritropoyesis ineficaz proporciona una señal que estimula la absorción intestinal de hierro. Actualmente existe evidencia de que la eritropoyesis ineficaz está asociada con una mayor secreción del factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15) y/o una molécula llamada gastrulina producida por parte de los eritroblastos en maduración, lo que lleva a la supresión de la producción de hepcidina en el hígado.<sup>47</sup> Dado que la hepcidina regula a la baja la absorción de hierro en el duodeno, la falta de hepcidina provoca una absorción intestinal de hierro desenfrenada. Aunque este mecanismo contribuye a la sobrecarga de hierro en el MDS, no es la causa principal y rara vez conduce a niveles de ferritina sérica superiores a 1000 ng/ml en el momento del diagnóstico. La principal causa de la sobrecarga de hierro en el MDS es la terapia transfusional crónica.<sup>48</sup>

La sobrecarga de hierro clínicamente significativa asociada con las transfusiones de glóbulos rojos a menudo se observa en pacientes que han recibido 100 o más unidades de glóbulos rojos.<sup>1</sup> Las secuelas importantes de este aumento del hierro incluyen toxicidades cardíacas, hepáticas y endocrinas relacionadas con el hierro. Por lo tanto, la quelación del hierro puede ser necesaria en pacientes que reciben transfusiones frecuentes. La deferoxamina (intramuscular/ subcutánea/ intravenosa) o el deferasirox (oral) se han utilizado en pacientes con MDS como tratamiento para la sobrecarga de hierro.<sup>49</sup> Sin embargo, el deferasirox se asocia frecuentemente con efectos secundarios gastrointestinales y no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal.<sup>8</sup>

Los estudios retrospectivos sugieren que cuando los niveles de ferritina sérica superan los 1000 µg/L, en ausencia de causas inflamatorias u otras causas para la elevación de la ferritina, la carga de transfusiones a menudo excede la capacidad del cuerpo para mantener el hierro unido a la transferrina.<sup>50</sup> Los pacientes con categorías morfológicas de RA o RARS de menor riesgo según la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tenían niveles de ferritina superiores a 1000 µg/L experimentaron más complicaciones cardíacas y tuvieron una supervivencia global reducida (cociente de riesgo [HR] = 1.51; P < 0.001).<sup>51</sup>

Además, Sanz *et al.* informaron que la dependencia de transfusiones (HR = 8.8; P < 0.0001) y la sobrecarga de hierro (HR = 52.4; P < 0.0001) son factores de riesgo independientes para la supervivencia global y la progresión leucémica,<sup>52</sup> lo que demuestra que cuanto más tiempo puedan permanecer los pacientes independientes de las transfusiones, mejor será su supervivencia global. Por lo tanto, las opciones terapéuticas que lograrían la independencia de transfusiones (TI) o reducirían la intensidad de las transfusiones en pacientes con MDS de menor riesgo durante un período de tiempo significativo serían muy deseables en términos de menores requisitos de terapia de quelación del hierro.



a MDS de mayor riesgo, y requerirá transfusiones repetidas de glóbulos rojos. Para esos pacientes, a menudo se recomienda administrar transfusiones a umbrales de hemoglobina suficientemente altos (es decir, al menos 8 g/dL y 9 o 10 g/dL en casos de comorbilidades empeoradas por anemia [por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca] o en casos de mala tolerancia funcional). Además, se debe transfundir una cantidad suficiente de concentrados de glóbulos rojos cada vez, durante 2 o 3 días si es necesario, para aumentar el nivel de hemoglobina a  $> 10$  g/dL y, así, limitar los efectos de la anemia crónica, como insuficiencia cardíaca, caídas, fatiga y menor calidad de vida.<sup>8,31,44</sup>

Sin embargo, el desarrollo de dependencia transfusional empeora significativamente la supervivencia de los pacientes con MDS.<sup>13</sup> Además, la dependencia de las transfusiones de glóbulos rojos a largo plazo tiene varios efectos clínicos perjudiciales, como la sobrecarga de hierro, consecuencias económicas y un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.<sup>11,15,16</sup>

### 3.2.2.3 *Lenalidomida*

La lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>) está aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debido a MDS de riesgo bajo o intermedio (int-1) asociado con una anomalía del (5q), con o sin anomalías citogenéticas adicionales. La lenalidomida es el estándar de atención (en los países donde dicho fármaco está aprobado) para la pequeña proporción de pacientes con MDS del (5q) de menor riesgo. En esta población, la lenalidomida condujo a la independencia de transfusiones de glóbulos rojos (8 semanas) en el 67% de los pacientes durante una mediana de 44 semanas.

### 3.2.2.4 *Agentes hipometilantes*

Hay 2 agentes hipometilantes (HMA) actualmente aprobados para el tratamiento de diversos subtipos de MDS: azacitidina y decitabina.

La azacitidina inyectable (Vidaza<sup>®</sup>) está indicada para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de MDS según la clasificación Franco-Estadounidense-Británica (FAB) en los EE. UU.: anemia refractaria (RA) o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS) (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia, o si requiere transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), pero no se utiliza de forma rutinaria en el contexto de la enfermedad de menor riesgo.

La azacitidina está aprobada en la UE para el tratamiento de pacientes adultos que no son elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas con MDS de riesgo int-2 o alto según el IPSS, CMML con 10% a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, y AML con 20% a 30% de blastos y displasia multilineaje, y AML con  $> 30\%$  de blastos medulares según la clasificación de la OMS. Además de en EE. UU. y la UE, la azacitidina está actualmente aprobada en otros 30 países, incluidos Canadá, Suiza, Australia y Japón, para el tratamiento de MDS (las aprobaciones para subtipos específicos varían según el país).

La decitabina para uso inyectable (Dacogen<sup>®</sup>), otro agente hipometilante, está aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de pacientes con MDS, incluidos MDS previamente tratados y no





rojos < 4 unidades/8 semanas y un nivel endógeno de sEPO  $\leq$  500 U/L, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir darbepoetina alfa (DAR) o un placebo equivalente (PBO). En el análisis de la población ITT, 29 (59.2%) participantes del grupo de PBO lograron el criterio principal de valoración (porcentaje de participantes con al menos 1 transfusión de glóbulos rojos durante las Semanas 5 a 24 del período de tratamiento a doble ciego versus 35 (36.1%) participantes del grupo de DAR (P = 0.008). Las tasas de transfusión fueron menores con una sEPO basal más baja para darbepoetina alfa ( $\leq$  100 U/L: 23%, > 100 U/L: 57%, intervalo de confianza del 95% no superpuesto) pero no para el placebo. La proporción de participantes que lograron una mejoría hematológica - respuesta eritroide (HI-E) aumentó significativamente con DAR versus PBO; DAR: 14.7% (11 de 75 pacientes evaluables) versus PBO: 0% (0 de 35 pacientes evaluables), P = 0.016. Todos los pacientes con HI-E (n = 11) en el período a doble ciego tenían una sEPO basal  $\leq$  100 U/L. La duración media de la respuesta fue de 235 días (error estándar de 21 días). Cabe señalar, sin embargo, que el criterio principal de valoración estaba en curso, la incidencia de transfusiones entre las Semanas 5 y 24 se convirtió en el criterio de valoración principal, y HI-E en un criterio de valoración secundario.<sup>19</sup>

Una revisión exhaustiva de ESA en MDS fue publicada por Park *et al.*<sup>40</sup> En esta revisión de los estudios que incluían epoetina alfa, darbepoetina alfa y biosimilares de epoetina, se observaron respuestas eritroides en 45% - 73% de los pacientes sin tratamiento previo de ESA sin diferencias claras entre los diferentes ESA. La epoetina alfa (EPREX®/ERYPO®, Janssen) fue autorizada mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo por los estados miembros de la Unión Europea (UE) para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina  $\leq$  10 g/dL) en adultos con síndromes mielodisplásicos (MDS) primarios de riesgo bajo o intermedio 1 que tienen baja eritropoyetina sérica (< 200 U/L). La FDA no aprobó el uso de ESA que incluían epoetina alfa. Sin embargo, se consideraron un estándar de atención y se recomendaron en lineamientos tales como el NCCN.<sup>41</sup>

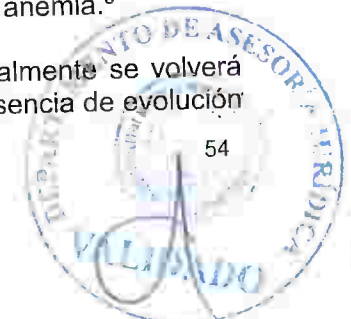
Los biosimilares de epoetina alfa se aprobaron por primera vez en Europe en 2007 y más tarde (2018) en Estados Unidos. Los agentes biosimilares deben cumplir con estrictos datos analíticos, farmacocinéticos y clínicos que demuestren una gran similitud con sus productos de referencia antes de su aprobación. BINOCRIT® (también comercializado como EPOETINA ALFA HEXAL® o ABSEAMED®) fue el primer biosimilar de epoetina alfa aprobado para su uso en Europa y actualmente está aprobado por la EMA para las mismas indicaciones que el producto de referencia EPREX®, incluyendo el tratamiento de la anemia asociada con MDS. Más de una década de experiencia ha confirmado la eficacia y la seguridad comparables del BINOCRIT con su producto de referencia,<sup>42</sup> y, en septiembre de 2022, la EMA declaró que los biosimilares aprobados eran intercambiables con sus productos de referencia o biosimilares equivalentes.<sup>43</sup>

### 3.2.2.2 Transfusiones de glóbulos rojos

Los MDS de menor riesgo se caracterizan principalmente por anemia, y la atención de apoyo, principalmente transfusiones de glóbulos rojos, sigue siendo un componente importante de su tratamiento, pero expone a los pacientes a una corrección insuficiente de la anemia, a aloinmunización y a una sobrecarga de hierro en los órganos. Por lo tanto, siempre que sea posible, se debe utilizar un tratamiento dirigido a prevenir la recurrencia de la anemia.<sup>8</sup>

En muchos pacientes con MDS de menor riesgo, la anemia progresiva finalmente se volverá resistente a todos los tratamientos farmacológicos disponibles, incluso en ausencia de evolución

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



### 3.2.2.1 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA)

El uso de ESA (es decir, eritropoyetina [EPO] o darbepoetina [DAR] recombinantes) es el estándar de atención para pacientes con riesgo IPSS bajo e intermedio con anemia sintomática y un nivel de eritropoyetina sérica (sEPO) endógena < 500 U/L, y es recomendado por las pautas de tratamiento europeas y estadounidenses. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) puede emplearse según sea necesario, pero no es obligatorio, aunque en algunos casos puede mejorar aún más la eficacia del ESA.<sup>30,31,32</sup>

La guía europea también recomienda el uso de ESA para pacientes que tienen una carga de transfusiones de glóbulos rojos baja (< 2 unidades/mes) y/o niveles de sEPO endógena ≤ 500 U/L.<sup>30,31,32</sup> Sin embargo, los principales factores pronósticos favorables para la respuesta a los ESA son un requerimiento bajo o nulo de transfusiones de glóbulos rojos (< 2 unidades/mes) y un nivel de sEPO endógena < 500 U/L. Las respuestas a los ESA son mejores en pacientes con niveles endógenos bajos (por ejemplo, < 500 U/L) de sEPO, recuentos de blastos normales y puntajes más bajos según el IPSS/Sistema de Puntaje Pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>11,38</sup>

La eficacia de los ESA en pacientes con MDS de menor riesgo se ha demostrado en estudios de Fase 3 de alta calidad:

En el estudio de Fase 3 EPOANE 3021,<sup>33</sup> un total de 130 participantes con MDS de riesgo bajo o intermedio 1 según el IPSS y Hb ≤ 10 g/dL, con un requerimiento de transfusión de glóbulos rojos ≤ 4 unidades/8 semanas y un nivel endógeno de sEPO < 500 U/L, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir epoetina alfa 450 UI/kg/semana o un placebo correspondiente durante 24 semanas, seguido de la extensión del tratamiento en los respondedores. Los participantes fueron estratificados por nivel de sEPO endógena (sEPO < 200 U/L versus sEPO ≥ 200 U/L) y estado transfusional anterior en la Selección (sí versus no).

En el análisis de población por intención de tratar (ITT) modificado, 2/45 (4.4%) participantes del grupo del placebo lograron el criterio principal de valoración de respuesta eritroide según el Grupo de Trabajo Internacional (IWG) 2006 versus 27/85 (31.8%) en el grupo de epoetina grupo alfa (P < 0.001). Todos los participantes que respondieron estaban en el estrato con sEPO endógena < 200 U/L durante la selección. En ese estrato, 20/40 (50%) de los participantes sin transfusiones previas demostraron una respuesta eritroide durante las primeras 24 semanas, en comparación con 7/31 (22.6%) de los participantes con transfusiones previas (2 participantes con transfusiones previas alcanzaron el criterio principal de valoración basado en la reducción de unidades de glóbulos rojos transfundidas por un número absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas en comparación con las 8 semanas anteriores al inicio).<sup>33,34</sup> La mediana de duración de la respuesta eritroide en el grupo de epoetina alfa fue de 197 días. En el grupo de epoetina alfa, el porcentaje de participantes que recibieron transfusiones disminuyó del 51.8% en las 8 semanas anteriores al inicio al 24.7% entre las Semanas 16 y 24, en comparación con el grupo del placebo, que tuvo un aumento en la tasa de transfusiones del 48.9% al 54.1% en los mismos períodos de tiempo.<sup>39</sup> En un análisis *post-hoc* adicional realizado por el comité de revisión de la respuesta con los criterios IWG 2006 modificados, se estimó una tasa de respuesta eritroide de 39/85 (45.9%) en el grupo de epoetina alfa.<sup>33,34</sup>

En el estudio de Fase 3 ARCADE, un total de 146 participantes con anemia por MDS de riesgo bajo o intermedio 1 según el IPSS, con Hb ≤ 10 g/dL, requerimiento de transfusión de glóbulos



## 3.2 Antecedentes

### 3.2.1 Síndromes mielodisplásicos (MDS)

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células madre hematopoyéticas caracterizados por una hematopoyesis ineficaz, que se manifiestan clínicamente como anemia, neutropenia y/o trombocitopenia de gravedad variable que a menudo causan anemia dependiente de transfusiones de glóbulos rojos (RBC), aumento del riesgo de infección, y/o hemorragia, así como la posibilidad de progresar a leucemia mieloide aguda (AML).<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Los niveles más bajos de hemoglobina (Hb) y la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos se han asociado con resultados cardiovasculares inferiores y una mayor mortalidad en pacientes con MDS, lo que representa una razón sólida para el tratamiento agresivo de la anemia en pacientes con MDS.<sup>7</sup> Además, la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos a largo plazo tiene consecuencias clínicas y económicas, incluido un impacto potencialmente negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), sobrecarga de hierro (y sus complicaciones asociadas), trastornos relacionados con el sistema inmunitario y mayor riesgo de infecciones.<sup>11,15,16</sup>

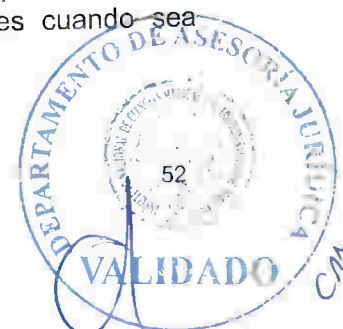
Para la mayoría de los pacientes con MDS, la anemia y la dependencia transfusional asociada son los problemas clínicos más destacados y los principales determinantes de la QoL.<sup>8,9,10,11,12,13,14</sup>

Los pacientes con MDS se pueden clasificar en 1 de 5 grupos de riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) sobre la base de la citogenética, los niveles de Hb, plaquetas y recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y porcentaje de blastos de médula ósea (BM) obtenidos en el momento del diagnóstico. Los grupos mostraron un riesgo significativamente diferente de progresión a AML y supervivencia global (OS). La mediana de la tasa de supervivencia es de 8.8 años para los pacientes con MDS de bajo riesgo, y de tan solo 0.8 años para los pacientes con MDS de muy alto riesgo.<sup>37</sup>

En el MDS de menor riesgo, el riesgo de progresión a AML es menor y la supervivencia es más larga, y aproximadamente la mitad de estos pacientes ancianos mueren por una causa distinta de las consecuencias de MDS o AML.<sup>37</sup> En estos pacientes, las principales prioridades son el tratamiento de las citopenias, principalmente la anemia, y la mejora de la calidad de vida (QoL).<sup>8</sup> Un desafío clínicamente destacado en pacientes con MDS de menor riesgo es el manejo de afecciones preexistentes agravadas por la anemia, como las enfermedades cardiovasculares.

### 3.2.2 Opciones de tratamiento actuales para el MDS de menor riesgo

El tratamiento de referencia para el MDS de menor riesgo sigue siendo el tratamiento de apoyo con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) como la epoetina alfa o la darbepoetina (DAR), la administración de transfusiones de glóbulos rojos y/o plaquetas, la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones, y el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y suplementos nutricionales cuando sea necesario.<sup>30,31,32</sup>



prevenir o retrasar la progresión a dependencia de transfusiones, anemia, y morbilidad y mortalidad relacionadas con el hierro, y mejorar potencialmente la OS.<sup>25</sup>

Más allá del impacto directo de la anemia y la dependencia de transfusiones en pacientes con MDS, la dependencia de transfusiones también tiene un impacto significativo en todo el sistema de salud. Se ha demostrado que los costos económicos son aproximadamente de 2.5 a 3 veces más altos para los pacientes con MDS dependientes de transfusiones en comparación con los que no tienen dependencia de transfusiones.<sup>26,27</sup> Además, la disponibilidad de hemoderivados se ha convertido en una preocupación cada vez mayor, especialmente en países de ingresos bajos y medios,<sup>28</sup> y ha empeorado debido a la pandemia de COVID-19.<sup>29</sup> La capacidad de proporcionar transfusiones cuando sea necesario para un paciente con MDS no está garantizada.

El estándar de atención para la anemia asociada con MDS de bajo riesgo sigue siendo el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), como la epoetina alfa y/o la administración de transfusiones de RBC.<sup>30</sup> Los ESA son recomendados por las pautas de tratamiento tanto de los Estados Unidos (EE. UU.) como de Europa para pacientes con MDS no dependiente de transfusiones de riesgo bajo e intermedio que presentan con anemia sintomática y EPO < 500 U/L.<sup>30,31,32</sup> La eficacia de la epoetina alfa en pacientes con MDS de menor riesgo se ha demostrado en el estudio de Fase 3 EPOANE 3021 (que incluyó pacientes con y sin transfusiones previas), en el que el 45.9% de los pacientes mostró una respuesta eritroide.<sup>33</sup> Sin embargo, la duración media de la respuesta eritroide fue de solo 27.5 semanas, y aproximadamente el 60% de los pacientes requirieron transfusiones dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con epoetina alfa. Además, es muy poco probable que algunos subgrupos, como los pacientes con niveles de EPO > 200 U/L, respondan a un ESA.<sup>34</sup>

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad insatisfecha y se necesitan terapias más eficaces para la corrección de la anemia y para prevenir o retrasar la progresión de los pacientes con MDS NTD recién diagnosticados que se vuelven dependientes de las transfusiones. Luspatercept tiene el potencial de tratar la anemia crónica relacionada con MDS y reducir la probabilidad de convertirse en dependiente de transfusiones en mayor medida que el tratamiento estándar actual con ESA. En el estudio de Fase 2 PACE-MDS,<sup>35,36</sup> el 65% de los pacientes con baja carga transfusional que recibieron luspatercept mostraron una respuesta hematológica. Se observaron respuestas sostenidas durante más de 15 meses en el 68% de los respondedores. Estos resultados se comparan favorablemente con la menor tasa de respuesta y duración de la epoetina alfa informadas en el EPOANE 3021. Además, luspatercept tiene un perfil de seguridad aceptable y tolerable, y también puede reducir la carga para el paciente debido a una dosificación menos frecuente (una vez cada tres semanas [Q3W]) en comparación con la epoetina alfa (una vez por semana [QW]).

Por lo tanto, el Patrocinador propone estudiar luspatercept para el tratamiento de primera línea de la anemia sintomática en participantes no dependientes de transfusiones con MDS de menor riesgo en un estudio abierto, aleatorizado, de Fase 3, en participantes sin experiencia previa con ESA que padecen MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, según el IPSS-R revisado, que no son dependientes de transfusiones y tienen anemia (Hb ≤ 9.5 g/dL) con síntomas. El estudio determinará si luspatercept puede mejorar la anemia en todos los subgrupos de menor riesgo (LR-MDS) y reducir la probabilidad de progresión a la dependencia de transfusiones en mayor medida que la epoetina alfa, el tratamiento estándar actual.



### 3 INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (MDS), que afectan principalmente a los adultos mayores, son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de las células madre hematopoyéticas caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que se manifiesta clínicamente como anemia, neutropenia y/o trombocitopenia de gravedad variable; estos a menudo dan como resultado anemia dependiente de transfusiones (TD) de glóbulos rojos (RBC), mayor riesgo de infección, y/o hemorragia, así como un potencial para progresar a leucemia mieloide aguda (AML).<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

La anemia y la dependencia de transfusiones asociada son los problemas clínicos más prominentes en pacientes con MDS y son los principales determinantes de la calidad de vida (QoL).<sup>8,9,10,11,12,13,14</sup> Los niveles más bajos de hemoglobina (Hb) y la dependencia de transfusiones (TD) de glóbulos rojos se han asociado con resultados cardiovasculares inferiores y una mayor mortalidad en pacientes con MDS, lo que representa una razón sólida para el tratamiento agresivo de la anemia en pacientes con MDS.<sup>7</sup> Además, la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos a largo plazo tiene consecuencias clínicas y económicas, incluida la sobrecarga de hierro (y sus complicaciones asociadas), trastornos relacionados con el sistema inmunitario, mayor riesgo de infecciones, y un impacto potencialmente negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).<sup>11,15,16</sup> Además, la dependencia de transfusiones se asocia con una disminución de la supervivencia global (OS) en pacientes con MDS, con una mediana de OS de 31 meses para pacientes con dependencia de transfusiones en el momento del diagnóstico, que se extiende a 70 meses para pacientes que no dependen de transfusiones (NTD) en el momento del diagnóstico.<sup>17,18,19</sup>

Por lo tanto, el Patrocinador propone estudiar luspatercept versus epoetina alfa como tratamiento de primera línea para participantes sin tratamiento previo con agentes estimulantes de la eritropoyesis que padecen MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio de acuerdo con el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico revisado (IPSS-R) que tienen Hb  $\leq$  9.5 g/dL y síntomas de anemia con un estudio de Fase 3, aleatorizado y abierto.

#### 3.1 Fundamentos del estudio

Los pacientes con MDS de menor riesgo presentan con mayor frecuencia anemia atribuible a una eritropoyesis ineficaz. La mayoría de los pacientes con MDS son anémicos en el momento del diagnóstico, y casi todos experimentan anemia grave durante el curso de la enfermedad. La anemia crónica conduce progresivamente al requerimiento de transfusiones regulares de RBC, y aproximadamente 24 a 40% de los pacientes se vuelven dependientes de las transfusiones al cabo de 1 año, y 40 a 60% al cabo de 2 años.<sup>20,21</sup> La anemia tiene un profundo impacto en los pacientes con MDS, con un 89% que reporta fatiga por su enfermedad.<sup>22</sup> La mayoría de los pacientes con MDS también son ancianos, a menudo con múltiples comorbilidades que se ven exacerbadas por la anemia. De particular preocupación son los eventos cardíacos, ya que la insuficiencia cardíaca se ha identificado como la principal causa de muerte no leucémica en esta población de pacientes. El riesgo de muerte cardíaca aumenta significativamente en pacientes con anemia crónica, ya que se ha sugerido un nivel de Hb de 10.7 g/dL como umbral para la remodelación cardíaca.<sup>23</sup> La gravedad de la anemia también puede aumentar el riesgo de mortalidad temprana y muerte cardiovascular.<sup>13</sup> La dependencia de transfusiones<sup>23</sup> y la sobrecarga de hierro<sup>24</sup> están asociados con una peor supervivencia en el MDS. El tratamiento activo temprano de pacientes sin dependencia de transfusiones puede corregir la anemia y



**Tabla 2-5: Cronograma de muestreo de biomarcadores para todos los participantes (excepto para China)**

| Día del estudio de recolección de muestras | Evento   | Sangre periférica para biomarcadores exploratorios <sup>a</sup> | Sangre para ADN <sup>a</sup> | BMA para biomarcadores exploratorios <sup>a, b, d</sup> |
|--|----------|---|------------------------------|---|
| Selección                                  |          | X   | X                            | X   |
| Semana 1, Día 1                            | Predosis | X   |                              |   |
| Semana 2, Día 1                            |          | X   |                              |   |
| Semana 3, Día 1                            |          | X   |                              |   |
| Semana 22, Día 1                           | Predosis | X   |                              |   |
| Semana 23, Día 1                           |          | X   |                              |   |
| Semana 24, Día 1                           |          | X   |                              |   |
| Semana 46, Día 1                           | Predosis | X   |                              |   |
| Semana 47, Día 1                           |          | X   |                              |   |
| Semana 48, Visita de Evaluación de MDS     |          | X   |                              | X <sup>c</sup>  |
| Semana 73, Día 1                           | Predosis | X   |                              | X <sup>c</sup>  |
| Semana 96, Visita de Evaluación de MDS     |          | X   |                              |   |
| Progresión de la enfermedad                |          | X   | X                            | X   |
| Visita de EOT/Terminación Anticipada       |          | X   | X                            | X <sup>c</sup>  |

Abreviaturas: BM, médula ósea; BMA, aspirado de médula ósea; EOT, final del tratamiento; MDS, síndrome mielodisplásico; MoA, mecanismo de acción.

<sup>a</sup> Ver la Sección 5.6 para obtener detalles.

<sup>b</sup> El BMA restante (después de asignar una cantidad suficiente para el análisis de citomorfología y citogenética) se utilizará para estudios de biomarcadores exploratorios. No se debe realizar un procedimiento de médula ósea adicional para estas muestras. Consulte el Manual de Laboratorio Central para obtener información adicional relacionada con la recolección de muestras.

<sup>c</sup> La recolección de muestras de BMA es opcional.

<sup>d</sup> Por ejemplo, biomarcadores solubles, mutaciones moleculares asociadas a MDS, diferenciación eritroide y otros marcadores del MoA del fármaco.



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

**Tabla 2-4: Cronograma de Muestreo de Farmacocinética e Inmunogenicidad para el Brazo de Luspatercept\***

| Día del estudio de recolección de muestras | Evento                | Tiempo respecto de la dosis de luspatercept (día) <sup>a</sup> | Muestra de sangre de para PK de luspatercept <sup>b</sup> | Muestra de sangre de para IMG de luspatercept (ADA) <sup>b</sup> |
|--|-----------------------|--|---|--|
| Semana 1, Día 1                            | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 2, Día 1                            |                       | Día 8  | X   |  |
| Semana 3, Día 1                            |                       | Día 15   | X   |  |
| Semana 4, Día 1                            | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 10, Día 1                           | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 16, Día 1                           | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 22, Día 1                           | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 34, Día 1                           | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 48, Visita de Evaluación de MDS     |                       |  | X   | X  |
| Semana 73, Día 1                           | Predosis <sup>c</sup> | Día 1  | X   | X  |
| Semana 96, Visita de Evaluación de MDS     |                       |  | X   | X  |
| Visita de EOT/ Terminación Anticipada      |                       |  | X   | X  |

\* NOTA: El periodo máximo de muestreo de PK y ADA no superará los 2 años a partir del Día 1 del Periodo de Tratamiento, a menos que se justifique por motivos de seguridad.

Abreviaturas: ADA, anticuerpo antifármaco; EOT, final del tratamiento; IMG, inmunogenicidad; MDS, síndrome mielodisplásico; PK, farmacocinética.

- <sup>a</sup> Si se retrasa una dosis, la recolección de muestras programada para ese mismo punto temporal debe retrasarse para que coincida con el momento en que se produce realmente la dosificación en ese punto temporal.
- <sup>b</sup> Se necesita una extracción de sangre (3 ml), ya que las pruebas de PK y ADA utilizarán la misma muestra obtenida en la misma visita.
- <sup>c</sup> Predosis: Todas las muestras predosis deben recopilarse en cualquier momento antes de la administración de la dosis el día de la dosificación.



Tabla 2-3: Descripción de los Procedimientos de Seguimiento Después del tratamiento (CA056025)

| Procedimiento                              | Seguimiento Posttratamiento        |  |                   | Notas  |
|--|------------------------------------|--|-------------------|--|
|  | Seguimiento de 42 días<br>+ 3 días | Seguimiento a largo plazo <sup>a, b</sup><br>± 14 días | Final del estudio |  |
| <b>Evaluaciones de resultados de salud</b> |                                    |  |                   |  |
| FACT-An                                    | X                                  |  |                   | La Visita de Seguimiento de los 42 días se puede realizar a través de un dispositivo electrónico antes de otras evaluaciones del estudio. Las evaluaciones de la Visita de Seguimiento a Largo Plazo y Final del Estudio se pueden recopilar por teléfono. Ver la Sección 9.1.4.1 (FACT-An), Sección 9.1.4.2 (Elementos del PGI-S-F) y Sección 9.1.4.3 (EQ-5D-5L). |
| Elementos PGI-S-F                          | X                                  |  |                   |  |
| EQ-5D-5L                                   | X                                  | X  | X                 |  |
| Utilización de recursos de salud           | X                                  |  |                   |  |

Abreviaturas: AE, evento adverso; AML, leucemia mieloide aguda; eCRF, Formulario de reporte de casos electrónico; EOS, final del estudio; EOT, final del tratamiento; EPO, eritropoyetina; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia; Hb, hemoglobina; HCRU, utilización de recursos de salud; ICF, formulario de consentimiento informado; IP, producto en investigación; MDS, síndrome mielodisplásico; PGI-S, Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente; SAE, evento adverso serio; EPO en suero, eritropoyetina endógena sérica; WOCBP, mujeres en edad fértil.

- Cada 6 meses hasta el EOS, aproximadamente 5 años después de la primera dosis del IP, o aproximadamente 3 años después de la última dosis (lo que ocurra más tarde), hasta la muerte, la pérdida de seguimiento o el retiro del consentimiento para la recopilación de datos adicionales. Los datos sobre transfusiones se recopilarán con mayor frecuencia, tal como se describe en la nota de la tabla para Recolección y Evaluación de Datos de Transfusiones.
- Las evaluaciones de la Visita de Seguimiento a Largo Plazo y de Final del Estudio pueden recopilarse por teléfono, en el centro de investigación, pueden realizarse de forma remota con datos recopilados digitalmente, si las regulaciones lo permiten.
- Se debe realizar una prueba de embarazo adicional 12 semanas (± 7 días) a partir de la fecha de la última dosis del IP para las WOCBP (puede realizarse localmente).



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Tabla 2-3: Descripción de los Procedimientos de Seguimiento Después del tratamiento (CA056025)

| Procedimiento   | Seguimiento Posttratamiento     |   |                   | Notas  |
|---|---------------------------------|---|-------------------|--|
|   | Seguimiento de 42 días + 3 días | Seguimiento a largo plazo <sup>a, b</sup> ± 14 días | Final del estudio |  |
| <b>Evaluaciones de seguridad</b>                                      |                                 |   |                   |  |
| Uso de medicamentos concomitantes                                     | X                               |   |                   | Continuamente, desde la firma del ICF hasta 42 días después de la última administración del IP. Ver la Sección 7.7.  |
| Evaluación de SAE   | X                               | X   | X                 | Incluye solo SAE considerados relacionados con la intervención del estudio. Ver la Sección 9.2.  |
| Evaluación de AE  | X                               |   |                   | Continuamente, desde la firma del ICF hasta 42 días después de la última administración del IP. Ver la Sección 9.2.  |
| Monitoreo de progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas | X                               | X   | X                 | Cualquier progresión a AML/MDS de alto riesgo o desarrollo de una nueva neoplasia maligna/premaligna después de firmar el ICF debe informarse en el momento de su desarrollo, independientemente de la causalidad. Ver la Sección 9.2.9.1. |
| Terapias para MDS posteriores al tratamiento y respuestas             | X                               | X   | X                 | Ver la Sección 5.1.6.2.  |
| <b>Análisis de laboratorio</b>  |                                 |   |                   |  |
| Prueba de embarazo (solo WOCBP)                                       | X <sup>c</sup>                  |   |                   | Ver la Sección 9.4.14.   |
| Hematología   |                                 | X   | X                 | Se reportarán las pruebas de laboratorios realizadas conforme al estándar de atención local, incluido el valor de Hb, al momento del inicio de nueva terapia con el fármaco. Ver la Sección 5.1.6.2.                                       |
| EPO en suero  |                                 | X   | X                 |  |
| Química sérica  |                                 | X   | X                 |  |
| <b>Evaluaciones de eficacia</b>                                       |                                 |   |                   |  |
| Recolección y evaluación de datos de transfusiones                    | X                               | X   | X                 | Cada 12 semanas por 6 meses después del EOT, luego cada 6 meses hasta el EOS. Toda la información sobre transfusiones debe registrarse en el diario de transfusiones del participante. Ver la Sección 9.1.2.1 y la Sección 5.1.6.2.        |
| Seguimiento de la supervivencia                                       | X                               | X   | X                 | Ver la Sección 5.1.6.2   |



parte del Paciente; PK, farmacocinética; Q3W, cada 3 semanas; Q12W, cada 12 semanas; RS, sideroblastos en anillo; EPO en suero, Eritropoyetina endógena sérica; SC, subcutáneo; SAE, evento adverso serio; W, semana; Wk, semana; WOCBP, mujeres en edad fértil.

a Según las regulaciones locales y del país, algunas actividades se pueden realizar en el hogar del participante, el centro de investigación o de forma remota, a través de contacto telefónico o tecnología digital aprobada, con datos recopilados digital o virtualmente, si las regulaciones así lo permiten. El participante regresará para visitas periódicas a la clínica, como se especifica en las notas de la tabla, para las evaluaciones requeridas por el investigador, evaluaciones con dosificación, o para evaluaciones de seguridad.

b La evaluación del W1D1 se puede completar en un periodo de 24 horas.

c Se requiere una visita al centro para todos los pacientes para medir el peso, signos vitales completos, laboratorios centrales y otras evaluaciones cada 3 semanas de la W4 (W4D1, W7D1, W10D1, W13D1, W16D1, etc.) hasta la Semana 96. El examen físico, estado funcional ECOG, química sérica, análisis de orina y EPO en suero se evaluarán Q12W (es decir, Semana 13, Semana 25, etc.).

d Se verificarán los signos vitales y el peso de todos los participantes antes de la dosificación, semanalmente hasta la W4D1 y luego una vez cada 3 semanas hasta la Semana 96. Después de la W4D1, para los pacientes con epoetina alfa, los días entre visitas del estudio de 3 semanas (W5D1, W6D1, W8D1, W9D1, W11D1, W12D1 etc.) si la administración de epoetina alfa se realiza en el centro, los signos vitales y el peso se medirán de acuerdo con el estándar de atención. Si la administración de epoetina alfa se realiza fuera del centro (es decir, en casa, si se ajusta a la práctica local), la medición de los signos y el peso no será necesaria.

e La evaluación de la enfermedad MDS y de eficacia debe realizarse a las 48 semanas (Día 336 desde la primera dosis) y a las 96 semanas (Día 672 desde la primera dosis) independientemente de los retrasos de dosis. Los procedimientos/evaluaciones pueden realizarse los días de dosificación del estudio. Si se realizan los días de dosificación, todas las evaluaciones y las recolecciones de muestras deben hacerse antes de la administración del IP. Para limitar la carga en los participantes, no será necesario repetir las evaluaciones el D1 del siguiente ciclo, si se realizan dentro del período de ventana de 2 días. El BMA a las 48 y 96 semanas es opcional si no hay signos clínicos o de laboratorio de progresión de la enfermedad.

f Los participantes que continúan beneficiándose del tratamiento más allá de las 96 semanas pueden seguir recibiendo el fármaco en estudio en la Fase de Extensión de este estudio o en el estudio continuo. Después de la Semana 96, el examen físico, la química sérica (solo local) y la EPO en suero (solo local) se realizan cada 12 semanas. Se requiere hematología (solo local) cada 3 semanas para pacientes tanto con epoetina alfa como con luspatercept. Las mediciones de laboratorio clínico local del análisis de orina se evaluarán según sea necesario, a consideración del investigador y el estándar de atención local. Para los participantes con epoetina alfa, los signos vitales y el peso se registrarán cada 12 semanas hasta EOT. Para los participantes con luspatercept, los signos vitales y el peso se registrarán cada 3 semanas hasta EOT. Se pueden realizar evaluaciones de laboratorio locales con más frecuencia antes de cada ciclo de tratamiento, a consideración del investigador y según los estándares de atención locales.

g Los participantes que interrumpen debido a toxicidad o que no cumplen con los criterios de beneficio clínico suspenderán el tratamiento con el IP y completarán las evaluaciones EOT e ingresarán al PTFP. No es necesario repetir los procedimientos y evaluaciones de la Visita de EOT si ya se realizaron en una visita dentro de  $\pm 7$  días de la Visita de EOT. Si se suspende a un participante durante una visita programada regularmente, todos los procedimientos de la visita de EOT deben completarse en esa visita. El BMA es opcional al EOT si no hay signos clínicos o de laboratorio de progresión de la enfermedad. Los procedimientos y evaluaciones de la Visita de EOT pueden ocurrir en la evaluación de seguimiento de los 42 días si el participante es discontinuado dentro de  $\pm 7$  días de la evaluación de seguimiento de los 42 días.

h Las evaluaciones de laboratorio pueden repetirse con mayor frecuencia si se indica clínicamente. Si la dosis se retrasa, todas las evaluaciones planificadas el Día 1 deben realizarse como se detalla en la Tabla 2-2, independientemente de los retrasos de dosis y enviar las muestras apropiadas al laboratorio central. Las evaluaciones de laboratorio que causan un retraso de la dosis pueden repetirse localmente hasta el reinicio del IP (Ver la Sección 7.4 para obtener más detalles). Luspatercept se administró Q3W y epoetina alfa se administró QW. Es necesario que todos los pacientes tengan una visita en el centro Q3W. Para los pacientes con epoetina alfa, después de la W4D1, los días entre visitas del estudio cada 3 semanas (es decir, W5D1/W6D1, W8D1/W9D1, W11D1/W12D1, etc.), se permite la administración en casa/fuera del centro de epoetina alfa, según lo permitan las regulaciones locales. Si la administración de epoetina alfa se realiza fuera del centro (es decir, en casa, si se ajusta a las prácticas locales), la administración de epoetina alfa se registrará como se detalla en la Sección 7.1.5.



**Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)**

| Procedimiento <sup>a</sup>  | Tratamiento   |      |  |  |  |  | Fase de extensión (Acceso continuo) | EOT/ET <sup>9</sup> | Notas |
|---|---|------|--|--|--|--|-------------------------------------|---------------------|-------|
|   | Q3W/S (En el sitio)   |      | Visitas adicionales de epoetina alfa (en el sitio/en casa) |  | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |  |                                     |                     |       |
|   | Wk/S 1 <sup>b</sup>   | Wk 2 | Wk 3   | Wk 4<br>Wk 7<br>Wk 10<br>etc. <sup>c</sup> | Wk 5/6<br>Wk 8/9<br>etc. <sup>d</sup>                                    | Wk 48 <sup>e</sup><br>Wk 96 <sup>e</sup> |                                     |                     |       |
| Ventana de Visita   | D1  | D1   | D1   | D1   | D1   | D336                                     | D672                                |                     |       |
|   | ± 3 días  |      | ± 2 días   |  | ± 14 días  |  |                                     |                     |       |
| <b>Evaluaciones de PK e Inmunogenicidad</b>                                       |   |      |  |  |  |  |                                     |                     |       |
| Recolección de muestras de suero para PK y ADA (solo en el brazo de luspatercept) | Ver la Tabla 2-4 para obtener el cronograma de recolecciones de PK e inmunogenicidad. |      |  |  |  |  |                                     |                     |       |
| <b>Evaluación de biomarcadores (excepto para China)</b>                           |   |      |  |  |  |  |                                     |                     |       |
| Evaluación de biomarcadores   | Ver la Tabla 2-5 para obtener el cronograma de biomarcadores.                         |      |  |  |  |  |                                     |                     |       |

Abreviaturas: ADA, anticuerpo antifármaco; AE, evento adverso; AML, leucemia mieloide aguda; BMA, aspirado de médula ósea; BMB, biopsia de médula ósea; D, día; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EOS, final del estudio; EOT, final del tratamiento; ET, terminación anticipada; EPO, eritropoyetina; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia; Hb, hemoglobina; ICF, formulario de consentimiento informado; IP, producto en investigación; MDS, síndrome mielodisplásico; PB, sangre periférica; PK, farmacocinética; PTFP, Período de Seguimiento Posttratamiento; PGI-S, Impresión Global de la Gravedad por



SWAS

Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)

| Procedimiento <sup>a</sup>       | Tratamiento         |      |  |  |  |                    |                                     |                                |                         |       | Fase de extensión (Acceso continuo) | EOT/<br>ET <sup>g</sup> | Notas  |  |
|----------------------------------|---------------------|------|--|--|--|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------------|-------------------------|--|--|
|                                  | Q3W/S (En el sitio) |      | Visitas adicionales de epoetina alfa (en el sitio/en casa) |  | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |                    | Fase de extensión (Acceso continuo) |                                | EOT/<br>ET <sup>g</sup> | Notas |                                     |                         |  |  |
|                                  | Wk/S 1 <sup>b</sup> | Wk 2 | Wk 3   | Wk 4<br>Wk 7<br>Wk 10<br>etc. <sup>c</sup> | Wk 5/6<br>Wk 8/9<br>etc. <sup>d</sup>                                    | Wk 48 <sup>e</sup> | Wk 96 <sup>e</sup>                  | Wk 97 en adelante <sup>f</sup> |                         |       |                                     |                         |  |  |
| Ventana de Visita                | D1                  | D1   | D1   | D1   | D1   | D336               | D672                                |                                |                         |       |                                     |                         |  |  |
|                                  | ± 3 días            |      |  |  |  |                    |                                     |                                |                         |       | ± 14 días                           |                         |  |  |
| Utilización de recursos de salud | X                   |      |  | X  |  |                    |                                     |                                |                         |       | X                                   |                         | PGI-S) y la Sección 9.1.4.3 (EQ-5D-5L).  |  |
| Intervención del Estudio         |                     |      |  |  |  |                    |                                     |                                |                         |       |                                     |                         |  |  |
| Luspatercept                     | X                   |      |  | X  |  |                    |                                     |                                |                         |       | X                                   |                         | La primera dosis del medicamento del estudio debe administrarse el día de la aleatorización (+3 días) y, a partir de entonces, cada 3 semanas en el centro. Ver la Sección 7.1.3 |  |
| Epoetina alfa                    | X                   | X    | X  | X  | X <sup>d</sup>   |                    |                                     |                                |                         |       | X                                   |                         | La primera dosis del medicamento del estudio debe administrarse el día de la aleatorización (+3 días) y semanalmente a partir de entonces. Ver la Sección 7.1.4                  |  |



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

*[Handwritten signature]*

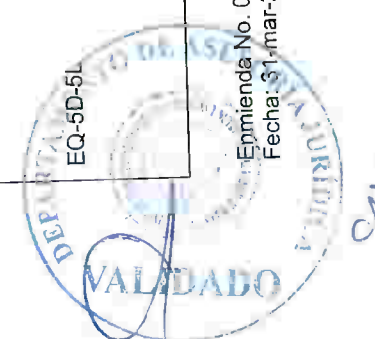
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

Protocolo clínico  
BMS-986346 (ACE-536)

**Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)**

| Procedimiento <sup>a</sup>                   | Tratamiento  |      |  |  |      |  | Fase de extensión (Acceso continuo) | EOT/ET <sup>9</sup>            | Notas                 |   |
|--|--|------|--|--|------|--|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---|
|  | Q3W/S (En el sitio)  |      | Visitas adicionales de epoetina alfa (en el sitio/en casa) | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |      | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |                                     |                                |                       |   |
|  | Wk/S 1 <sup>b</sup>  | Wk 2 |  | Wk 3   | Wk 4 |  |                                     |                                |                       | Wk 5/6  |
|  | D1   | D1   | D1   | D1   | D1   | D336   | D672                                | Wk 97 en adelante <sup>f</sup> |                       |   |
| Ventana de Visita relacionados con el hierro | ± 3 días   |      |  |  |      |  | ± 14 días                           |                                |                       |   |
| EPO en suero                                 | X  |      |  | X  | Q12W | X  | Q12W hasta EOT                      | X                              | Ver la Sección 9.4.11 |   |
| Recolección de datos de las transfusiones    | Evaluar y registrar cada 3 semanas (antes de cualquier dosis del IP si se administra en el centro) hasta la visita de EOS. |      |  |  |      |  |                                     |                                |                       |   |
| <b>Evaluaciones de Resultados de Salud</b>   |  |      |  |  |      |  |                                     |                                |                       |   |
| FACT-An                                      | X  |      |  | X (ver notas)  |      |  | X                                   | Q12W hasta EOT                 | X                     | Las evaluaciones deben realizarse antes de la administración de la dosis y de otras evaluaciones del estudio.   |
| Elementos del PGI-S                          | X  |      |  | X (ver notas)  |      |  | X                                   | Q12W hasta EOT                 | X                     | Iniciando en la Semana 49, las evaluaciones serán Q12W (es decir, Semana 49, Semana 61, Semana 73, etc.). Ver las Secciones 9.1.4.1 (FACT-An), 9.1.4.2 (Elementos del |



Emienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

**Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)**

| Procedimiento <sup>a</sup>  | Tratamiento               |      |  |  |  |                            |  |                                   |                         |                | EOT/<br>ET <sup>9</sup>  | Notas |
|---|---------------------------|------|--|--|--|----------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|----------------|--|-------|
|   | Q3W/S<br>(En el<br>sitio) |      | Visitas<br>adicionales<br>de epoetina<br>alfa (en el<br>sitio/en casa) |  | Evaluación de la<br>Enfermedad MDS<br>(independiente de<br>los retrasos de<br>dosis) |                            | Fase de<br>extensión<br>(Acceso<br>continuo) |                                   | EOT/<br>ET <sup>9</sup> | Notas          |  |       |
|   | Wk/S 1 <sup>b</sup>       | Wk 2 | Wk 3   | Wk 4<br>Wk 7<br>Wk 10<br>etc. <sup>c</sup> | Wk 5/6<br>Wk 8/9<br>etc. <sup>d</sup>  | Wk 48 <sup>e</sup><br>D336 | Wk 96 <sup>e</sup><br>D672                   | Wk 97 en<br>adelante <sup>f</sup> |                         |                |  |       |
| Ventana de Visita   | D1                        | D1   | D1   | D1   | D1   | D336                       | D672   |                                   |                         |                |  |       |
| Evaluaciones de Eficacia  | ± 3 días                  |      |  |  |  |                            |  |                                   |                         |                | ± 14 días  |       |
| Evaluación de<br>enfermedad MDS /<br>eficacia   |                           |      |  |  |  | X                          | X  | X                                 |                         | X              | Ver la Sección 9.1.1   |       |
| BMA y PB para<br>pruebas de<br>citomorfología y<br>citogenética (incluido<br>el estado de RS) |                           |      |  |  |  | X <sup>e</sup>             | X <sup>e</sup>                               | X <sup>e</sup>                    |                         | X <sup>g</sup> | Todas las<br>biopsias/aspirados de<br>médula ósea y las<br>muestras de PB deben<br>enviarse al laboratorio<br>central para su<br>análisis.<br><br>Solo se requiere la<br>recolección de una<br>BMB cuando no se<br>puede obtener un<br>aspirado adecuado.<br>Ver la Sección 9.4.16 |       |
| Hematología <sup>h</sup>  | X                         | X    | X  | X  |  | X                          | X  | X                                 | X                       | X              | Ver la Sección 9.4.9   |       |
| Ferritina sérica y<br>otros marcadores  | X                         |      |  |  |  | X                          | X  |                                   |                         | X              | Ver la Sección 9.4.12  |       |



**Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)**

| Procedimiento <sup>a</sup>  | Tratamiento   |      |  |  |                                       |                                     | EOT/<br>ET <sup>9</sup> | Notas |
|---|---|------|--|--|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------|
|   | Q3W/S<br>(En el sitio)  |      | Visitas adicionales de epoetina alfa (en el sitio/en casa) | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |                                       | Fase de extensión (Acceso continuo) |                         |       |
|   | Wk/S 1 <sup>b</sup>   | Wk 2 | Wk 3   | Wk 4<br>Wk 7<br>Wk 10<br>etc. <sup>c</sup>                               | Wk 5/6<br>Wk 8/9<br>etc. <sup>d</sup> |                                     |                         |       |
| Ventana de Visita   | D1  | D1   | D1   | D1   | D1                                    | Wk 97 en adelante <sup>f</sup>      |                         |       |
|   | ± 3 días  |      | ± 2 días   |  | ± 14 días                             |                                     |                         |       |
| Medicamento previo/concomitante                                       | En la Selección y luego de manera continua después de la aleatorización hasta 42 días después de la última administración del IP o hasta la visita de EOT, lo que ocurra más tarde.   |      |  |  |                                       |                                     |                         |       |
| <b>Reporte de Eventos Adversos</b>                                    |   |      |  |  |                                       |                                     |                         |       |
| Recolección de AE/SAE   | Deben recolectarse todos los AE y SAE, independientemente de la causalidad, de forma continua, desde la fecha del consentimiento por escrito del participante hasta 42 días después de la última administración del IP o hasta la visita de EOT, lo que ocurra más tarde.   |      |  |  |                                       |                                     |                         |       |
| Monitoreo de progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas | Cualquier progresión a AML o desarrollo de una nueva neoplasia maligna/premaligna después de firmar el ICF debe informarse en el momento de su desarrollo, independientemente de la causalidad. Las visitas (que sean contactos telefónicos desde el centro) se realizarán cada 12 semanas durante los primeros 3 años desde la fecha de la última dosis del IP y cada 6 meses a partir de entonces, si corresponde, y hasta aproximadamente 5 años después de la primera dosis del IP, o hasta la muerte, la pérdida de seguimiento o el retiro del consentimiento para la recolección de datos adicionales. |      |  |  |                                       |                                     |                         |       |



Tabla 2-2: Descripción de los Procedimientos Durante el Tratamiento (CA056025)

| Procedimiento <sup>a</sup>                      | Tratamiento         |      |  |  |  |  |                                     |                                |                     |       | Fase de extensión (Acceso continuo) | EOT/ET <sup>9</sup> | Notas   |
|---|---------------------|------|--|--|--|--|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------|-------------------------------------|---------------------|---|
|   | Q3W/S (En el sitio) |      | Visitas adicionales de epoetina alfa (en el sitio/en casa) |  | Evaluación de la Enfermedad MDS (independiente de los retrasos de dosis) |  | Fase de extensión (Acceso continuo) |                                | EOT/ET <sup>9</sup> | Notas |                                     |                     |   |
|   | Wk/S 1 <sup>b</sup> | Wk 2 | Wk 3   | Wk 4<br>Wk 7<br>Wk 10<br>etc. <sup>c</sup> | Wk 5/6<br>Wk 8/9<br>etc. <sup>d</sup>                                    | Wk 48 <sup>e</sup><br>Wk 96 <sup>e</sup> | Wk 97 en adelante <sup>f</sup>      | Wk 97 en adelante <sup>f</sup> |                     |       |                                     |                     |   |
| Ventana de Visita                               | D1                  | D1   | D1   | D1   | D1   | D336                                     | D672                                |                                |                     |       |                                     |                     |   |
| Evaluaciones de Seguridad                       | ± 3 días            |      |  |  |  |  |                                     |                                |                     |       | ± 14 días                           |                     |   |
| Examen físico                                   | X                   |      |  |  |  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Ver la Sección 9.4.2  |
| Estado funcional ECOG                           | X                   |      |  |  |  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Ver la Sección 9.4.8 y el Apéndice 8                              |
| Signos vitales y peso <sup>a</sup>              | X                   | X    | X  | X  | X  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Ver la Sección 9.4.3  |
| Química sérica                                  | X                   |      |  |  |  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Ver la Sección 9.4.10   |
| Análisis de orina                               | X                   |      |  |  |  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Ver la Sección 9.4.13   |
| Prueba de embarazo y asesoramiento (solo WOCBP) | X                   |      |  |  |  | X  | X                                   | X                              | X                   | X     | X                                   | X                   | Se requiere una prueba de embarazo antes de la administración del |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023





Protocolo clínico  
BMS-986346 (ACE-536)

Abreviaturas: AE, evento adverso;  $\beta$ -hCG, gonadotropina coriónica humana beta; BM, médula ósea; BMA, aspirado de médula ósea; BMB, biopsia de médula ósea; BP, presión arterial; ECG, electrocardiograma; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group* – 5 dimensiones; eCRF, formulario electrónico de reporte del caso; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia; Hb, hemoglobina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ICF, formulario de consentimiento informado; IP, producto en investigación; IPSS-R, Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico revisado; IRT, tecnología de respuesta interactiva; MDS, síndrome mielodisplásico; MoA, mecanismo de acción; PB, sangre periférica; PGI-S, Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente; RBC, glóbulo rojo; RS, sideroblasto en anillo; SAE, evento adverso serio; EPO en suero, eritropoyetina endógena sérica; OMS, Organización Mundial de la Salud; WOCBP, mujeres en edad fértil.

- a Según las regulaciones locales y del país, algunas actividades pueden llevarse a cabo en el hogar del participante, el centro de investigación o de forma remota, con datos recopilados de forma digital o virtual.
- b El patrocinador puede revisar los criterios clave de elegibilidad, así como los datos relevantes (por ejemplo, los reportes del laboratorio central, los reportes de citogenética, el historial de transfusiones) y comunicarse, según sea necesario, con el investigador antes de la aleatorización de un participante.
- c El consentimiento informado se puede obtener de forma remota mediante un formulario de consentimiento electrónico, cuando así lo permitan las leyes y regulaciones locales aplicables.
- d Los resultados del laboratorio central de las muestras de BM y PB (es decir, citomorfología, análisis citogenético) se requieren en la selección para el diagnóstico de MDS en condición basal. En caso de que se haya realizado una evaluación local de médula ósea para el diagnóstico de MDS no más de 8 semanas antes de la firma del ICF, las muestras e informes de médula ósea locales pueden permitirse para una "lectura adicional" central después de consultar con el Patrocinador y siempre que el laboratorio central pueda confirmar el diagnóstico utilizando las muestras e informes locales



**Tabla 2-1: Descripción de los procedimientos de Selección (CA056025)**

| Evaluaciones de elegibilidad <sup>a,b</sup>   | Selección del Día -35 a la Aleatorización | Notas  |
|---|---|--|
| Ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro  | X   | El laboratorio central analizará la ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro (es decir, hierro sérico total, saturación de hierro, capacidad de unión de hierro total, capacidad de unión de hierro insaturado). Ver la Sección 9.4.12.  |
| Análisis de orina   | X   | El análisis de orina será realizado por el laboratorio central e incluye análisis macroscópico, microscópico y cuantitativo de la orina. Ver la Sección 9.4.13.  |
| Prueba de embarazo para todas las WOCBP y asesoramiento   | X   | Se requieren dos pruebas de embarazo durante la selección para todas las mujeres en edad fértil (WOCBP). Una prueba de embarazo es en suero (se debe realizar una prueba de la gonadotropina coriónica humana [ $\beta$ -hCG] en suero con una sensibilidad mínima de 25 mU/ml dentro de las 4 semanas previas a la Dosis 1 del Día 1 (central) y la segunda prueba puede ser ya sea en orina o en suero dentro de las 72 horas de la Dosis 1 del Día 1 (local). Ver la Sección 9.4.14 |
| <b>Evaluaciones de biomarcadores (excepto para China)</b>   |   |  |
| PB para biomarcadores exploratorios   | X   | Ver la Tabla 2-5 para acceder al cronograma de colección de biomarcadores. Ver la Sección 9.7.   |
| BMA para biomarcadores exploratorios (por ejemplo, biomarcadores solubles, mutaciones moleculares asociadas con MDS, perfiles de expresión génica, diferenciación eritroide y otros marcadores del MOA del fármaco) | X   | La muestra restante de BMA de la Selección (después de asignar una cantidad suficiente para el análisis de citomorfología y citogenética) se utilizará para estudios de biomarcadores exploratorios. No se debe realizar un procedimiento de BM adicional para estas muestras. Consulte el Manual del Laboratorio Central para obtener información adicional relacionada con la recolección de muestras.   |
| <b>Reporte de Eventos Adversos</b>  |   |  |
| Monitoreo de AE y SAE   | X   | Continuo, a partir de la firma del consentimiento informado. Registrar en el eCRF todos los AE y SAE, independientemente de la causalidad, de manera continua. Ver la Sección 9.2.   |
| <b>Evaluaciones de Resultados de Salud</b>  |   |  |
| FACT-An   | X   | Ver la Sección 9.1.4.1 (FACT-An).  |
| Elementos PGI-S-F   | X   | Ver la Sección 9.1.4.2 (Elementos del PGI-S).  |
| EQ-5D-5L  | X   | Ver la Sección 9.1.4.3 (EQ-5D-5L).   |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**Tabla 2-1: Descripción de los procedimientos de Selección (CA056025)**

| Evaluaciones de elegibilidad <sup>a,b</sup>  | Selección del Día -35 a la Aleatorización | Notas   |
|--|---|---|
| Asignación del IRT                           | X   | transfusiones que se hagan fuera del centro de investigación durante el estudio. Ver la Sección 9.1.2.1 y 9.4.17.<br><br>Se utilizará un IRT para la asignación del número de participante. Ver la Sección 7.2.   |
| <b>Evaluaciones de Seguridad</b>             |   |   |
| Examen físico                                | X   | Ver la Sección 9.4.2.   |
| Signos vitales y peso                        | X   | Incluyen temperatura corporal, frecuencia respiratoria, presión arterial, frecuencia cardíaca, talla y peso. La talla solo se mide en la Selección. Durante la selección, se obtiene una media de 2 lecturas de BP, aproximadamente con 10 minutos de diferencia con el participante sentado durante alrededor de 10 minutos antes de la lectura inicial. Ver la Sección 9.4.3.   |
| Reporte de neoplasias malignas y premalignas | X   | Reporte continuo desde la firma del ICF. Ver la Sección 9.2.9.1.  |
| Estado funcional ECOG                        | X   | Será evaluado por el investigador utilizando los criterios ECOG (Ver el Apéndice 8).  |
| Uso previo/concomitante de medicamentos      | X   | Incluye el uso de medicamentos 8 semanas antes de la aleatorización. Ver la Sección 7.7.  |
| ECG de 12 derivaciones                       | X   | El ECG de 12 derivaciones es adecuado es realizado y leído localmente. Ver la Sección 9.4.4.  |
| <b>Análisis de Laboratorio</b>               |   |   |
| Hematología                                  | X   | Ver la Sección 9.4.15.<br><br>Todas las muestras serán analizadas por el laboratorio central. En caso de que un participante requiera transfusiones de glóbulos rojos durante la Selección, la muestra de hematología de la Selección debe tomarse antes de la administración de la transfusión de glóbulos rojos o ≥ 21 días después de la transfusión de glóbulos rojos para minimizar el riesgo de confundir la puntuación IPSS-R basal. Ver la Sección 9.4.9 y 9.4.17.1 para obtener detalles de la Hb basal. |
| EPO en suero                                 | X   | Las muestras de EPO en suero serán analizadas por el laboratorio central y deben recolectarse antes de cualquier transfusión, o 7 días después de cualquier transfusión de RBC. Ver la Sección 9.4.11.  |
| Química sérica                               | X   | El laboratorio central analizará la química sérica. Ver la Sección 9.4.10.  |



## 2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2-1: Descripción de los procedimientos de Selección (CA056025)

| Evaluaciones de elegibilidad <sup>a,b</sup>  | Selección del Día -35 a la Aleatorización | Notas   |
|--|---|---|
| Consentimiento informado <sup>c</sup>  | X   | Un participante se considera enrolado solo cuando se firma un consentimiento informado específico del protocolo. Este debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento de selección. Ver la Sección 9.4.1.  |
| Consentimiento informado para la recolección opcional de muestras <sup>c</sup>               | X   | El consentimiento para la recolección opcional de muestras se puede obtener en una visita posterior si es necesario. Debe obtenerse antes de realizar el aspirado de médula ósea opcional.  |
| Consentimiento informado para futuras investigaciones opcionales <sup>c</sup>                | X   | El consentimiento para futuras investigaciones opcionales se puede obtener en una visita posterior si es necesario, ya que el protocolo incluye solo muestras residuales.   |
| Criterios de inclusión/exclusión   | X   | Ver la Sección 6 (Población del Estudio).   |
| Diagnóstico de MDS. Clasificación de la OMS y Puntaje IPSS-R                                 | X   | El diagnóstico de MDS, la clasificación de la OMS (Apéndice 5), el estado de RS y la clasificación de riesgos del IPSS-R (Apéndice 6) serán requeridos y determinados de manera prospectiva por la revisión central de patología y citogenética y por los resultados correspondientes del laboratorio central. Ver la Sección 9.4.16. |
| Antecedentes médicos   | X   | Ver la Sección 9.4.5  |
| Estado de VIH y hepatitis B/C  | X   | Las pruebas locales para participantes con VIH conocido, hepatitis B infecciosa activa y/o evidencia conocida de hepatitis C activa. Ver la Sección 9.4.7.  |
| Demografía   | X   | Ver la Sección 9.4.6.   |
| BMA y PB para citomorfología y pruebas citogenéticas <sup>d</sup> (incluido el estado de RS) | X   | Las muestras de un aspirado de médula ósea (BMA) junto con las muestras de sangre periférica (PB) deben ser recolectadas en la selección y enviadas al laboratorio central para su análisis. La realización de una biopsia de médula ósea (BMB) solo se requiere cuando no se puede obtener un BMA adecuado. Ver la Sección 9.4.16.   |
| Transfusiones previas de RBC y plaquetas   | X   | El historial de transfusiones de las 24 semanas previas a la aleatorización, incluida la fecha de aleatorización debe registrarse como historial de transfusiones previas. Después que el participante firma el ICF, un diario de transfusiones del participante estará disponible para registrar todas las                           |

*Mullik*

*en*



## Referencias del Resumen del Protocolo

1. Buckstein R, Chodirker L, Mozessohn L, et al. A natural history of lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: an analysis of the MDS-CAN registry. *Leukemia and Lymphoma* 2022;63(13):3165-74.
2. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in non-transfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(3):284-99.
3. Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, et al. Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. *Leuk Res* 2008 May;32(5):691-8.
4. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1338-47.
5. Giagounidis A, Germing U, Götze K, et al. Luspatercept Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Long-Term Results from Phase 2 PACE – MDS Study. *European Hematology Association Annual Meeting 2017; Abstract P666.*
6. Platzbecker, Fenaux P, Ades L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood* 2019;133(10):1020-30.



interrumpido el tratamiento antes de las 96 semanas. El análisis provisional de superioridad se realizará si la tasa de conversión a TD global en el 75% de la información es mayor a 40%.

**Comité de Monitoreo de Datos: Sí**

Se empleará un Comité de Monitoreo de Datos en el estudio.

**Otros Comités: Sí, Comité Directivo**

**Breve Síntesis:**

El propósito de este estudio es evaluar si luspatercept reduce el riesgo de conversión a TD en participantes con MDS de menor riesgo NTD según IWG 2018<sup>6</sup>.

**Duración del Estudio:** Se prevé que el estudio dure aproximadamente 6 años.

**Duración de la Intervención del Estudio:** Los participantes deben recibir tratamiento durante un mínimo de 96 semanas.

**Frecuencia de las Visitas del Estudio:** Durante el periodo de tratamiento, las visitas del estudio en el sitio se planifican con una frecuencia de cada semana por las primeras 4 semanas y luego cada 3 semanas para todos los participantes. Luspatercept se administra cada 3 semanas en las visitas del estudio. Los participantes que reciben epoetina alfa recibirán dosis cada semana; la epoetina alfa puede ser administrada en cada después de la W4D1 o en el sitio de acuerdo con la práctica local. Sin embargo, cada tercera visita, deberá ser en el sitio.



**Intervención del Estudio:**

| Intervención del estudio CA056025 |  |   |
|-----------------------------------|--|---|
| Nombre del BRAZO                  | Luspatercept   | Epoetina Alfa   |
| Nombre de la intervención         | Luspatercept (BMS-986346/ACE-536)  | Epoetina alfa (Procrit/Binocrit®)   |
| Tipo                              | Biológico  | Biológico   |
| Formulación de dosis              | Solución reconstituida a partir de polvo liofilizado en un vial  | Jeringas prellenadas o viales   |
| Concentración de dosis unitaria   | Viales de vidrio de 25 mg y 75 mg  | 2000 UI<br>4000 UI<br>6000 UI<br>20 000 UI<br>30 000 UI<br>40 000 UI  |
| Nivel de dosificación             | El nivel de dosis inicial es de 1.0 mg/kg por inyección SC Q3W<br>Se puede aumentar la dosis hasta 1.75 mg/kg y reducirla hasta 0.45 mg/kg | El nivel de dosis inicial es de 450 UI/kg QW (la dosis inicial total máxima es de 40 000 UI)<br>Se puede aumentar la dosis hasta 1050 UI/kg y reducirla hasta 337.5 UI/kg |
| Vía de administración             | Inyección SC   | Inyección SC  |
| Uso                               | Experimental   | Comparador activo   |
| IMP y no IMP/AxMP                 | IMP  | IMP   |

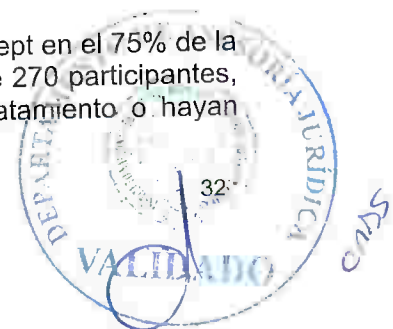
Abreviaturas: AxMP, producto medicinal auxiliar; IMP, producto medicinal en investigación; IP, producto en investigación; No IMP y No IP, producto medicinal no en investigación; QW, cada semana; Q3W, cada 3 semanas; SC, subcutáneo.

**Métodos Estadísticos:**

- El diseño del estudio, con la población de participantes objetivo propuesta, y los criterios de valoración del estudio se establecen a fin de evaluar la eficacia de luspatercept en la anemia en participantes con MDS de menor riesgo NTD. El criterio de valoración primario es la conversión a TD dentro de las Semanas 1 a 96. Para el criterio de valoración primario, la hipótesis nula es que la tasa de conversión a TD de luspatercept es  $\geq$  la tasa de conversión a TD de epoetina alfa. La hipótesis alternativa es que la tasa de conversión a TD de luspatercept es  $<$  la tasa de conversión a TD de epoetina alfa.
- El criterio de valoración primario será evaluado a un nivel de significación unilateral global de 0.025 como se describe en todo el protocolo. El análisis primario se realizará cuando todos los pacientes aleatorizados hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan interrumpido el tratamiento antes de 96 semanas. El análisis de seguimiento adicional por 5 años se realizará desde la fecha de la primera dosis de IP, o 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde) durante el Periodo de Seguimiento Postratamiento del estudio.

Puede haber un análisis provisional para evaluar la superioridad de luspatercept en el 75% de la información para el criterio de valoración primario, cuando aproximadamente 270 participantes, 135 en cada brazo de tratamiento, hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



### Grupos de Intervención y Duración:

Los participantes elegibles serán aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- Brazo Experimental: Los participantes aleatorizados al brazo experimental recibirán luspatercept (ACE-536) en una dosis inicial de 1.0 mg/kg por inyección subcutánea una vez cada 3 semanas (21 días; Q3W), (es decir, en W1D1, W4D1, W7D1, etc.).
- Brazo de Control: Los participantes aleatorizados al grupo de control recibirán epoetina alfa en una dosis inicial de 450 UI/kg (la dosis inicial máxima total es de 40 000 UI) por inyección subcutánea una vez a la semana (7 días). (es decir, en W1D1, W2D1, W3D1, etc.).

La aleatorización será estratificada según la condición basal

- Nivel EPO: 0 -  $\leq$  200 U/L frente a  $>$  200 U/L a  $\leq$  500 U/L
- Estado de RS: RS positivos frente a RS negativos
- IPSS-R VL, L frente a INT ( $\leq$  3.5)

Un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos se aplicará a través del IRT.

Los participantes deben recibir el IP hasta la Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de las 96 semanas, a menos que el participante experimente toxicidades inaceptables, retire el consentimiento o cumpla con cualquier otro criterio de discontinuación del tratamiento.



*mm*

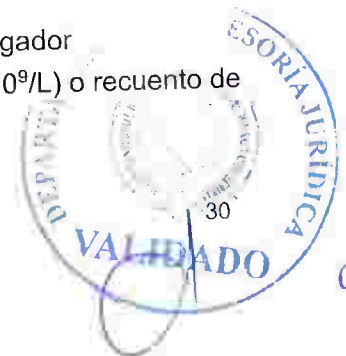
*ms*



- El participante registra una puntuación de gravedad de "moderada" o superior en al menos 1 elemento del PGI-S de fatiga, debilidad, dificultad para respirar o mareos, realizado durante el periodo de selección (Ver el Apéndice 11).
- El participante tiene una puntuación de 0, 1 o 2 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (Ver el Apéndice 8).
- El participante no debe haber recibido tratamiento previo con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA). El tratamiento previo con epoetina alfa o biosimilares de epoetina, o darbepoetina alfa no es aceptable para ingresar al estudio.

#### Criterios de Exclusión Clave:

- Participante con MDS asociado con anomalía citogenética del(5q) o MDS inclasificable (MDS-U) según la clasificación de la OMS de 2016.
- Participante con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN) según la clasificación de la OMS de 2016 (Apéndice 5; es decir, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielóide crónica atípica, BCR-ABL12, leucemia mielomonocítica juvenil, MDS/MPN inclasificable).
- Participante con MDS secundario (es decir, MDS que se sabe que surgió como resultado de una lesión química o tratamiento con quimioterapia y/o radiación para otras enfermedades).
- Participante con anemia clínicamente significativa conocida debido a deficiencias de hierro, vitamina B12 o folato, o anemia hemolítica hereditaria o autoinmune (incluida deficiencia grave de G6PD, deficiencia de piruvato quinasa, etc.), hipotiroidismo, o cualquier tipo de sangrado o secuestro clínicamente significativo conocido. Participante con anemia inducida por fármacos (por ejemplo, micofenolato).
- La deficiencia de hierro se determinará por ferritina sérica  $< 100 \mu\text{g/L}$  y pruebas adicionales, si están clínicamente indicadas (por ejemplo, saturación de transferrina calculada [hierro/capacidad total de unión de hierro  $\leq 20\%$ ] o tinción de aspirado de médula ósea para hierro).
- Trastornos hemorrágicos manifestados por episodios hemorrágicos frecuentes (por ejemplo, menorragia, epistaxis, trastornos de la coagulación).
- Participante con antecedentes conocidos de diagnóstico de leucemia mielóide aguda.
- Hipertensión no controlada, definida como elevaciones repetidas de la presión arterial sistólica de  $\geq 140 \text{ mmHg}$  y/o presión arterial diastólica  $\geq 90 \text{ mmHg}$  a pesar del tratamiento adecuado o con antecedentes de crisis o encefalopatía hipertensiva.
- Participante con antecedentes de neoplasias malignas distintas de MDS, a menos que el participante haya estado libre de la enfermedad durante  $\geq 5$  años. Sin embargo, se permiten participantes con los siguientes antecedentes/afecciones concurrentes:
  - Carcinoma de piel de células basales o escamosas, carcinoma *in situ* de cuello uterino o mama
  - Hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata (T1a o T1b usando el sistema de estadificación clínica de tumor, ganglios linfáticos y metástasis)
  - Otro tumor sólido sin enfermedad activa conocida, a juicio del investigador
- Participante con recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\leq 500/\mu\text{L}$  ( $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) o recuento de plaquetas  $\leq 50,000/\mu\text{L}$  ( $50 \times 10^9/\text{L}$ ).



### Número de Participantes:

Está previsto enrolar a aproximadamente 360 participantes en el estudio. Se aplicará un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos a través del ITR.

Suponiendo una tasa de fallas de selección de aproximadamente el 20%, se espera seleccionar a un total de aproximadamente 450 participantes a fin de aleatorizar a aproximadamente 360 participantes. Los participantes serán aleatorizados en una proporción de 1:1 al brazo de luspatercept o de epoetina alfa, lo que dará como resultado aproximadamente 180 participantes en cada brazo. Se proporcionan detalles adicionales en el protocolo completo.

### Población del Estudio:

Aproximadamente 360 participantes con anemia (definida como Hb basal  $\leq 10$  g/dL) con síntomas debido a MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio conforme al IPSS-R, que no hayan recibido ESA antes, con niveles endógenos de eritropoyetina sérica (sEPO) de  $\leq 500$  U/L y que no requieran transfusiones de glóbulos rojos serán aleatorizados en todo el mundo.

### Criterios de Inclusión Clave:

- Hombres y mujeres  $\geq 18$  años de edad (o la edad de consentimiento a nivel local) en el momento de firmar el consentimiento informado.
- El participante tiene un diagnóstico documentado de MDS según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 (Apéndice 5) que cumple con la clasificación del IPSS-R de enfermedad de riesgo muy bajo, bajo o intermedio (riesgo intermedio de  $< 3.5$  puntaje IPSS-R) confirmada mediante aspirado de médula ósea y:
  - $< 5\%$  de blastos en médula ósea y  $< 1\%$  de blastos en sangre periférica.
- El participante tiene un nivel basal de eritropoyetina sérica endógena de  $\leq 500$  U/L.
- El participante debe ser no dependiente de transfusiones, según los criterios del IWG 2018<sup>6</sup>, según lo documentado por los siguientes criterios:
  - No recibió transfusiones de glóbulos rojos en las 16 semanas anteriores a la aleatorización

Nota: Se permiten de 1 a 2 transfusiones de glóbulos rojos dentro de las 16 semanas anteriores al enrolamiento, siempre que esas 1 a 2 unidades de transfusión de glóbulos rojos se administren para un evento/padecimiento agudo (es decir, procedimiento quirúrgico, sangrado, infección) o presencia de comorbilidades (incluyendo comorbilidades cardiovasculares, pulmonares, cerebrovasculares) y no para el tratamiento de los síntomas de hemoglobina baja) solamente.

- El participante tiene una concentración basal media de Hb antes de la aleatorización de  $\leq 9.5$  g/dL. La Hb media se define como la media de todas las mediciones de Hb centrales/locales/antes de la transfusión disponibles durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización (con un mínimo de 2 mediciones separadas por al menos 1 semana). Solo son aceptables niveles de Hb  $> 21$  días después de una transfusión. La última medición debe realizarse dentro de los 35 días de la aleatorización.
- El participante tiene síntoma(s) de anemia :

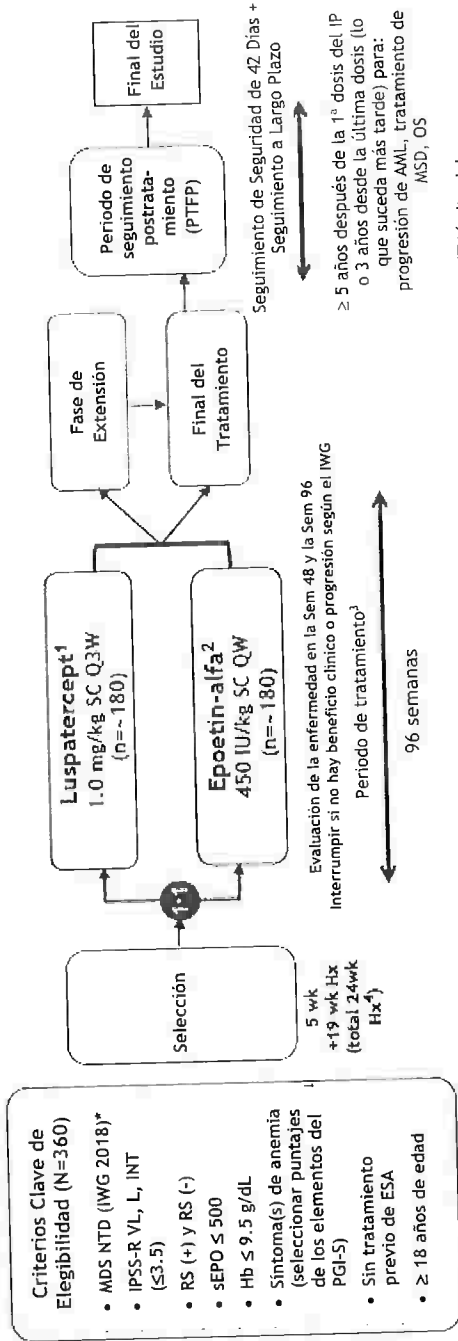


mm

CAAS

**Esquema del Diseño del Estudio:**

**Diseño del Estudio CA056-025 (ELEMENT-MDS) 1L NTD**  
 Estudio de Registro de Fase 3: 1L de Luspatercept vs Epoetina Alfa en pacientes NTD con MDS de riesgo VL, L, o INT, sin Tratamiento Previo con ESA, con EPO ≤500, Abierto, Aleatorizado 1:1



- Criterios Clave de Elegibilidad (N=360)**
- MDS NTD (IWG 2018)\*
  - IPSS-R VL, L, INT (≤3-5)
  - RS (+) y RS (-)
  - sEPO ≤ 500
  - Hb ≤ 9.5 g/dL
  - Síntoma(s) de anemia (seleccionar puntajes de los elementos del PGI-5)
  - Sin tratamiento previo de ESA
  - ≥ 18 años de edad

- Criterios de Valoración**
- Primario:**
- Proporción de participantes durante la Sem 1-96 que se volvieron TD (≥ 3 unidades/16 semanas según el IWG 2018)
- Secundario Clave:**
- Aumento de Hgb medio ≥ 1.5 g/dL + TI por al menos 16 sem durante la Sem 1-48.
- Secundarios Adicionales:**
- Tiempo hasta la TD (según el IWG 2018)
  - Supervivencia libre de transfusión
  - Duración/Tiempo hasta la mH+E
  - FACT-An, EQ-5D-5L

Estratificado por nivel basal de (1) EPO: 0-200 vs 200-50; (2) estado de RS; (3) IPSS-R VL, L vs INT Límite del 50% para RS negativos.

\*Cero (0) unidades de RBC durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización; se permiten 1-2 unidades de RBC dentro de las 16 semanas anteriores a la inclusión siempre que la transfusión se administre para un evento/padecimiento agudo (es decir, procedimiento quirúrgico, sangrado, infección) o presencia de comorbilidades, y no para el tratamiento hemoglobina baja (con o sin síntomas) solamente.

- Dosis de inicio de luspatercept = 1.0 mg, con aumento de dosis hasta 1.75 mg/kg para mantener la Hb entre 10-11.5 g/dL.
- Dosis de inicio de epoetina alfa = 450 IU/kg, con aumento de dosis hasta 1050 IU/kg (máx. 80,000 IU) para mantener la Hb entre 10-11.5 g/dL.
- No se permite el cruce entre los brazos de tratamiento durante el Período de Tratamiento del Estudio.
- El historial de transfusiones de RBC debe estar disponible por lo menos a las 24 semanas.

Abreviaturas: AML, leucemia mieloide aguda; EPO, eritropoyetina; ESA, agente estimulante de la eritropoyesis; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Anemia; Hb, hemoglobina; Hx, historia; ICF, formulario de consentimiento informado; INT, riesgo intermedio; IP, producto en investigación; IPSS-R, Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; L, bajo riesgo; MDS, síndrome mielodisplásico; mH+E, mejora hematológica modificada-respuesta eritroide; Min, mínimo; n, número de participantes; NTD, no dependiente de transfusiones; PGI-5, Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente; PTFP, Período de Seguimiento Posttratamiento; QW, cada semana; Q3W, cada 3 semanas; RS (+), sideroblastos en anillo positivos; RS (-), sideroblastos en anillo negativos; SC, subcutáneo; sEPO, eritropoyetina sérica; TD, dependiente de transfusiones; TI, independiente de transfusiones; VL, muy bajo riesgo; sem., semana.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



### Diseño General:

El estudio está diseñado como un estudio global multicéntrico, aleatorizado, abierto y de Fase 3 para comparar la eficacia y la seguridad de luspatercept (BMS-986346/ACE-536) frente a epoetina alfa en el tratamiento de adultos con anemia debida a MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R en participantes no tratados previamente con ESA que no son dependientes de transfusiones (NTD).

El estudio para cada participante incluirá un Período de Selección de 5 semanas (35 días), un Período de Tratamiento de 96 semanas, una Fase de Extensión y un Período de Seguimiento Postratamiento (PTFP) de aproximadamente 5 años desde la primera dosis del producto en investigación (IP) o aproximadamente 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde). La Fase de Extensión y/o el PTFP se podrán completar durante este estudio o en un estudio de extensión para el acceso continuo al IP y para evaluar la seguridad a largo plazo de los participantes. Ver el Esquema del Estudio para obtener más detalles.

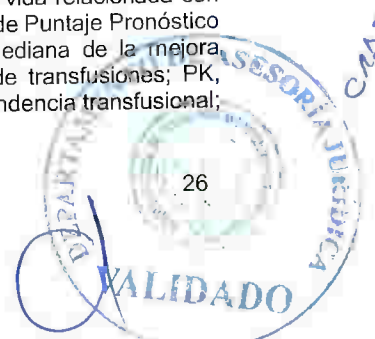
Cuando así lo permitan las leyes y regulaciones aplicables, los elementos de este estudio se pueden realizar de forma remota, es decir, el participante permanecerá en su hogar y completará las evaluaciones del estudio a través de tecnología en línea, utilizando un consentimiento electrónico (eConsent) y captura electrónica de los resultados informados por el paciente. Los participantes regresarán a la clínica para las visitas periódicas como se especifica en las tablas del Cronograma de Actividades para realizar las evaluaciones requeridas.



| Objetivos   | Criterios de valoración  | Plazo  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>RBC TI durante <math>\geq 24</math> semanas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de RBC TI durante al menos un período de 24 semanas consecutivas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más el efecto de la carga de transfusiones de glóbulos rojos de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Número de transfusiones y visitas/unidades de transfusión</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 hasta Semana 96</li> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar el efecto de luspatercept frente a epoetina alfa en la HRQoL en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio desde la condición basal en las subescalas de la HRQoL autoinformada evaluada por el FACT-An</li> <li>Cambio desde la condición basal en la HRQoL autoinformada evaluada por el EQ-5D-5L</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis</li> <li>Selección hasta EOS</li> </ul>            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizar la seguridad y la inmunogenicidad de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>AE por tipo, gravedad, relación, etc.</li> <li>Frecuencia de ADA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección hasta 42 días después de la última dosis</li> <li>Semana 1 Día 1 hasta Semana 96</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizar la farmacocinética de luspatercept en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Parámetros farmacocinéticos (concentraciones séricas o AUC)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 Día 1 hasta Semana 96</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la respuesta de neutrófilos y plaquetas con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de una respuesta de plaquetas, definida como un aumento desde el nivel basal de <math>\geq 30 \times 10^9/L</math> a las 24, 48 y 96 semanas</li> <li>Logro de una respuesta de neutrófilos, definida como un aumento absoluto desde la condición basal de <math>&gt; 0.5 \times 10^9/L</math> a las 24, 48 y 96 semanas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 24</li> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar las tasas de progresión a MDS de alto riesgo y AML con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Participantes que progresan a AML y tiempo hasta la progresión a AML a lo largo del estudio</li> <li>Participantes que progresan a MDS de alto riesgo y tiempo hasta la progresión a MDS de alto riesgo a lo largo del estudio</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aleatorización hasta EOS</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la supervivencia global con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aleatorización hasta EOS</li> </ul>   |

Abreviaturas: ADA, anticuerpo antifármaco; AE, evento adverso; AML, leucemia mieloide aguda; AUC, área bajo la curva; D, día; EOS, final del estudio; EOT, final del tratamiento; ESA, agente estimulante de la eritropoyesis; FACT-An, Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia; Hb, hemoglobina; HRQoL, calidad de vida relacionada con la salud; IgG, inmunoglobulina G; IP, producto en investigación; IPSS-R, Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado; IWG, Grupo de Trabajo Internacional; MDS, síndrome mielodisplásico; mHI-E, mediana de la mejora hematológica en la respuesta eritroide; MoA, mecanismo de acción; NTD, no dependiente de transfusiones; PK, farmacocinética; RBC, glóbulo rojo; subunidad 1; TD, dependiente de transfusiones; TI: independencia transfusional; W, semana.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



| Objetivos  | Criterios de valoración  | Plazo   |
|--|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.0</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 96</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>                                 |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio medio de la Hb durante períodos fijos de 24 semanas en comparación con la Hb basal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 24</li> <li>Semana 25 a Semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 72</li> <li>Semana 73 a Semana 96</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más la proporción de participantes con MDS de menor riesgo NTD que se convierten a TD (<math>\geq 3</math> unidades de RBC/16 semanas según el IWG 2018<sup>6</sup>) entre luspatercept y epoetina alfa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conversión a TD dentro de las 48 semanas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar si el luspatercept reduce el riesgo de conversión a dependencia de transfusión (TD) en participantes con MDS de menor riesgo NTD según el IWG 2018<sup>6</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo hasta la TD (IWG 2018<sup>6</sup> definido como <math>\geq 3</math> unidades/16 semanas) durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas hasta el final del estudio (EOS)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Supervivencia libre de transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la primera dosis del IP hasta la primera transfusión de glóbulos rojos</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOS</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Duración de mHI-E</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>La mayor duración de mHI-E en participantes que logran un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta EOT</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo hasta mHI-E</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo desde la primera dosis hasta el primer día de respuesta (aumento de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier un intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones)</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>  |



*Handwritten signature*

*C-445*

### Objetivos, Criterios de Valoración y Estimaciones

| Objetivos   | Criterios de valoración  | Plazo   |
|---|--|---|
| <b>Criterio de Valoración Primario</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la proporción de participantes con MDS de menor riesgo NTD que se volvieron TD (<math>\geq 3</math> unidades/16 semanas según el IWG 2018)<sup>6</sup> entre luspatercept frente a epoetina alfa</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conversión a TD (IWG 2018<sup>6</sup> definido como <math>\geq 3</math> unidades/16 semanas) durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 96 semanas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimación principal para el Criterio de Valoración Primario</li> <li>Población: Pacientes sin tratamiento previo de ESA con MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio en el IPSS-R que no requieren transfusiones de RBC.</li> <li>Tratamientos: Luspatercept versus epoetina alfa según la aleatorización</li> <li>Medida de resumen: Diferencia en las tasas de conversión a TD</li> <li>Eventos intercurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>El inicio de una terapia posterior para MDS, la interrupción del tratamiento debido a la falta de eficacia o eventos adversos, o muerte dentro del periodo de tratamiento de 96 semanas se manejarán utilizando la estrategia del compuesto. Los participantes se considerarán como conversión a TD con la aparición de cualquiera de estos eventos de TD o 1 de estos eventos intercurrentes.</li> </ul> </li> </ul>   |  |   |
| <b>Criterio de Valoración Secundario Clave</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar la respuesta eritroide de luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD según el IWG 2018<sup>6</sup>.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento en los valores medios de Hb desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del periodo de tratamiento de 48 semanas en ausencia de transfusiones.</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 hasta la Semana 48</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimación principal para el Criterio de Valoración de mHI-E</li> <li>Población: Pacientes sin tratamiento previo de ESA con MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio en el IPSS-R que no requieren transfusiones de RBC.</li> <li>Tratamientos: Luspatercept versus epoetina alfa según la aleatorización</li> <li>Medida de resumen: Diferencia en las tasas de respuesta</li> <li>Eventos intercurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>El aumento de la dosis, la reducción de la dosis, el retraso de la dosis o el uso de medicamentos concomitantes prohibidos antes de las 48 semanas planificadas de tratamiento se manejarán utilizando la estrategia de la política de tratamiento (las transfusiones y la Hb se incluirán independientemente de estos eventos intercurrentes). La discontinuación de la intervención del estudio, la muerte o el inicio de una terapia posterior para MDS antes de las 48 semanas planificadas de tratamiento se manejarán utilizando la estrategia de tratamiento en curso (Durante el Tratamiento) (el participante que responda antes de estos eventos intercurrentes se interpretará clínicamente como respondedor)</li> </ul> </li> </ul> |  |   |
| <b>Otros Criterios de Valoración Secundarios</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparar aún más la respuesta eritroide con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con MDS de menor riesgo NTD</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 a Semana 48</li> <li>Semana 49 a Semana 96</li> <li>Semana 1 a Semana 96</li> </ul> |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



## 1 RESUMEN DEL PROTOCOLO

### Título del Protocolo:

Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o intermedio según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS"

### Título Abreviado:

LUSPATERCEPT VERSUS ESA EN 1L EN PACIENTES CON MDS DE BAJO RIESGO NTD

### Justificación:

Los pacientes con MDS de menor riesgo presentan con mayor frecuencia anemia atribuible a una eritropoyesis ineficaz. La mayoría de los pacientes con MDS son anémicos en el momento del diagnóstico, y casi todos experimentan anemia grave durante el curso de la enfermedad. La anemia crónica conduce progresivamente al requerimiento de transfusiones regulares de glóbulos rojos (RBC), y aproximadamente 24 a 40% de los pacientes se vuelven dependientes de las transfusiones al cabo de 1 año, y 40 a 60% al cabo de 2 años.<sup>1,2</sup> La anemia tiene un profundo impacto en los pacientes con MDS, con un 89% que reporta fatiga por su enfermedad.<sup>3</sup> La mayoría de los pacientes con MDS también son ancianos, a menudo con múltiples comorbilidades que se ven exacerbadas por la anemia.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad insatisfecha y se necesitan terapias más eficaces para la corrección de la anemia y para prevenir o retrasar la progresión de los pacientes con MDS NTD recién diagnosticados que se vuelven dependientes de las transfusiones (TD). Luspatercept tiene el potencial de tratar la anemia crónica relacionada con MDS y reducir la probabilidad de convertirse en dependiente de transfusiones en mayor medida que el tratamiento estándar actual con ESA. En el estudio de Fase 2 PACE-MDS,<sup>4,5</sup> el 65% de los pacientes con baja carga transfusional que recibieron luspatercept mostraron una respuesta hematológica. Se observaron respuestas sostenidas durante más de 15 meses en el 68% de los respondedores. Estos resultados se comparan favorablemente con la menor tasa de respuesta y duración de la epoetina alfa informadas en el EPOANE 3021. Además, luspatercept tiene un perfil de seguridad aceptable y tolerable, y también puede reducir la carga para el paciente debido a una dosificación menos frecuente (una vez cada tres semanas en comparación con la epoetina alfa (una vez por semana).

Por lo tanto, el Patrocinador propone estudiar luspatercept para el tratamiento de primera línea de la anemia sintomática en participantes no dependientes de transfusiones con MDS de menor riesgo en un estudio abierto, aleatorizado, de Fase 3, en participantes sin experiencia previa con ESA que padecen MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, según el IPSS-R revisado, que no son dependientes de transfusiones y tienen anemia ( $Hb \leq 9.5$  g/dL) con síntomas. El estudio determinará si luspatercept puede mejorar la anemia en todos los subgrupos de menor riesgo (LR-MDS) y reducir la probabilidad de progresión a la dependencia de transfusiones en mayor medida que la epoetina alfa, el tratamiento estándar actual.





|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 10.4.3.7    | Tiempo hasta la mHI-E .....  | 143 |
| 10.4.3.8    | RBC-TI $\geq$ 24 semanas .....   | 143 |
| 10.4.3.9    | Número de visitas / unidades de transfusión .....  | 143 |
| 10.4.3.10   | Respuesta de neutrófilos .....   | 144 |
| 10.4.3.11   | Respuesta plaquetaria .....  | 144 |
| 10.4.3.12   | Progresión a leucemia mieloide aguda .....   | 144 |
| 10.4.3.13   | Progresión a MDS de alto riesgo .....  | 144 |
| 10.4.3.14   | Supervivencia global .....   | 145 |
| 10.4.3.15   | Análisis de seguridad .....  | 145 |
| 10.4.3.16   | Resultados reportados por el paciente .....  | 145 |
| 10.4.3.17   | Análisis farmacocinético .....   | 146 |
| 10.4.4      | Criterios de valoración exploratorios .....  | 146 |
| 10.4.4.1    | Gravedad de los síntomas .....   | 146 |
| 10.4.4.2    | Biomarcadores (excepto en China) .....   | 146 |
| 10.4.4.3    | Utilización de recursos de salud .....   | 147 |
| 10.4.4.4    | Análisis de exposición-respuesta .....   | 147 |
| 10.5        | Análisis provisionales .....   | 148 |
| 11          | REFERENCIAS .....  | 154 |
| 12          | APÉNDICES .....  | 155 |
| APÉNDICE 1  | ABREVIATURAS .....   | 160 |
| APÉNDICE 2  | CONSIDERACIONES QUE RIGEN EL ESTUDIO .....   | 160 |
| APÉNDICE 3  | EVENTOS ADVERSOS Y EVENTOS ADVERSOS SERIOS; DEFINICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL REGISTRO, LA EVALUACIÓN, EL SEGUIMIENTO Y EL REPORTE .....                           | 172 |
| APÉNDICE 4  | DEFINICIÓN DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS .....   | 176 |
| APÉNDICE 5  | SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2016) .....   | 180 |
| APÉNDICE 6  | SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTAJE PRONÓSTICO REVISADO .....   | 182 |
| APÉNDICE 7  | CRITERIOS DE RESPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS 2006 .....   | 184 |
| APÉNDICE 8  | ESTADO FUNCIONAL SEGÚN EL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG) ..   | 187 |
| APÉNDICE 9  | ECUACIÓN DE MDRD GFR DE 4 VARIABLES .....  | 188 |
| APÉNDICE 10 | FACT-AN .....  | 189 |
| APÉNDICE 11 | ELEMENTOS DE PGI-S .....   | 192 |
| APÉNDICE 12 | EQ-5D-5L .....   | 194 |
| APÉNDICE 13 | REQUISITOS ESPECÍFICOS DE DETERMINADOS PAÍSES .....  | 196 |
| APÉNDICE 14 | ESTUDIOS CLÍNICOS DESCENTRALIZADOS (DCT) .....   | 197 |
| APÉNDICE 15 | PROPUESTAS PARA LOS CRITERIOS DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA MODIFICADOS, DEL GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL 2018 EN PACIENTES CON MDS INCLUIDOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS ..... | 199 |

AA

*[Handwritten signature]*

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



CVAS

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| 9.2.6    | Anormalidades en los resultados de los análisis de laboratorio.....   | 124 |
| 9.2.7    | Potencial daño hepático inducido por el medicamento.....  | 124 |
| 9.2.8    | Otras consideraciones de seguridad.....   | 124 |
| 9.2.9    | Evento adverso de especial interés.....   | 124 |
| 9.2.9.1  | Monitoreo de la progresión a AML y otras neoplasias malignas/premalignas.....                                   | 124 |
| 9.2.9.2  | Eventos tromboembólicos.....  | 125 |
| 9.2.9.3  | Masas de hematopoyesis extramedulares.....  | 126 |
| 9.3      | <i>Sobredosis</i> .....   | 126 |
| 9.3.1    | Sobredosis de luspatercept.....   | 126 |
| 9.3.2    | Sobredosis de epoetina alfa.....  | 126 |
| 9.3.3    | Medidas de apoyo según sea necesario.....   | 126 |
| 9.4      | <i>Seguridad</i> .....  | 127 |
| 9.4.1    | Consentimiento informado / consentimiento electrónico.....  | 127 |
| 9.4.2    | Exámenes físicos.....   | 127 |
| 9.4.3    | Signos vitales.....   | 127 |
| 9.4.4    | Electrocardiogramas.....  | 128 |
| 9.4.5    | Historia clínica.....   | 128 |
| 9.4.6    | Demografía.....   | 128 |
| 9.4.7    | Evaluación del estado de VIH / hepatitis B / hepatitis C.....   | 128 |
| 9.4.8    | Estado función según el Eastern Cooperative Oncology Group.....   | 128 |
| 9.4.9    | Hematología.....  | 129 |
| 9.4.10   | Química sérica.....   | 130 |
| 9.4.11   | Nivel de EPO en suero.....  | 130 |
| 9.4.12   | Ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro.....   | 130 |
| 9.4.13   | Análisis de orina.....  | 131 |
| 9.4.14   | Pruebas de embarazo y asesoramiento.....  | 131 |
| 9.4.15   | Evaluaciones de laboratorio clínico de seguridad.....   | 132 |
| 9.4.16   | Muestras de médula ósea y sangre periférica.....  | 133 |
| 9.4.16.1 | Evaluación de citomorfología.....   | 133 |
| 9.4.16.2 | Análisis de citogenética.....   | 133 |
| 9.4.17   | Historial de transfusiones previas.....   | 134 |
| 9.4.17.1 | Hemoglobina basal.....  | 134 |
| 9.5      | <i>Farmacocinética</i> .....  | 135 |
| 9.6      | <i>Evaluaciones de inmunogenicidad</i> .....  | 136 |
| 9.7      | <i>Biomarcadores (excepto China)</i> .....  | 136 |
| 9.7.1    | Genética de línea germinal.....   | 136 |
| 9.7.2    | Otros biomarcadores.....  | 137 |
| 9.8      | <i>Investigaciones futuras opcionales</i> .....   | 137 |
| 9.9      | <i>Otras evaluaciones</i> .....   | 138 |
| 9.10     | <i>Utilización de Recursos Médicos y Economía de la Salud</i> .....   | 138 |
| 10       | <b>CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS</b> .....   | 138 |
| 10.1     | <i>Hipótesis estadísticas</i> .....   | 138 |
| 10.2     | <i>Determinación del tamaño de la muestra</i> .....   | 139 |
| 10.3     | <i>Conjuntos de análisis</i> .....  | 139 |
| 10.4     | <i>Análisis estadísticos</i> .....  | 140 |
| 10.4.1   | Consideraciones generales.....  | 140 |
| 10.4.2   | Criterio de valoración primario.....  | 140 |
| 10.4.3   | Criterios de valoración secundarios.....  | 141 |
| 10.4.3.1 | Mejora Hematológica Modificada en la Respuesta Eritroide (mHI-E) (Criterio de valoración secundario clave)..... | 141 |
| 10.4.3.2 | Respuesta eritroide.....  | 141 |
| 10.4.3.3 | Tasa de conversión a dependencia transfusional (Semana 1-48).....   | 142 |
| 10.4.3.4 | Tiempo hasta la conversión a dependencia transfusional.....   | 142 |
| 10.4.3.5 | Supervivencia libre de transfusiones.....   | 143 |
| 10.4.3.6 | Duración de la mHI-E.....   | 143 |



|   |         |   |     |
|---|---------|---|-----|
|   | 5.7     | Justificación de investigaciones futuras opcionales.....                              | 88  |
| 6 |         | POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....  | 88  |
|   | 6.1     | Criterios de inclusión.....   | 91  |
|   | 6.2     | Criterios de exclusión.....   | 95  |
|   | 6.3     | Restricciones relacionadas con el estilo de vida.....                                 | 95  |
|   | 6.4     | Fallas de selección.....  | 95  |
|   | 6.4.1   | Reevaluación durante el Periodo de Selección o Introductorio.....                     | 96  |
| 7 |         | INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y TERAPIA CONCOMITANTE.....                                  | 96  |
|   | 7.1     | Intervenciones del estudio administradas.....   | 97  |
|   | 7.1.1   | Luspatercept.....   | 98  |
|   | 7.1.2   | Epoetina alfa.....  | 98  |
|   | 7.1.3   | Administración y Cronograma de luspatercept.....                                      | 99  |
|   | 7.1.4   | Administración y cronograma de epoetina alfa.....                                     | 100 |
|   | 7.1.5   | Administración de epoetina alfa en casa.....  | 100 |
|   | 7.2     | Asignación de la intervención del estudio.....  | 101 |
|   | 7.3     | Ciego 101.....  | 101 |
|   | 7.4     | Modificación de la dosis.....   | 101 |
|   | 7.4.1   | Ajuste y modificación de la dosis de luspatercept.....                                | 104 |
|   | 7.4.2   | Ajuste y modificación de la dosis de epoetina alfa.....                               | 106 |
|   | 7.5     | Preparación / Manejo / Almacenamiento / Contabilidad.....                             | 107 |
|   | 7.5.1   | Procedimientos de contabilidad.....   | 108 |
|   | 7.6     | Cumplimiento con la intervención del estudio.....                                     | 108 |
|   | 7.7     | Terapia concomitante.....   | 109 |
|   | 7.7.1   | Tratamientos prohibidos y/o restringidos.....   | 110 |
|   | 7.7.1.1 | Otras restricciones y precauciones.....   | 110 |
|   | 7.7.2   | Tratamientos permitidos.....  | 110 |
|   | 7.7.2.1 | Uso general de medicamentos concomitantes.....  | 110 |
|   | 7.7.2.2 | Transfusiones.....  | 111 |
|   | 7.7.2.3 | Corticosteroides.....   | 111 |
|   | 7.7.2.4 | Vacunas atenuadas.....  | 111 |
|   | 7.8     | Acceso continuo a la intervención del estudio después del final del estudio.....      | 112 |
| 8 |         | CRITERIOS DE DISCONTINUACIÓN.....   | 112 |
|   | 8.1     | Discontinuación de la intervención del estudio.....                                   | 112 |
|   | 8.1.1   | Discontinuación del tratamiento.....  | 113 |
|   | 8.1.2   | Seguimiento posterior a la intervención del estudio.....                              | 114 |
|   | 8.2     | Discontinuación del estudio.....  | 114 |
|   | 8.2.1   | Criterios de discontinuación individual.....  | 115 |
|   | 8.3     | Pérdida de seguimiento.....   | 115 |
| 9 |         | EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....  | 117 |
|   | 9.1     | Evaluaciones de eficacia.....   | 117 |
|   | 9.1.1   | Procedimientos de evaluación de la enfermedad MDS y la eficacia.....                  | 119 |
|   | 9.1.2   | Evaluación de transfusiones.....  | 119 |
|   | 9.1.2.1 | Diario de transfusiones.....  | 120 |
|   | 9.1.3   | Ferritina sérica.....   | 120 |
|   | 9.1.4   | Resultados reportados por el paciente.....  | 121 |
|   | 9.1.4.1 | FACT-An.....  | 121 |
|   | 9.1.4.2 | Elementos de PGI-S.....   | 121 |
|   | 9.1.4.3 | EQ-5D-5L.....   | 121 |
|   | 9.2     | Eventos adversos.....   | 122 |
|   | 9.2.1   | Periodo de tiempo y frecuencia para la recolección de información sobre AE y SAE..... | 122 |
|   | 9.2.2   | Método de detección de AE y SAE.....  | 122 |
|   | 9.2.3   | Seguimiento de AE y SAE.....  | 123 |
|   | 9.2.4   | Requisito de reporte regulatorio para SAE.....  | 123 |
|   | 9.2.5   | Embarazo.....   | 123 |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



CMS

## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| PORTADA .....  | 1  |
| ANTECEDENTES DEL DOCUMENTO .....   | 3  |
| JUSTIFICACIÓN GENERAL DE LA ENMIENDA 01 AL PROTOCOLO: .....  | 4  |
| RESUMEN DE CAMBIOS DE LA ENMIENDA 01 AL PROTOCOLO .....  | 6  |
| TABLA DE CONTENIDO .....   | 19 |
| 1 RESUMEN DEL PROTOCOLO .....  | 23 |
| 2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....  | 35 |
| 3 INTRODUCCIÓN .....   | 50 |
| 3.1 <i>Fundamentos del estudio</i> .....   | 50 |
| 3.2 <i>Antecedentes</i> .....  | 52 |
| 3.2.1 Síndromes mielodisplásicos (MDS) .....   | 52 |
| 3.2.2 Opciones de tratamiento actuales para el MDS de menor riesgo .....                                   | 52 |
| 3.2.2.1 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) .....   | 53 |
| 3.2.2.2 Transfusiones de glóbulos rojos .....  | 54 |
| 3.2.2.3 Lenalidomida .....   | 55 |
| 3.2.2.4 Agentes hipometilantes .....   | 55 |
| 3.2.2.5 Terapia de quelación de hierro .....   | 56 |
| 3.2.3 Antecedentes sobre luspatercept .....  | 57 |
| 3.2.3.1 Mecanismo de acción .....  | 57 |
| 3.2.3.2 Resumen de la experiencia clínica .....  | 58 |
| 3.3 <i>Evaluación de riesgo/beneficio</i> .....  | 59 |
| 3.3.1 Evaluación de riesgo .....   | 60 |
| 3.3.2 Evaluación de beneficios .....   | 63 |
| 3.3.3 Conclusión general sobre riesgos y beneficios .....  | 65 |
| 4 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN .....  | 67 |
| 5 DISEÑO DEL ESTUDIO .....   | 71 |
| 5.1 <i>Diseño general</i> .....  | 71 |
| 5.1.1 Periodo de Selección .....   | 74 |
| 5.1.2 Aleatorización .....   | 74 |
| 5.1.3 Periodo de Tratamiento .....   | 75 |
| 5.1.4 Fase de Extensión .....  | 77 |
| 5.1.4.1 Visitas no programadas .....   | 77 |
| 5.1.5 Final del tratamiento .....  | 77 |
| 5.1.6 Periodo de Seguimiento Postratamiento (PTFP) .....   | 78 |
| 5.1.6.1 Seguimiento de seguridad (seguimiento de 42 días) .....  | 78 |
| 5.1.6.2 Seguimiento a largo plazo .....  | 78 |
| 5.1.7 Comité de Monitoreo de Datos (DMC) y demás comités .....   | 79 |
| 5.2 <i>Número de participantes</i> .....   | 80 |
| 5.3 <i>Definición de Final del Estudio</i> .....   | 80 |
| 5.4 <i>Justificación científica del diseño del estudio</i> .....   | 81 |
| 5.4.1 Justificación del diseño abierto .....   | 81 |
| 5.4.2 Justificación del Periodo de Tratamiento .....   | 81 |
| 5.4.3 Justificación de la población de pacientes .....   | 82 |
| 5.4.4 Justificación del criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave ..... | 82 |
| 5.4.5 Criterios de respuesta eritroide según el IWG 2018 .....   | 83 |
| 5.4.6 Justificación de la evaluación continua .....  | 83 |
| 5.4.7 Justificación de la epoetina alfa como elección del comparador .....                                 | 84 |
| 5.4.8 Aporte de los participantes al diseño del estudio .....  | 85 |
| 5.5 <i>Justificación de la dosis</i> .....   | 86 |
| 5.6 <i>Justificación de la investigación de biomarcadores exploratorios</i> .....                          | 86 |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*A*

*mmmm*

*CMS*

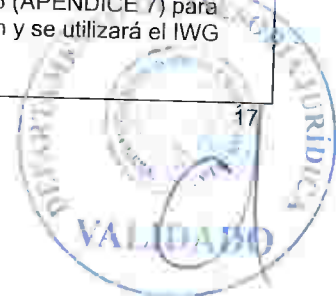
|  |   |  |
|--|---|--|
|  | 2006 Se actualizó el título para incluir el año de los criterios  | 2018 (Apéndice 15) para evaluar la respuesta.  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 11: ELEMENTOS DE PGI-S<br/>Ahora se incluyen las evaluaciones de los siguientes síntomas en este apéndice: fatiga, dificultad para respirar, debilidad y mareos.</li> </ul> | Se agregó para cumplir con las sugerencias regulatorias para garantizar una población del estudio suficientemente sintomática que justifique el tratamiento.   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 13: REQUISITOS ESPECÍFICOS DE DETERMINADOS PAÍSES<br/>Se añadió una fila para las regulaciones del Área Económica Europea/Unión Europea (EEA/EU)</li> </ul>                 | Se agregó para cumplir con los requisitos asociados con EU-CTR.  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 14: ESTUDIOS CLÍNICOS DESCENTRALIZADOS (DCT)</li> </ul>   | Este apéndice se agregó para describir las capacidades del DCT.  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 15: PROPUESTAS DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA DEL IWG MODIFICADOS EN PACIENTES CON MDS INCLUIDOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS 2018. Apéndice nuevo</li> </ul>       | El apéndice se agregó como Criterios de respuesta hematológica del IWG 2018 que se utilizarán para evaluar la respuesta y los criterios IWG 2006 (APÉNDICE 7) se utilizarán para evaluar la progresión). |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>En todo el protocolo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios menores en la redacción, la gramática o el formato que no afectan el contenido</li> </ul>  | Simplificación o aclaración del texto.   |

*A*

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



|   |  |  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.5: Supervivencia libre de transfusiones</li> <li>Sección 10.4.3.6: Duración de la mHI-E</li> <li>Sección 10.4.3.7: Tiempo hasta la mHI-E</li> <li>Sección 10.4.3.8: RBC-TI <math>\geq</math> 24 semanas</li> <li>Sección 10.2.3.8: Número de visita/unidades de transfusión</li> <li>Sección 10.4.3.9: Número de visita/unidades de transfusión</li> <li>Sección 10.4.3.10: Respuesta de neutrófilos</li> <li>Sección 10.4.3.11: Respuesta plaquetaria</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>En cada sección, se ajustaron los criterios de valoración secundarios para incorporar el cambio de la duración del periodo de tratamiento del estudio a un estándar de 96 semanas.</li> </ul> | <p>Coincidir con el cambio a los criterios de valoración.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.11: Respuesta plaquetaria</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se modificó la definición de respuesta plaquetaria a un aumento superior o igual que <math>30 \times 10^9</math> L en comparación con el valor basal.</li> </ul>                              | <p>Aclaración para que coincida con la respuesta HI-E</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.4.2: Biomarcadores (excepto para China)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó el texto para incluir detalles adicionales sobre los parámetros exploratorios para las estadísticas descriptivas.</li> </ul>   | <p>Agregado para mayor claridad.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.4.3: Utilización de recursos de salud</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se modificó el texto en esta sección para que coincida con el texto estándar para HCRU.</li> </ul>  | <p>Se modificó para que fuera consistente con los estándares de toda la compañía para HCRU.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 11: Referencias</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizaron las referencias para reflejar los cambios en la Sección 3.2.2.1, Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs).</li> </ul>  | <p>Se agregó para respaldar el uso de ESA.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 12: Apéndices</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 2 CONSIDERACIONES QUE RIGEN EL ESTUDIO Se agregaron aclaraciones sobre las restricciones locales sobre los representantes legalmente aceptables (LAR).</li> </ul>                    | <p>Se agregó para cumplir con los requisitos asociados con las Regulaciones de Estudios Clínicos de la Unión Europea (EU-CTR).</p>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apéndice 7 CRITERIOS DE RESPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS</li> </ul>   | <p>Se actualizó el título para reflejar el año de los criterios del IWG. En este estudio, se utilizará el IWG 2006 (APÉNDICE 7) para evaluar la progresión y se utilizará el IWG</p> |



*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

|  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.1: Consideraciones generales</li> <li>Sección 10.5: Análisis provisional</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede realizar un análisis provisional para evaluar la superioridad de luspatercept en el 75% de la información para el criterio de valoración primario cuando aproximadamente 270 participantes, 135 en cada brazo de tratamiento, hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan interrumpido el tratamiento antes de 96 semanas.</li> </ul>   | <p>El análisis provisional se agregó para ayudar a determinar desde el inicio del estudio, si los brazos de tratamiento son significativamente diferentes. El análisis provisional de superioridad se realizará si la tasa de conversión a TD global en el 75% de la información es mayor a 40%.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.2: Criterio de valoración primario</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó la sección para reflejar el cambio al único criterio de valoración primario: la conversión a TD se define como la proporción de participantes que se vuelven TD en la Semana 96, donde TD se define como <math>\geq 3</math> unidades transfundidas durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas (es decir, un intervalo de 16 semanas "móvil") en las Semanas 1 a la 96.</li> </ul> | <p>Se actualizó para reflejar los nuevos criterios de valoración del estudio. El estudio se simplificó a un solo criterio de valoración primario con un criterio de valoración secundario clave en lugar de criterios de valoración coprimarios para que coincida con las sugerencias regulatorias con respecto al beneficio clínico relacionado con los criterios de valoración.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.1: Mejora hematológica modificada – respuesta eritroide (mHI-E) (Criterio de valoración secundario clave)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se modificó para aclarar: La respuesta HI-E modificada se define como logro de un aumento desde la condición basal de <math>\geq 1.5</math> g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas en un lapso de 48 semanas.</li> </ul>  | <p>El estudio se simplificó a un solo criterio de valoración primario con un criterio de valoración secundario en lugar de los criterios de valoración coprimarios para coincidir con las sugerencias regulatorias con respecto al beneficio clínico relacionado con los criterios de valoración.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.2: Respuesta eritroide</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cuatro criterios de valoración secundarios de eficacia que se describen en esta sección evaluarán la respuesta eritroide.</li> </ul>  | <p>Coincidir con el cambio a los criterios de valoración.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.3: Tasa de conversión a dependencia de transfusiones (Semana 1-48)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se especificó el periodo de tiempo de la tasa de conversión a TD.</li> </ul>  | <p>Se aclaró el periodo de evaluación de la conversión a dependencia de transfusiones.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.4.3.4: Tiempo hasta la conversión de dependencia de transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó una nueva sección para describir el tiempo hasta la conversión a dependencia de transfusiones</li> </ul>  | <p>Aclarar la definición del criterio de valoración</p>   |

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|  |   |   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.1: Consentimiento informado/ Consentimiento electrónico</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios menores en el texto y especificaciones adicionales en el consentimiento para las evaluaciones opcionales.</li> </ul>   | Aclaración para los sitios del estudio.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.3: Signos vitales</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó la especificidad a las mediciones de presión arterial que ameritan que se repita la prueba</li> </ul>  | Aclaración para los sitios del estudio.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.9: Hematología</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se modificó para incluir una mayor especificidad a los parámetros hematológicos.</li> </ul>  | Aclaración para incluir las especificaciones de las pruebas hematológicas a lo largo del estudio, incluyendo frecuencia y requisitos del laboratorio local o central. |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.10: Química sérica</li> <li>Sección 9.4.11: Nivel de EPO en suero</li> <li>Sección 9.4.13: Análisis de orina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó la sección para reflejar el cambio al periodo de tratamiento de 96 semanas y, según corresponda, la fase de extensión.</li> </ul>                         | Se actualizó para reflejar el cambio en el diseño del estudio.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.14: Prueba de embarazo y asesoramiento</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó esta especificación para prueba de embarazo durante el Periodo de Tratamiento, Fase de Extensión y la PTFP.</li> </ul>                                       | Aclaración de la prueba de embarazo durante la inclusión al estudio después de EOT.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.4.17.1: Hemoglobina basal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó un nuevo subtítulo y se actualizó el texto de la sección para mayor claridad.</li> </ul>   | Solo para aclaración.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.5: Farmacocinética</li> <li>Sección 9.6: Evaluaciones de inmunogenicidad</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ajustó para que coincida con el cambio en la duración del tratamiento a 96 semanas.</li> </ul>  | Coincidir con la nueva duración del estudio.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.10: Economía de la salud o utilización de recursos médicos y economía de la salud</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó el título y el texto de la sección para reflejar el texto estándar de los datos de utilización de recursos de atención de salud (HCRU)</li> </ul>         | Coincidir con la nueva duración del estudio.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.1: Hipótesis estadísticas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó para que coincida con el cambio al único objetivo primario de conversión a TD en las Semanas 1-96.</li> </ul>   | Coincidir con los nuevos criterios de valoración del estudio.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 10.2: Determinación del tamaño de la muestra</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó para que coincida con el cambio al único objetivo primario de conversión a TD en las semanas 1-96 y con el aumento en el tamaño de la muestra.</li> </ul> | Se actualizó para reflejar el nuevo tamaño de la muestra.   |

A

mmmm

mm





|  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.7.1.1: Otras restricciones y precauciones</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó una nueva sección; el texto indica que los participantes en este estudio no pueden ser incluidos en otro estudio clínico al mismo tiempo.</li> </ul>   | <p>Cambios menores en el texto para mayor claridad.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.7.2.2: Transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar que se permite el tratamiento concurrente para la anemia con transfusiones de sangre, a consideración del investigador.</li> </ul>  | <p>Cambios menores en el texto para mayor claridad.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.8: Acceso continuo a la intervención del estudio después del final del estudio</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esta sección se ajustó para reflejar la incorporación de la fase de extensión y para aclarar la posible consecuencia si la epoetina alfa se vuelve un tratamiento aprobado para MDS.</li> </ul>  | <p>Se actualizó para reflejar el cambio en el diseño del estudio y abordar el acceso continuo al fármaco del estudio conforme a los cambios regulatorios en el tratamiento para MDS:</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 8.1.2: Seguimiento posterior a la intervención del estudio</li> <li>Sección 8.1.2.1: Seguimiento de seguridad (seguimiento de 42 días)</li> <li>Sección 8.1.2.2: Seguimiento a largo plazo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se eliminó texto y las secciones se movieron a la Sección 5, Diseño del estudio.</li> </ul>  | <p>La adición permite a los participantes tener acceso continuo al estudio en el periodo postratamiento.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.1.1: Procedimiento de evaluación de la enfermedad MDS y la eficacia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esta sección se actualizó para reflejar el cambio al objetivo primario y la duración establecida del periodo de tratamiento del estudio en 96 semanas.</li> <li>Se agregó texto para especificar que los participantes con respuesta disociada o parcial pueden continuar con el tratamiento siempre que exista un beneficio clínico potencial según el criterio del investigador tratante.</li> </ul> | <p>La actualización del texto se debió a la modificación de los criterios de valoración del estudio.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.1.2: Evaluación de transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se requieren documentos fuente de las instituciones donde se realizan transfusiones a los participantes del estudio.</li> </ul>  | <p>Cambios menores en el texto para mayor claridad.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 9.1.2.1: Diario de transfusiones</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadió una nueva sección para dar detalles del diario de transfusiones del paciente utilizado en este estudio.</li> </ul>   | <p>Aclarar el uso de un diario de transfusiones del paciente.</p>  |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



|   |   |  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 6.4.1: Reevaluación durante el periodo de selección o introductorio</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>La reevaluación reemplaza la reinscripción. Se agregó texto para especificar que, si se reinscribe a un paciente, debe volver a dar su consentimiento y recibirá un nuevo número de identificación del participante.</li> </ul>  | Se modificó la oración para aclarar la reevaluación  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7: Intervenciones del estudio y terapia concomitante</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar que, en este estudio, luspatercept y epoetina alfa se consideran Productos [Medicinales] en Investigación (IP/IMP)</li> </ul>   | Se modificó la oración para aclarar que la terapia con IP incluye tanto luspatercept como epoetina alfa. |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 7.1-1: Intervenciones del estudio administradas</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ahora se agregan PROCRT y BINOCRT a la tabla</li> </ul>  | Se actualizó para reflejar el cambio en el brazo del comparador.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.1.3: Cronograma y administración de luspatercept</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó el texto para reflejar los cambios en las evaluaciones del estudio.</li> </ul>  | Coincidir con las evaluaciones del estudio actualizadas.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.1.4.1: Administración de la dosis de epoetina alfa en casa</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadió una nueva sección para especificar en detalle la autoadministración del fármaco en estudio por parte del paciente o por una enfermera que va a domicilio.</li> </ul>   | Se agregó texto para aclarar la administración en casa de epoetina alfa.                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.1.5: Administración de la dosis de epoetina alfa en casa</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó esta sección para especificar esta parte en los procedimientos del estudio</li> </ul>  | Aclaración.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.2: Asignación de la intervención del estudio</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar el uso en el estudio de un sistema de tecnología de respuesta interactiva (IRT) para la aleatorización, la asignación de los números de participante y el grupo de tratamiento del estudio, así como para gestionar el suministro del fármaco.</li> </ul> | Aclarar el proceso y estratificación en el IRT.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.7.1: Tratamientos prohibidos y/o restringidos</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar que todos los procedimientos médicos previos y concomitantes desde 8 semanas antes de la aleatorización hasta 42 días después de la última dosis del IP se registrarán en la eCRF apropiada.</li> </ul>   | Cambios menores en el texto para mayor claridad.   |

*A*

*llullull*

*2022*



|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>c) se modificaron las especificaciones de elegibilidad de 1-2 transfusiones de glóbulos rojos (RBC).</p> <p>d) Se incorporan los cambios de la elegibilidad de la Hb promedio de &lt; 10 g/dL a &lt; 9.5 g/dL.</p> <p>e) se eliminó la evaluación del investigador de la anemia y se agregaron las especificaciones de anemia para la elegibilidad obtenida de las preguntas del cuestionario de impresión global de la gravedad por parte del paciente (PGI-S).</p> <p>g) Sin tratamiento previo con agente estimulante de eritropoyesis. Ahora el tratamiento previo con biosimilares de epoetina alfa o darbepoetina alfa se especifican como no aceptables para ingresar en el estudio.</p>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 6.2: Criterios de exclusión</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Condiciones médicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>f) la definición de hipertensión no controlada ahora cambió de presión sistólica <math>\geq 150</math> mmHg y/o diastólica 100 mmHg a presión sistólica <math>\geq 140</math> mmHg y/o diastólica 90 mmHg</li> </ul> </li> <li>3) Terapia concomitante previa             <ul style="list-style-type: none"> <li>a), i) Se especificó que no se debe haber recibido tratamiento previo con epoetina alfa (o biosimilares de epoetina) ni con darbepoetina alfa para ingresar en el estudio.</li> </ul> </li> <li>4) Hallazgos en las pruebas físicas y de laboratorio             <ul style="list-style-type: none"> <li>a), i) y ii) Ahora se especifican los recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) y de plaquetas</li> </ul> </li> </ul> | <p>Los límites de la hipertensión ahora cumplen con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5. Las modificaciones adicionales a los criterios de inclusión aclaran el uso previo de ESA según las sugerencias de la FDA.</p> |

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



|   |  |   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 7.4.1: Ajuste y modificación de la dosis de luspatercept</li> <li>Sección 7.4.2: Ajuste y modificación de la dosis de epoetina alfa</li> <li>Tabla 7.4.2-2: Modificación de la dosis de epoetina alfa</li> </ul>                                   | <p>cambio de los criterios de elegibilidad del umbral de hemoglobina de &lt; 10.0 g/dL a &lt; 9.5 g/dL.</p>  | <p>Federal de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) para permitir la mejora de los criterios de valoración de respuesta hematológica dada la reducción del límite superior del umbral de Hb de 12 g/dL a 11.5 g/dL.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.3: Justificación de la población de pacientes</li> <li>Sección 9.1.4.2: Elementos de PGI-S</li> <li>Sección 10.4.4.1: Gravedad de los síntomas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ahora se medirán los siguientes síntomas por PGI-S: fatiga, dificultad para respirar, debilidad y mareos (Apéndice 11), y ahora se utilizarán como parte de los criterios de inclusión tal como se describe en la Sección 6.1.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó para cumplir con las sugerencias regulatorias para garantizar una población del estudio suficientemente sintomática que justifique el tratamiento.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.4: Justificación del criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conforme a la Enmienda 01 al Protocolo, habrá un criterio de valoración primario: Proporción de participantes que se volvieron dependientes de transfusiones (TD) durante las Semanas 1-96.</li> <li>El anterior criterio de valoración coprimario "Mejora hematológica modificada-respuesta eritroide (mHI-E)" ahora es el criterio de valoración secundario clave.</li> </ul> | <p>El estudio se simplificó a un solo criterio de valoración primario con un criterio de valoración secundario clave en lugar de los criterios de valoración coprimarios para optimizar la potencia estadística.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.7: Justificación de la epoetina alfa como elección del comparador</li> <li>Sección 7.1.2: Epoetina alfa</li> <li>Sección 7.1.4: Administración y cronograma de epoetina alfa</li> <li>Sección 7.5.1: Procedimientos de contabilidad</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>La sección se modificó para agregar más detalles sobre la elección del comparador del estudio incluidos los biosimilares de epoetina alfa.</li> </ul>   | <p>La formulación de EPREX no estaba disponible.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 6.1: Criterios de inclusión</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Firma del consentimiento informado a): Referencia al nuevo Apéndice 13, el cual especifica el país y los requisitos regionales para el representante legalmente aceptable del participante.</li> <li>2) Tipo de participante y características de la enfermedad del objetivo</li> </ul>  | <p>Los criterios de inclusión se modificaron para su cumplimiento con los lineamientos regulatorios requeridos para el consentimiento informado y para que coincidan con el cambio en la elegibilidad del estudio. Se incorporaron cambios adicionales conforme a las sugerencias de la Dirección Federal de Fármacos y Alimento de los EE.UU. (FDA).</p> |



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

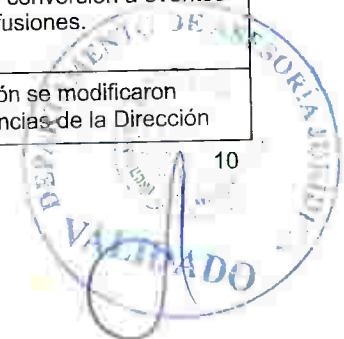
|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>según el estado de los RS si se justifica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El texto sobre la duración del estudio se movió a la sección del diseño del estudio.</li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.3: Periodo de tratamiento</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Los detalles de la dosificación se eliminaron de esta sección.</li> <li>Aclaración de las actividades del estudio que pueden realizarse en casa.</li> <li>Aclaración de la enfermedad MSD y evaluaciones de eficacia.</li> </ul>   | <p>Coincidir con los elementos del DCT actualizados que se adoptaron en el estudio.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.4: Fase de extensión</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó una nueva sección para describir la continuación del tratamiento para aquellos que siguen obteniendo un beneficio clínico a las 96 semanas.</li> </ul>   | <p>Coincidir con los cambios en el diseño del estudio.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.6: Periodo de seguimiento postratamiento (PTFP)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esta sección se modificó para mejorar la claridad. Se agregaron dos subsecciones:                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.6.1: Seguimiento de seguridad (seguimiento de 42 días)</li> <li>Sección 5.1.6.2: Seguimiento a largo plazo</li> </ol> </li> </ul> | <p>Se modificó para que coincida con la nueva sección Fase de Extensión.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.2: Número de participantes</li> <li>Sección 5.3: Definición de final del estudio</li> <li>Sección 6: Población del estudio</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se especificó el aumento del número de participantes del estudio.</li> </ul>   | <p>El aumento del número de participantes del estudio se debió a la modificación de los criterios de valoración estadísticos.</p>                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.1: Justificación del diseño abierto</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó para incluir texto sobre el cambio del brazo con comparador para incluir ahora el biosimilar de epoetina alfa (BINOCRIT).</li> </ul>  | <p>El uso de la formulación de EPREX no estaba disponible para este estudio.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.2: Justificación del periodo de tratamiento</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó para abordar el cambio del periodo de tratamiento a un tiempo establecido de 96 semanas.</li> </ul>   | <p>El cambio a un periodo de tratamiento establecido de 96 semanas permitirá una proporción más alta de conversión a eventos dependientes de transfusiones.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.4.3: Justificación de la población de pacientes</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó/actualizó el texto para abordar el</li> </ul>  | <p>Los criterios de inclusión se modificaron conforme a las sugerencias de la Dirección</p>   |

A

*[Handwritten signature]*

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

*[Handwritten signature]*



CRAS

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | <p>48 semanas y 96 semanas en ausencia de transfusiones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Logro de un aumento de los valores de Hb promedio desde el inicio de <math>\geq 1.5</math> g/dL en un intervalo continuo de 16 semanas dentro del periodo de tratamiento de 96 semanas en ausencia de transfusiones.</li> <li>Tiempo hasta la dependencia de transfusiones (TD) (IWG 2018 definido como <math>\geq 3</math> unidades/16 semanas) durante un intervalo continuo de 16 semanas hasta el final del estudio (EOS).</li> </ul> |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1: Diseño del estudio</li> <li>Figura 5.1-1: Esquema del diseño del estudio</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar aún más la duración del estudio para los participantes.<br/>La Fase de Extensión se especificó como parte del diseño del estudio.<br/>Se actualizó el esquema del estudio para reflejar los cambios de la Enmienda 01 al Protocolo.</li> </ul>  | <p>Se modificó para coincidir con las recomendaciones de la FDA sobre la elegibilidad de los participantes. Coincide con los cambios al periodo de tratamiento y los criterios de valoración.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.1: Periodo de selección</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se agregó texto para especificar claramente las evaluaciones de la selección</li> </ul>  | <p>Coincidir con los requisitos actualizados de la selección. Se instituyó un límite de RS para optimizar la diversidad de la población del estudio para el criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 5.1.2: Aleatorización</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se especificó que los resultados de laboratorio para RS, sEPO y puntuación IPSS-R serán recopilados en la IRT y se necesitará antes de la aleatorización.</li> <li>Se aplicará un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos.</li> <li>El patrocinador monitoreará y evaluará las tasas de inclusión en el estudio y los datos emergentes de otros estudios clínicos y ajustará el umbral de inclusión</li> </ul>   | <p>Coincidir con el texto agregado en la IRT y la estratificación.</p>  |

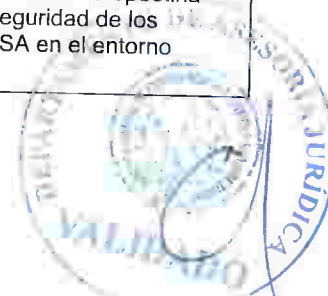


|   |  |   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 3.2.2.2: Transfusiones de glóbulos rojos</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>El término "anemia progresiva" reemplaza la definición cuantitativa de anemia.</li> </ul>   | <p>Aclaración.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 3.3.1: Evaluación de riesgos</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadió texto para especificar los riesgos hematológicos y de presión arterial conocidos asociados con el tratamiento de luspatercept</li> </ul>  | <p>Se modificó para que coincida con los lineamientos para el monitoreo de la seguridad actualizados.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 3.3.1-1: Evaluación de riesgos</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se actualizó el título de la tabla para reflejar la adición de la información de los comparadores (PROCRIT® Y BINOCRIT®). Masas extramedulares: Se agregaron detalles a la fundamentación de los riesgos</li> <li>Inyección del fármaco en estudio: Se modificó el texto de la fundamentación de los riesgos.</li> </ul>  | <p>Se modificó para que coincida con los lineamientos para el monitoreo de la seguridad actualizados y los lineamientos sobre COVID del patrocinador. Se agregó información sobre los comparadores para mayor claridad.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 3.3.2: Evaluación de los beneficios</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados de los estudios clínicos que respaldan el estudio y sus objetivos se sintetizaron y se incluyeron en esta sección.</li> </ul>  | <p>Los datos adicionales del estudio clínico ahora se incluyen en esta sección para presentar un resumen detallado de los resultados de los estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3 con luspatercept.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio</li> <li>Sección 5.4.4: Justificación del criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se cambió el criterio de valoración coprimario "Tiempo hasta la dependencia a la transfusión" por el criterio de valoración primario "Proporción de participantes que se volvieron dependientes de la transfusión (TD)". El criterio "Mejora hematológica modificada-respuesta eritroide (mHI-E)" cambió de criterio de valoración coprimario a criterio de valoración secundario.</li> <li>Se agregaron criterios de valoración secundarios:</li> <li>Logro de un aumento de los valores de Hb promedio desde el inicio de <math>\geq 1.0</math> g/dL en un intervalo continuo de 24 semanas dentro del periodo de tratamiento de</li> </ul> | <p>El estudio se simplificó a un solo criterio de valoración primario con un criterio de valoración secundario clave en lugar de los criterios de valoración coprimarios para ajustarse a las recomendaciones regulatorias con respecto al beneficio clínico relacionado con el criterio de valoración.</p> <p>Se agregaron criterios de valoración secundarios para comparar aún más la respuesta eritroide con luspatercept frente a epoetina alfa en participantes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo sin dependencia a la transfusión (NTD MDS) durante el periodo de 49 a 96 semanas.</p> |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>asesoramiento (solo WOCBP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluaciones de Eficacia BMA (opcional) y PB para pruebas citomorfológicas y citogenéticas (incluyendo estado de RS, Hematología, EPO en suero, Resultados de salud</li> <li>Se actualizaron los encabezados de las columnas de las tablas y las notas a pie de página.</li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 2-3: Descripción de los procedimientos de seguimiento posterior al tratamiento (CA056025)</li> </ul>  | <p>Se añadieron aclaraciones o notas simplificadas para las siguientes evaluaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recolección y evaluación de datos de las transfusiones, notas simplificadas</li> <li>Utilización de recursos para el cuidado de la salud</li> <li>Evaluaciones de SAE</li> <li>Hematología, EPO en suero, Química sérica</li> <li>Se actualizaron las notas al pie</li> </ul>                          | Se modificó para mayor claridad   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 2-4: Cronograma de muestreo de farmacocinética e inmunogenicidad para el brazo de luspatercept</li> <li>Tabla 2-5: Cronograma de muestreo de biomarcadores para todos los participantes (excepto para China)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadieron las evaluaciones de la Semana 73 (Día 1) y la Semana 96 (Día 1).</li> <li>Se agregó una nota a la Tabla 2-4:<br/>El cronograma de muestreo de farmacocinética e inmunogenicidad para el brazo de luspatercept que indica que el muestreo de PK y ADA no excederá los 2 años desde el Día 1 del período de tratamiento, a menos que lo justifiquen razones de seguridad.</li> </ul> | <p>Las evaluaciones se ajustan al cambio a un periodo de tratamiento establecido de 96 semanas.</p> <p>Nota añadida para aclaración.</p>                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 3.1: Fundamentación del Estudio</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se eliminó el estándar cuantitativo para la anemia crónica</li> </ul>   | El cambio refleja la modificación en la elegibilidad del estudio.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sección 3.2.2.1: Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadió la información reciente sobre el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA)</li> </ul>   | Se agregó texto para abordar el estado regulatorio de los biosimilares de epoetina alfa y la efectividad y seguridad de los agentes biosimilares ESA en el entorno clínico. |



*Handwritten signature and initials in blue ink.*



| RESUMEN DE CAMBIOS DE LA ENMIENDA 01 AL PROTOCOLO   |   |  |
|---|---|--|
| Número de Sección y Título  | Descripción del Cambio  | Fundamento Breve   |
| <p>Nota: Los cambios enumerados en la siguiente tabla se han incorporado al resumen del protocolo según corresponda; los cambios en el resumen del protocolo no se detallan por separado en esta tabla.</p>   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 2-1: Descripción de los procedimientos de selección (CA056025)</li> <li>Tabla 2-2: Descripción de los procedimientos durante el tratamiento (CA056025)</li> <li>Tabla 2-5: Cronograma de muestreo de biomarcadores para todos los participantes (excepto para China)</li> <li>Tabla 3.3.1-1: Evaluación de riesgos de luspatercept</li> <li>Tabla 4-1: Objetivos, criterios de valoración y estimaciones del estudio</li> <li>Sección 5.6: Justificación de la investigación de biomarcadores exploratorios</li> <li>Tabla 9.4.15-1: Evaluaciones de laboratorio clínico</li> <li>Sección 9.4.4.2: SARS-CoV-2</li> <li>Sección 9.7.2: Otros Biomarcadores</li> </ul> | <p>Ya no se requiere la serología de SARS CoV-2 en la selección; las secciones y la evaluación relacionada con SARS-CoV-2 durante el estudio se han eliminado o modificado.</p>   | <p>Refleja las directrices actualizadas del patrocinador para la selección y las pruebas de COVID.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 2-1: Descripción de los procedimientos de selección (CA056025)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadieron aclaraciones o notas simplificadas para las evaluaciones de selección</li> </ul>  | <p>Las notas y las notas al pie de las tablas se han modificado o simplificado para una comprensión más clara.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabla 2-2: Descripción de los procedimientos durante el tratamiento (CA056025)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añadieron las evaluaciones de la Semana 96 (nueva columna)</li> <li>Se añadieron las evaluaciones de la Fase de Extensión (nueva columna)</li> <li>Se aclararon las notas de las siguientes evaluaciones:</li> <li>Evaluaciones de Seguridad</li> <li>Signos vitales y peso;</li> <li>Química sérica, Análisis de orina, Pruebas de embarazo y</li> </ul> | <p>Se agregaron las evaluaciones de seguridad y eficacia que se realizarán en el periodo de tratamiento actualizado de 96 semanas.</p> <p>Se añadió al diseño del estudio una Fase de Extensión para los participantes que seguían obteniendo un beneficio clínico después de la Semana 96 para aclarar que los participantes que mostraban beneficio clínico podían seguir recibiendo el producto en investigación.</p> |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



CMS

participantes, 135 en cada brazo de tratamiento, hayan concluido 96 semanas de tratamiento o hayan interrumpido el tratamiento antes de 96 semanas. El análisis provisional se agregó para ayudar a determinar desde el principio del estudio si es poco probable que éste alcance el criterio de valoración primario y si los brazos de tratamiento son significativamente diferentes. El análisis provisional de superioridad se realizará si la tasa global de conversión a la dependencia a la transfusión (TD) en el 75% de la información es superior a 40%.

Los cambios de la Enmienda 01 al Protocolo aplican a todos los participantes.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*A*

*mmmm*

*SWC*

## JUSTIFICACIÓN GENERAL DE LA ENMIENDA 01 AL PROTOCOLO:

La Enmienda 01 al Protocolo al Estudio CA056025 incorpora los siguientes cambios principales:

- El tamaño de la muestra se incrementó de 330 a 360 participantes para mantener la potencia estadística después de la modificación de los criterios de valoración primario y secundarios clave.
- La inclusión se limitará de acuerdo con el estado de los sideroblastos en anillo (RS). Se aplicará un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos a través de una Tecnología de Respuesta Interactiva (IRT) para optimizar la diversidad de la población del estudio para el criterio de valoración primario y el criterio de valoración secundario clave.
- El único criterio de valoración primario del estudio ahora es la "Proporción de participantes que se volvieron dependientes de transfusiones (TD) durante las Semanas 1-96," que es una modificación del criterio de valoración coprimario anterior "Tiempo hasta la dependencia a la transfusión." El otro criterio de valoración coprimario anterior "Mejora Hematológica Modificada-Respuesta Eritroide (mHI-E)" ahora es el criterio de valoración secundario clave. Los criterios de valoración se modificaron para que se ajustaran mejor a las sugerencias regulatorias con respecto al beneficio clínico de los criterios de valoración.
- El periodo de tratamiento del estudio se estableció en 96 semanas, se cambió el periodo de tratamiento abierto anterior requerido por el criterio de valoración coprimario anterior del tiempo hasta la dependencia a la transfusión.
- Se agregó una Fase de Extensión después de la Semana 96 al diseño del estudio para aclarar que los participantes que mostraban beneficios clínicos pueden seguir recibiendo el producto en investigación.
- El brazo de epoetina alfa ahora usará PROCRIT y BINOCRIT® (un biosimilar de la epoetina alfa aprobado por la Unión Europea [EU]). BINOCRIT reemplaza a EPREX ya que no estaba disponible para el estudio.
- Los criterios de elegibilidad del umbral de hemoglobina (Hb) se actualizaron de <10.0 g/dL a <9.5 g/dL. La reducción permite que los sujetos con la hemoglobina más alta elegible logren definiciones de respuesta hematológica dada la reducción del límite superior del rango de Hb del objetivo.
- El límite superior del rango de Hb del objetivo para almacenar el producto en investigación de epoetina alfa ahora disminuyó de 12.0 g/dL a 11.5 g/dL para que concordara con el prospecto de luspatercept.
- Los criterios de inclusión se modificaron para su cumplimiento con las directrices regulatorias requeridas siguiendo las sugerencias de la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (FDA); se agregaron las puntuaciones de la evaluación de los elementos de la impresión global de la gravedad por parte del Paciente (PGI-S) como parte de los criterios de elegibilidad para garantizar adecuadamente una población del estudio suficientemente sintomática que justifique el tratamiento; se eliminó la evaluación del investigador de los síntomas de anemia; ahora se incluye una aclaración sobre el uso previo de agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA).
- Se puede realizar un análisis provisional para evaluar la superioridad de luspatercept en el 75% de la información del criterio de valoración primario, cuando aproximadamente 270

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



### ANTECEDENTES DEL DOCUMENTO

| Documento                | Fecha de emisión | Resumen de los cambios   |
|--------------------------|------------------|--|
| Enmienda 01 al Protocolo | 31-mar-2023      | <p>Los cambios principales de la Enmienda 01 al Protocolo son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se aumentó el tamaño de la muestra de 330 a 360 participantes.</li> <li>• La inclusión se limitará de acuerdo con el estado de los sideroblastos en anillo (RS). Se aplicará un límite de inclusión de no más del 50% de participantes con RS negativos a través de una Tecnología de Respuesta Interactiva (IRT).</li> <li>• El criterio de valoración primario único del estudio es ahora la "Proporción de participantes que se volvieron dependientes de transfusiones (TD) durante las Semanas 1-96", que es una modificación del criterio de valoración coprimario anterior "Tiempo hasta la dependencia a la transfusión". El segundo criterio de valoración coprimario "Mejora Hematológica Modificada-Respuesta Eritroide (mHI-E)" ahora es el criterio de valoración secundario clave.</li> <li>• El periodo de tratamiento del estudio se estableció en 96 semanas, se cambió el periodo de tratamiento abierto anterior basándose en el criterio de valoración del tiempo hasta la dependencia de la transfusión.</li> <li>• Ahora se agregó al diseño del estudio una Fase de Extensión para los participantes que continúan obteniendo beneficios clínicos después de la Semana 96.</li> <li>• El brazo de epoetina alfa ahora usará PROCRIT y BINOCRIT® (un biosimilar de la epoetina alfa aprobado por la Unión Europea) que reemplazan al EPREX.</li> <li>• Los criterios de elegibilidad del umbral de hemoglobina (Hb) se actualizaron de <math>\leq 10.0</math> g/dL a <math>&lt; 9.5</math>g/dL.</li> <li>• El límite superior del rango de Hb antes de almacenar el producto en investigación ahora se redujo de 12.0 g/dL a 11.5 g/dL.</li> <li>• Ahora se agregaron las puntuaciones de la evaluación de los elementos de la impresión global de la gravedad por parte del paciente (PGI-S) como parte de los criterios de elegibilidad.</li> <li>• Se puede realizar un análisis provisional para evaluar la superioridad de luspatercept en el 75% de la información del criterio de valoración primario, cuando aproximadamente 270 participantes, 135 en cada brazo de tratamiento, hayan concluido 96 semanas de tratamiento o hayan interrumpido el tratamiento antes de 96 semanas.</li> </ul> |
| Protocolo original       | 16-jun-2022      | No corresponde.  |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*Handwritten signature or initials in blue ink.*

*Handwritten signature or initials in blue ink.*

## NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DE LA AGENCIA REGULATORIA

IND: 112 562

Número de Estudio EudraCT/UE: (Número de Estudio en la UE cuando el EU CTR sea aplicable):  
2022-500430-29-00

### CONFIDENCIAL

Este protocolo se le proporciona a usted como Investigador, posible Investigador o consultor para que lo revise usted, su personal y el Comité de Ética/Consejo de Revisión Institucional. La información contenida en este documento se considera confidencial y, excepto en la medida necesaria para obtener el consentimiento informado, está prohibida su divulgación a terceros, a menos que así lo requiera la ley o las regulaciones. Las personas a las que se revela la información deben ser informadas de que dicha información es confidencial y no pueden revelarla.

© 2023 Bristol-Myers Squibb Company

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

Approved v1.0 930204348 1.0



Página: 1  
Protocolo número: CA056025  
Fecha: 16-jun-2022  
Fecha de modificación: 31-mar-2023

### PROTOCOLO CLÍNICO CA056025

Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS"

**Compuesto: BMS-986346 (también conocido como: ACE-536)**

**Título abreviado:**

LUSPATERCEPT VERSUS ESA EN 1L EN PACIENTES CON MDS DE BAJO RIESGO NTD

#### Enmienda 01 al Protocolo

**Nombre e información de contacto del Monitor Médico:**

Glen Lew, MD  
Médico del Estudio Clínico – Monitor Médico  
Bristol-Myers Squibb Company  
86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901  
Teléfono: +1 212-546-4001  
Correo electrónico: Glen.Lew@bms.com

**Número de teléfono para emergencias las 24 horas:**

EE. UU.: 1-866-470-2267  
Internacional: +1-248-844-7390

**Nombre del Patrocinador y domicilio legal registrado:**

**Celgene Corporation**  
86 Morris Ave, Summit, NJ 07901  
Estados Unidos

**Celgene Europe B.V**  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht, Holanda



**Annex B:** Research Protocol. / **Anexo B:** Protocolo de Investigación./

AA

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



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

BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MÉXICO, S. DE. R.L. DE C.V.  
Carretera Tepotzotlán-La Aurora kilometro 1, s/n  
Fase II, Sección "D", Axotlán, C.P. 54719,  
Cuautitlán Izcalli, México.

233300912X3198/2024

Ciudad de México, a 22 de marzo de 2024.

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

1. Formulario de Consentimiento Informado (FCI) Principal Versión 01 para sitio 0142, fecha 01 de agosto 2023. Fecha original 06-abril-2023
2. Formulario de Consentimiento Informado (FCI) Para la Pareja Embarazada Versión 01 para México Fecha 21-Jun-2023. Fecha original 06-abril-2023

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores, en concordancia con el oficio 233300410A0229/2024:

1. Protocolo Clínico CA056025, Enmienda 01 al Protocolo de fecha 31-mar-2023, en español e inglés
2. Manual del Investigador ACE-536/BMS-986346 Luspatercept, versión 15 de fecha 23-jun-2022

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

El estudio involucra toma de muestras adicionales que se almacenarán para estudios de farmacogenómica, análisis de biomarcadores opcionales y para uso en investigaciones biomédicas futuras, solo en caso del consentimiento del sujeto y apegadas a la regla

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.

Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil en que surta efectos la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

**SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.**  
**DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS**

**JOSÉ ANTONIO SULCA VERA**

\*Con fundamento en lo dispuesto por el artículo Décimo Primero del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010\*.

RDB





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

**BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MÉXICO, S. DE. R.L. DE C.V.**  
Carretera Tepotzotlán-La Aurora kilometro 1, s/n  
Fase II, Sección "D", Axotlán, C.P. 54719,  
Cuautitlán Izcalli, México.

233300912X3198/2024

Ciudad de México, a 22 de marzo de 2024.

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 233300912X3198 de fecha 31 de octubre de 2023, 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, 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 inclusión del centro para el protocolo de investigación:

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Título</b>               | "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS." |
| <b>No. de protocolo</b>     | CA056-025.  |
| <b>Patrocinador</b>         | Celgene Corporation   |
| <b>Autorización Inicial</b> | 233300410A0229/2024.  |

Centro(s) de investigación participante(s):

**1) 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, Ciudad de México.

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, Ciudad de México.

Investigador Principal: Dra. María Roberta Demichelis Gómez.

Comité de Ética en Investigación (CEI) de: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

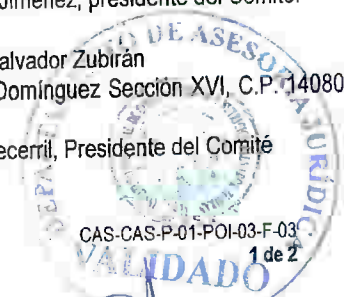
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Dictamen avalado por: Dr. Sergio Cesar Hernández Jiménez, presidente del Comité.  
Fecha: 14 de septiembre de 2023

Comité de Investigación (CI) de:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Dirección: Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Dictamen avalado por: Dr. Carlos Arturo Hinojosa Becerril, Presidente del Comité  
Fecha: 14 de septiembre de 2023



COF 109521

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

**BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L DE C.V.**  
Carretera Tepetzotlán-La Aurora Kilómetro 1 S/N, Fase II  
Sección D, Col. Axotlán, C.P. 54719, Cuautitlán Izcalli, México.

**233300410A0229/2024**

Ciudad de México, México, a 19 de febrero de 2024

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.

Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil en que surta efectos la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.  
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

**JOSÉ ANTONIO SULCA VERA**

"Con fundamento en lo dispuesto por el artículo Décimo Primero del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010".

JICH



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

**BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L DE C.V.**  
Carretera Tepetzotlán-La Aurora Kilómetro 1 S/N, Fase II  
Sección D, Col. Axotlán, C.P. 54719, Cuautitlán Izcalli, México.

233300410A0229/2024

Ciudad de México, México, a 19 de febrero de 2024

| Grupo(s) de tratamiento                                     | Forma farmacéutica y concentración   | Vía de administración | Intervalo de administración y dosis  | Duración del tratamiento |
|---|--|-----------------------|--|--------------------------|
| Luspatercept<br>BMS-986346 y/o<br>(BMS-986346 /<br>ACE-536) | Vial con 25 mg de polvo para solución para inyección.<br>Vial con 75 mg de polvo para solución para inyección.   | Subcutánea<br>(SC)    | 1.0 mg/kg, 1 dosis cada 3 semanas (Dosis máxima 1.75 mg/kg c / 3 semanas). | 96 semanas               |
| Epoetin alfa y/o<br>Binocrit                                | 1 Caja con 1 jeringa prellenada de 2000 UI/1 ml solución inyectable; 1 caja con 1 jeringa prellenada de 4000 UI/0.4 ml solución inyectable; 1 caja con 1 jeringa prellenada de 6000 UI/0.6 ml solución inyectable; 1 caja con 1 jeringa prellenada de 20 000 UI/0.5 ml solución inyectable; 1 caja con 1 jeringa prellenada de 30 000 UI/0.75 ml solución inyectable; 1 caja con 1 jeringa prellenada de 40 000 UI/1 ml solución inyectable. |                       | 450 IU/kg, 1 dosis cada semana.  |                          |

**Tamaño de muestra:** El estudio planeará reclutar al menos 360 sujetos, hombres y mujeres de  $\geq 18$  años de edad. En México se pretende reclutar aproximadamente 15 sujetos.

Pruebas o procedimientos: Biometría Hemática y Coagulación; Química Sanguínea; Pruebas de Funcionamiento Hepático; Perfil Lipídico; Perfil Tiroideo; Uroanálisis; Prueba de embarazo en suero y orina; Nivel de EPO en suero; ferritina sérica y otros marcadores relacionados con el hierro (hierro sérico total, porcentaje de saturación de hierro, capacidad de unión de hierro total, capacidad de unión de hierro insaturado); Serología: Suero para anticuerpos contra la hepatitis C, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos contra el VIH-1 y -2; Muestras de médula ósea y sangre periférica; Electrocardiograma.

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

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

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.

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

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

CAS-DEAPE-P-16-POI-01-F-02  
REV.00  
3 de 4

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

**BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L DE C.V.**  
Carretera Tepotzotlán-La Aurora Kilómetro 1 S/N, Fase II  
Sección D, Col. Axotlán, C.P. 54719, Cuautitlán Izcalli, México.

233300410A0229/2024

Ciudad de México, México, a 19 de febrero de 2024

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s), de acuerdo al dictamen del Comité Evaluador:

1. Protocolo Clínico CA056025, Enmienda 01 al Protocolo de fecha 31-mar-2023, en español.
2. Formulario De Consentimiento Informado (FCI) Principal, Versión 01 para sitio 0150, fecha 11-enero-2024. Fecha original 06-abr-2023.
3. Formulario De Consentimiento Informado (FCI) Para la Pareja Embarazada Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023. Fecha original 07-Abr-2023.
4. Manual del Investigador ACE-536/BMS-986346 Luspatercept, versión 15 de fecha 23-jun-2022, en español.

Se acusa de recibo los siguientes documentos que serán utilizados en el (los) centro(s) de investigación arriba citado(s):

1. Carta Administrativa 02 de fecha 06-jun-2023, en español.
2. Cuestionario de salud EQ-5D-5L v1.0, español.
3. FACT-An (4ª Versión) de fecha 18-jun-2012, en español (versión electrónica).
4. FACT-An (4ª Versión) de fecha 18-jun-2012, en español (versión papel).
5. B5350A-BMLV-PGIS Dizziness V0.1 Spanish México de fecha 05-Jun-2023.
6. PGIS Fatigue v0.3 Spanish México.
7. B5350A-BMLV-PGIS SoB v0.1 Spanish México 09-Jun-2023.
8. B5350A-BMLV-PGIS Weakness v0.1-Spanish México 05-Jun-2023.
9. CA056-025, ELEMENT-MDS, Diario de Transfusiones v3.0 10-may-2023.
10. Diario de EPO del participante-Binocrit v2.0 de fecha 17-may-2023.
11. Guión del video (apoyo audiovisual para paciente).
12. Tarjeta de alerta para el sujeto Versión 2.0 de fecha 13-abr-2023.

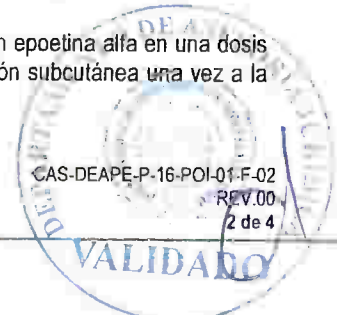
**Objetivo principal:** Comparar la proporción de participantes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de menor riesgo no dependiente de transfusiones (NTD) que se volvieron dependiente de transfusiones (TD) ( $\geq 3$  unidades/16 semanas según el IWG 2018) entre luspatercept frente a epoetina alfa.

**Diseño del estudio:** El estudio está diseñado como un estudio global multicéntrico, aleatorizado, abierto y de Fase 3 para comparar la eficacia y la seguridad de luspatercept (BMS-986346/ACE-536) frente a epoetina alfa en el tratamiento de adultos con anemia debida a MDS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R en participantes no tratados previamente con ESA que no son dependientes de transfusiones (NTD).

El estudio para cada participante incluirá un Periodo de Selección de 5 semanas (35 días), un Periodo de Tratamiento de 96 semanas, una Fase de Extensión y un Periodo de Seguimiento Postratamiento (PTFP) de aproximadamente 5 años desde la primera dosis del producto en investigación (IP) o aproximadamente 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde). La Fase de Extensión y/o el PTFP se podrán completar durante este estudio o en un estudio de extensión para el acceso continuo al IP y para evaluar la seguridad a largo plazo de los participantes.

Los participantes elegibles serán aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- Brazo Experimental: Los participantes aleatorizados al brazo experimental recibirán luspatercept (ACE-536) en una dosis inicial de 1.0 mg/kg por inyección subcutánea una vez cada 3 semanas (21 días; Q3W), (es decir, en W1D1, W4D1, W7D1, etc.).
- Brazo de Control: Los participantes aleatorizados al grupo de control recibirán epoetina alfa en una dosis inicial de 450 UI/kg (la dosis inicial máxima total es de 40 000 UI) por inyección subcutánea una vez a la semana (7 días). (es decir, en W1D1, W2D1, W3D1, etc.).



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

**BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L DE C.V.**  
Carretera Tepotzotlán-La Aurora Kilómetro 1 S/N, Fase II  
Sección D, Col. Axotlán, C.P. 54719, Cuautitlán Izcalli, México.

**233300410A0229/2024**

Ciudad de México, México, a 19 de febrero de 2024

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 233300410A0229, de fecha 08 de febrero de 2024, 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 Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS." |
| <b>No. de protocolo</b> | CA056-025   |
| <b>Patrocinador</b>     | Celgene Corporation   |

Centro(s) de investigación participante(s):

**1) Unidad Médica Onco-Hematológica**

Dirección: Calle 7 Sur No. 4515, Colonia Alpha 2, C.P. 72424, Puebla, Puebla.

Urgencias médicas: Hospital de Especialidades de Cabeza y Cuello

Dirección: Diagonal Zaragoza No. 4508, Col. Anzures, C.P. 72560, Puebla, Puebla.

Investigador principal: Dra. Xochiquetzal Jiménez López.

Comité de Ética en Investigación (CEI) de: Centro Potosino de Investigación Médica

Dirección: Vista Hermosa número 190, Col. Jardines de la Rivera, C.P. 78250, San Luis Potosí, San Luis Potosí.

Dictamen avalado por: Abraham Escobedo Moratilla, Presidente del Comité.

Fecha del dictamen: 12 de julio de 2023, 31 de enero de 2024.

Comité de Investigación (CI) de:

Centro Potosino de Investigación Médica, S.C.

Dirección: Calle Vista Hermosa No. 190, Col. Jardines de la Rivera, C.P. 78250, San Luis Potosí, San Luis Potosí.

Dictamen avalado por: Dra. Gabriela Margarita Montero Morán, Presidente del Comité.

Fecha del dictamen: 16 de agosto de 2023, 31 de enero de 2024.

CAS-DEAPE P-16-POI-01-F-02  
REV.00  
1 de 4

**Anexo A:** Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria. / **Annex A:** Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee.



CMA5 Muller

Abreviaturas: ANC, recuento absoluto de neutrófilos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCHC, concentración media de hemoglobina corpuscular; MCV, volumen corpuscular medio; RBC, glóbulo rojo; RDW: ancho de distribución de glóbulos rojos; RPI: índice de producción de reticulocitos; WBC, glóbulos blancos; WOCBP, mujeres en edad fértil.

#### 9.4.16 Muestras de médula ósea y sangre periférica

En la selección, el diagnóstico de MDS, la clasificación de la OMS (Apéndice 5) y la clasificación de riesgo IPSS (Apéndice 6) serán determinadas prospectivamente por revisión central independiente de patología y citogenética, y por los resultados del laboratorio central correspondientes. La muestra de BMA de la selección, junto con PB, debe recogerse dentro de la ventana de selección del protocolo antes de la aleatorización. Las muestras deben recolectarse, si es posible, a más tardar 14 días antes de la aleatorización planificada, a fin de permitir suficiente tiempo para la revisión central y para repetir la evaluación de la médula ósea, si es necesario.

La realización de una biopsia de médula ósea solo se requiere cuando no se puede lograr un aspirado adecuado. Las instrucciones para el envío de frotis de médula ósea, los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de las muestras se proporcionan en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

Si se vuelve a examinar a un participante (por ejemplo, debido a que se volvió a realizar la prueba en otro laboratorio), no es necesario repetir BM y PB, siempre que las muestras iniciales fueran adecuadas para la evaluación citomorfológica / citogenética por parte del laboratorio central y se hayan tomado dentro de las 8 semanas anteriores a la firma del ICF.

##### 9.4.16.1 Evaluación de citomorfología

Las muestras de aspirado de médula ósea y de sangre periférica se prepararán localmente y se enviarán al laboratorio central para su análisis, a fin de confirmar el diagnóstico de MDS y la clasificación de la OMS en condición basal (Apéndice 5) antes de la aleatorización. Si el revisor central y el patólogo local no coinciden en el diagnóstico de un participante, se puede consultar a un tercer revisor del laboratorio central para que brinde una evaluación de adjudicación. El laboratorio central también puede solicitar al centro que envíe muestras revisadas por el patólogo local para una evaluación adicional.

##### 9.4.16.2 Análisis de citogenética

El laboratorio central realizará análisis citogenéticos durante todo el estudio. El laboratorio central proporcionará análisis e informes estandarizados para todos los participantes. Las muestras de médula ósea se enviarán al laboratorio central para su procesamiento y análisis citogenético antes de la aleatorización.

Se debe hacer todo lo posible para enviar muestras de médula ósea y sangre periférica al laboratorio central para su procesamiento y análisis antes de la primera dosis del producto en investigación. En caso de que el análisis citomorfológico / citogenético falle técnicamente en el laboratorio central antes de la aleatorización, el análisis citomorfológico / citogenético local puede ser suficiente para propósitos de aleatorización, después de consultar con el Patrocinador. Esto requerirá una "relectura" central del informe local de citomorfología / citogenética, portaobjetos y/o fotografías por parte del laboratorio central antes de la aleatorización.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

Además, en caso de que se haya realizado una evaluación de médula ósea local para el diagnóstico de MDS no más de 8 semanas antes de la firma del ICF, se pueden permitir muestras/informes de médula ósea locales para una "relectura" central después de consultar con el Patrocinador y siempre que el laboratorio central pueda confirmar el diagnóstico utilizando muestras/informes locales. Se debe consultar al Patrocinador antes de aleatorizar a un participante utilizando resultados citogenéticos de un laboratorio local.

Los resultados del análisis del laboratorio central deben usarse para determinar la categoría IPSS-R basal<sup>37</sup> (Apéndice 6). En caso de que se utilicen muestras/informes de médula ósea locales históricos para la "relectura", los resultados de laboratorio locales obtenidos a partir de la misma fecha en que se tomó la muestra de médula ósea deben usarse para determinar la categoría IPSS-R basal, si es posible.

El laboratorio central también evaluará las muestras de médula ósea (si se realizan) y sangre periférica durante el Período de Tratamiento del estudio. Durante el transcurso del estudio, cada vez que se recolecte una muestra de médula ósea, se preparará un frotis de sangre periférica.

El BMA y/o la sangre recolectada en puntos temporales del estudio preespecificados también se usarán para el análisis exploratorio / de biomarcadores del laboratorio central (por ejemplo, mutaciones moleculares asociadas con el MDS [por ejemplo, SF3B1, etc.] y biomarcadores solubles).

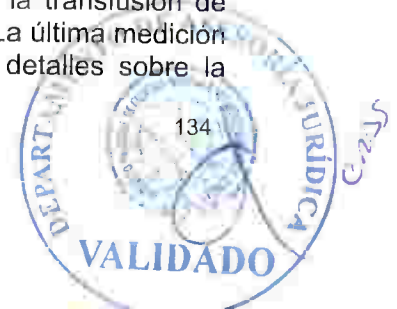
Los procedimientos de recolección, procesamiento, almacenamiento y envío de muestras se proporcionarán en el Manual del Laboratorio Central del estudio.

#### **9.4.17 Historial de transfusiones previas**

El historial de transfusiones debe estar disponible durante al menos las 24 semanas inmediatamente anteriores a la fecha de aleatorización, incluida. Los datos de transfusiones deben incluir los niveles de Hb antes de cada transfusión, el número de unidades transfundidas y/o los volúmenes transfundidos, la fecha de la transfusión, y el motivo de la transfusión, si está disponible. Para garantizar una recopilación sólida del historial de transfusiones, deben estar disponibles los registros médicos completos. Se proporcionará a los participantes un diario de transfusiones del participante para registrar las transfusiones recibidas en instituciones externas, el que será revisado por el centro e ingresado en el CRF cuando el participante lo devuelva. Ver la Sección 9.1.2.1.

##### **9.4.17.1 Hemoglobina basal**

Los centros de investigación calcularán la media de todas las mediciones de Hb disponibles a nivel central/ local/ antes de la transfusión durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización para determinar el nivel de Hb basal (con un mínimo de 2 mediciones separadas por al menos 1 semana). Durante este periodo, si solo se dispone de una medición de Hb, se debe obtener una segunda muestra hematológica por lo menos con 1 semana de diferencia para el análisis de laboratorio central/local. La muestra de Hematología de Selección se debe tomar antes de la administración de la transfusión de glóbulos rojos o  $\geq 21$  días después de la transfusión de glóbulos rojos para minimizar el riesgo de confundir el puntaje IPSS-R basal. La última medición debe realizarse dentro de los 35 días de la aleatorización. Para obtener detalles sobre la





información requerida que se debe recopilar y reportar en el eCRF para las transfusiones, Ver la Sección 9.1.2.

Transfusión de glóbulos rojos basal: En caso de que un participante requiera transfusiones de glóbulos rojos durante la Selección, los datos de las transfusiones de glóbulos rojos durante las 8 semanas inmediatamente anteriores a la aleatorización se utilizarán para determinar el requisito de transfusión de glóbulos rojos basal para un participante individual del estudio. Por lo tanto, esta información debe recopilarse durante la ventana de Selección (antes de la aleatorización; incluidas las transfusiones recibidas en instituciones fuera del centro de estudio).

## 9.5 Farmacocinética

Se recolectarán muestras de sangre para analizar la farmacocinética (PK) de todos los participantes del brazo de luspatercept. En cada punto temporal de farmacocinética, se recolectarán aproximadamente 3 ml de sangre para las evaluaciones de PK y ADA. Las muestras de suero se prepararán como se describe en el Manual de Procedimientos del estudio. Se tomarán muestras de sangre para PK en las siguientes visitas durante el estudio (véase también la Tabla 2-4).

- Semana 1 Día 1 (debe recolectarse antes de la primera dosis), Semana 2 Día 1, Semana 3 Día 1, Semana 4 Día 1, Semana 10 Día 1, Semana 16 Día 1, Semana 22 Día 1, Semana 34 Día 1, Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de 48 semanas (hasta la Semana 96), y EOT/Terminación Anticipada

El período máximo de muestreo de PK no excederá 2 años a partir del Día 1 del Período de Tratamiento, a menos que esté justificado por razones de seguridad. Se permite el muestreo de PK a criterio del investigador o del Patrocinador y debe registrarse como una visita no programada.

Si se va a recolectar una muestra de PK en un día de dosificación, la muestra de PK debe extraerse antes de la dosificación de luspatercept. Todas las muestras de PK deben recolectarse según las visitas "semanales" definidas por el protocolo, adaptándose a los retrasos de dosis. Una vez que se suspende el tratamiento de un participante, ya no se pueden tomar muestras de PK, en tanto no se recolecten ADA.

Las instrucciones detalladas para la recolección, el etiquetado, el procesamiento, el almacenamiento y el envío de muestras de sangre se proporcionarán al centro en el Manual del Laboratorio Central.

Las asignaciones de tratamiento se enviarán al laboratorio bioanalítico para minimizar el análisis y/o reanálisis innecesario de muestras de suero para PK/ADA.

Los análisis de concentración sérica de luspatercept (ACE-536/BMS-986346) se realizarán mediante métodos bioanalíticos validados.

Las muestras bioanalíticas designadas para las evaluaciones (por ejemplo, inmunogenicidad o farmacocinética) del mismo momento de recolección pueden usarse indistintamente para los análisis, si es necesario (incluido, entre otros, el caso de un volumen insuficiente para la



STW

evaluación del complemento para el seguimiento de sospechas de AE relacionados con inmunogenicidad, etc.).

Además, las muestras bioanalíticas residuales pueden archivarse por hasta 2 años después de la finalización del estudio, o el período máximo permitido por la ley aplicable, y se podrán usar para posibles bioanálisis exploratorios (incluidos, entre otros, análisis de inmunocomplejos de fármaco-ADA, análisis de metabolitos, etc.) y/o para fines de métodos adicionales (incluidos, entre otros, validación cruzada, selectividad de ADA/PK, punto de corte, etc.).

## 9.6 Evaluaciones de inmunogenicidad

Se recolectarán muestras de sangre para la evaluación de ADA contra luspatercept en el suero de los participantes del brazo de luspatercept. En cada punto de muestreo de ADA, se recolectarán aproximadamente 3 ml de sangre para las evaluaciones de PK y ADA. Las muestras de suero se prepararán como se describe en el Manual de Procedimientos del Estudio. Sin embargo, durante el primer año de tratamiento, no se necesita una extracción de sangre adicional para la prueba de ADA, ya que dicha prueba se realizará utilizando la muestra de PK obtenida en la misma visita. Se tomarán muestras de sangre para ADA en las siguientes visitas durante el estudio (véase también la Tabla 2-4).

- Semana 1, Día 1 (debe recolectarse antes de la primera dosis), Semana 4 Día 1, Semana 10 Día 1, Semana 16 Día 1, Semana 22 Día 1, Semana 34 Día 1, Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de 48 semanas cada 24 semanas a partir de la Visita de Evaluación de la Enfermedad MDS de 48 semanas (hasta la Semana 96), y EOT/Terminación Anticipada

El período máximo de monitoreo de ADA no excederá 2 años a partir del Día 1 del Período de Tratamiento, a menos que esté justificado por razones de seguridad. Se permite el muestreo de ADA a criterio del investigador o del Patrocinador, y debe registrarse como una visita no programada.

Las muestras de suero se examinarán en busca de anticuerpos que se unan a luspatercept, y se informará el título de las muestras positivas confirmadas. Los anticuerpos podrán caracterizarse y/o evaluarse adicionalmente en cuanto a su capacidad para neutralizar la actividad de luspatercept. Se pueden realizar otros análisis para caracterizar aún más los ADA. La detección y caracterización de anticuerpos contra luspatercept se realizará mediante métodos validados. Las concentraciones de luspatercept en muestras de ADA pueden evaluarse para ayudar en la interpretación de los datos de anticuerpos.

Las instrucciones detalladas para la recolección, el etiquetado, el procesamiento, el almacenamiento y el envío de muestras de sangre se proporcionarán al centro en el Manual del Laboratorio Central.

## 9.7 Biomarcadores (excepto China)

### 9.7.1 Genética de línea germinal

Se recolectará una muestra para el aislamiento de ADN de todos los participantes, a menos que lo prohíba la ley o regulación local, o no lo apruebe el IRB/IEC. En estos casos, la colección de

ADN puede ser presentada a los participantes como una recolección opcional. Ver la Tabla 2-5 en la Sección 2 para obtener el cronograma de muestreo de biomarcadores.

La información de recolección y envío de estas muestras se encuentra en el Manual del Laboratorio Central. El Patrocinador almacenará las muestras de ADN en un espacio de almacenamiento seguro con las medidas adecuadas para proteger la confidencialidad. Las muestras se conservarán durante 20 años más allá del final del estudio, a menos que lo prohíban las leyes/regulaciones locales o el IRB/IEC, para comprender los mecanismos genéticos de respuesta y/o la enfermedad/afección en estudio y las condiciones relacionadas.

### 9.7.2 Otros biomarcadores

Las muestras de médula ósea y sangre periférica para la evaluación de biomarcadores exploratorios se recolectarán en puntos temporales específicos como se indica en el Cronograma de Muestreo de Biomarcadores (Tabla 2-5). Si es necesario en los días de dosificación del estudio, las muestras se deben tomar antes de la administración del IP. Los procedimientos de recolección, almacenamiento y envío de muestras de biomarcadores se proporcionarán en el Manual del Laboratorio Central.

Se requieren las siguientes muestras para la investigación de biomarcadores, que se recolectarán de todos los participantes de este estudio como se especifica en la Sección 2, Cronograma de Actividades:

- Sangre periférica
- Aspirado de médula ósea (o biopsia, si se realiza)

Las muestras de médula ósea para la evaluación de biomarcadores se recolectarán en los puntos temporales del estudio cuando se requiera un procedimiento de médula ósea para la evaluación de la enfermedad MDS. No se debe realizar un procedimiento adicional de médula ósea para estas muestras.

Las siguientes muestras para la investigación de biomarcadores se recolectarán opcionalmente de los participantes que den su consentimiento para la recolección opcional de muestras, como se especifica en la Sección 2, Cronograma de Actividades:

- Aspirado de médula ósea opcional durante el tratamiento en puntos temporales especificados

Las muestras de biomarcadores se almacenarán en las instalaciones de almacenamiento designadas por el Patrocinador. El responsable de estas muestras se asegurará de que se utilicen adecuadamente durante toda su vida útil y destruirá las muestras al final del período de almacenamiento programado, no más de 20 años después de la finalización del estudio o el período máximo permitido por la ley aplicable.

### 9.8 Investigaciones futuras opcionales

Este protocolo incluirá el almacenamiento de muestras residuales para investigaciones futuras opcionales detalladas en la Sección 5.7. Las muestras guardadas para investigaciones futuras se almacenarán en las instalaciones de almacenamiento designadas por el Patrocinador. El responsable de estas muestras se asegurará de que se utilicen correctamente durante toda su vida útil.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



vida útil y destruirá las muestras al final del período de almacenamiento programado, no más de 25 años después de la finalización del estudio, o el período máximo permitido por la ley aplicable.

Las muestras se almacenarán de forma codificada, y ningún investigador tendrá acceso a la clave. El investigador guardará la clave de forma segura en el centro clínico, por lo que no hay posibilidad directa de que un investigador conecte una muestra con un individuo específico.

Se proporcionarán al centro más detalles sobre la recolección y el procesamiento de muestras en el Manual del Laboratorio Central.

### 9.9 Otras evaluaciones

No aplicable.

### 9.10 Utilización de Recursos Médicos y Economía de la Salud

Los datos de utilización de recursos de atención médica (p.ej., hospitalizaciones, visitas médicas no especificadas en el protocolo, etc.) se recopilarán para todos los participantes (aleatorizados) en un CRF electrónico. El formulario, que es completado por el personal del estudio, registra información sobre eventos de atención de médica, incluyendo el tipo de evento (p.ej., visitas al consultorio médico no programadas en el protocolo, visitas a la sala de emergencias, admisiones al hospital), el motivo del evento (p.ej., evento adverso, progresión de la enfermedad). Los datos de utilización de recursos de atención médica (HCRU) serán recopilados cada 3 semanas por el personal del centro de estudio después de firmar el ICF y hasta 42 días después de la última dosis del IP o la Visita de EOT, el periodo que sea más largo. Los datos de HCRU desde la última visita serán recopilados en cada visita por el personal del centro de estudio y se ingresarán en el eCRF.

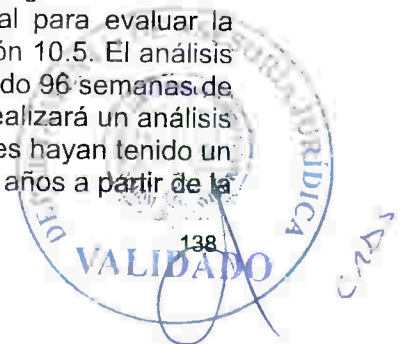
## 10 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

### 10.1 Hipótesis estadísticas

El diseño del estudio, con la población de participantes objetivo propuesta, y los criterios de valoración del estudio se establecen a fin de evaluar la eficacia de luspatercept en la anemia en participantes con MDS de menor riesgo NTD. El criterio de valoración primario es la conversión a TD en el lapso de la Semana 1-96.

La hipótesis nula del criterio de valoración primario es que la tasa de conversión a TD de luspatercept es igual o mayor que la tasa de conversión a TD de epoetina alfa. La hipótesis alternativa es que la tasa de conversión a TD de luspatercept es menor que la tasa de conversión a TD de epoetina alfa.

El criterio de valoración primario se evaluará a un nivel de significación unilateral general de 0.025 como se describe en la Sección 10.4. Puede haber un análisis provisional para evaluar la superioridad del criterio de valoración primario como se describe en la Sección 10.5. El análisis final se realizará cuando todos los participantes aleatorizados hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan discontinuado el tratamiento antes de 96 semanas. Se realizará un análisis de seguimiento adicional de eficacia y seguridad cuando todos los participantes hayan tenido un seguimiento durante 5 años a partir de la fecha de la primera dosis del IP, o 3 años a partir de la



última dosis (lo que ocurra más tarde) durante el Periodo de Seguimiento Postratamiento del estudio.

## 10.2 Determinación del tamaño de la muestra

Suponiendo una tasa de fallas de selección de aproximadamente el 20%, se espera evaluar a un total de aproximadamente 450 participantes para aleatorizar aproximadamente a 360 participantes (180 en el brazo experimental [luspatercept (ACE-536), 180 en el brazo control [epoetina alfa]]. Se espera que todos los participantes aleatorizados reciban tratamiento, pero el análisis de eficacia se realizará en la población aleatorizada, incluidos los participantes aleatorizados y no tratados y los participantes que abandonan antes de que sean completamente evaluables para los criterios de valoración primarios.

Un tamaño de muestra de aproximadamente 360 participantes aleatorizados en una proporción de 1:1 al brazo de luspatercept o epoetina alfa proporciona una potencia del 90% para rechazar la hipótesis nula de que la diferencia en la tasa de conversión a TD es mayor o igual a 0, suponiendo que la tasa de conversión a TD en la Semana 96 es del 35% para el brazo de luspatercept y 52% para epoetina alfa.<sup>20,21</sup> El cálculo del tamaño de la muestra se basa en una tasa de error de tipo I unilateral general de 0.025 (prueba unilateral para la diferencia de tasas de conversión a TD con varianza agrupada) con un análisis provisional para evaluar la superioridad con 75% de la información cuando aproximadamente 270 participantes hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan discontinuado el tratamiento antes de las 96 semanas. El análisis provisional se realizará si la tasa de conversión a TD general al 75% de la información es mayor que 40%. La potencia estadística del criterio de valoración primario será del 91% si la tasa de conversión a TD no alcanza el 40% en el 75% de la información, por lo tanto, no se realizó el análisis provisional.

Para el criterio de valoración secundario clave, suponiendo que la tasa de respuesta de luspatercept es 55% y la tasa de respuesta de epoetina alfa es 40%,<sup>33</sup> respectivamente, la potencia estadística será 82%. Al momento del análisis provisional, se espera que el criterio de valoración secundario clave madure según la tasa de aumento prevista en este estudio.

## 10.3 Conjuntos de análisis

A los efectos del análisis, se definen las siguientes poblaciones y conjuntos de datos de análisis para los criterios de valoración del estudio.

| Población                         | Descripción   |
|-----------------------------------|---|
| Seleccionados                     | Todos los participantes que aceptaron participar en un estudio clínico luego de completar el proceso de consentimiento informado, a menos que el protocolo especifique lo contrario.  |
| Participantes aleatorizados (ITT) | Todos los participantes que fueron asignados al azar mediante el IRT (independientemente de si el participante recibió o no el IP).   |
| Seguridad                         | Todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la intervención del estudio. Los datos de este conjunto de datos se analizarán en función del tratamiento aleatorizado, excepto en los siguientes casos: |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



CAAS

| Población       | Descripción  |
|-----------------|--|
|                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Si un participante recibió el mismo tratamiento incorrecto durante todo el estudio, el participante será analizado en función del tratamiento recibido.</li><li>• Si un participante recibió la intervención del estudio de más de 1 grupo de tratamiento y ninguna de las administraciones fue consistente con el grupo de tratamiento aleatorizado asignado, entonces el participante será analizado en función del primer tratamiento recibido.</li></ul> |
| Farmacocinética | Todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de luspatercept y tuvieron concentraciones séricas de luspatercept medibles.   |

Abreviaturas: IRT, Tecnología de Respuesta Interactiva; ITT, intención de tratar; IP, producto en investigación; PK, farmacocinética.

## 10.4 Análisis estadísticos

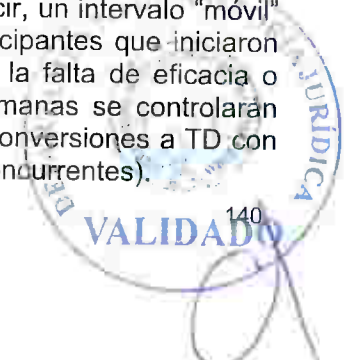
El plan de análisis estadístico (SAP) se desarrollará y finalizará antes de que se enrole al primer participante e incluirá una descripción más técnica y detallada de los análisis estadísticos descritos en esta sección. El SAP describirá la selección de participantes que se incluirán en los análisis y los procedimientos para contabilizar los datos faltantes, no utilizados y espurios. El SAP también describirá el marco de estimación, incluidos los atributos en las estimaciones principales y complementarias, si es necesario, tanto para el criterio de valoración primarios como para los criterios de valoración secundarios seleccionados. A continuación, se incluye un resumen de los análisis estadísticos planificados de los criterios de valoración primarios y secundarios utilizando la estimación principal. Se incluirá una descripción de la población de participantes en el informe del estudio clínico, incluidos subgrupos de edad, sexo, raza, tipo de tratamiento de ESA, estado de la mutación y otras características demográficas y antecedentes específicos del estudio. También se incluirá una descripción de la disposición de los participantes en el informe del estudio clínico.

### 10.4.1 Consideraciones generales

Puede existir un análisis provisional de superioridad para el estudio después de que aproximadamente 270 participantes hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan suspendido el tratamiento antes de las 96 semanas. El análisis final se realizará cuando todos los participantes aleatorizados hayan completado 96 semanas de tratamiento o lo hayan discontinuado antes de las 96 semanas.

### 10.4.2 Criterio de valoración primario

El criterio de valoración primario de conversión a TD se define como la proporción de participantes que se volvieron TB en la Semana 96, donde TD se define como  $\geq 3$  unidades de RBC transfundidas durante cualquier intervalo continuo de 16 semanas (es decir, un intervalo "móvil" de 16 semanas) en el lapso de la Semana 1 a la Semana 96. Los participantes que iniciaron terapias de MDS subsiguientes, discontinuaron el tratamiento debido a la falta de eficacia o eventos adversos, o murieron en el Periodo de Tratamiento de 96 Semanas se controlarán utilizando una estrategia de compuesto (los participantes se consideran conversiones a TD con la aparición ya sea de la conversión a TD o de alguno de estos eventos concurrentes).



A

5725

Handwritten signature or initials.

Las tasas de conversión TD se analizarán usando la prueba de Miettinen-Nurminen (M-N) para comparar tratamientos, ajustando por factores de estratificación en la aleatorización. Además, se proporcionarán estimaciones puntuales para las tasas de conversión a TD y la diferencia en las proporciones, junto con un intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia estratificada en proporción usando el método de M-N y el IC exacto del 95% exacto para la proporción dentro de cada brazo usando el método Clopper-Pearson.

#### 10.4.3 Criterios de valoración secundarios

##### 10.4.3.1 Mejora Hematológica Modificada en la Respuesta Eritroide (mHI-E) (Criterio de valoración secundario clave)

La HI-E modificada en la respuesta se define como el logro de un aumento en los valores medios de Hb desde la condición basal de  $\geq 1.5$  g/dL en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del Período de Tratamiento de 48 semanas en ausencia de transfusiones de RBC.

El valor basal de Hb se define como la media de todas las Hb del laboratorio central, el laboratorio local y los valores previos a la transfusión dentro de las 16 semanas anteriores a la fecha de la primera dosis del IP, o la fecha de aleatorización si un participante no recibe tratamiento. Solo se pueden usar valores de Hb que sean de al menos 21 días después de una transfusión.

La carga de transfusiones de glóbulos rojos y el aumento de Hb posbasales en cualquier intervalo continuo de 16 semanas dentro del período de estudio de 48 semanas se medirá utilizando intervalos de 16 semanas "móviles" (es decir, Semana 1 a 16, Semana 2 a 17, etc.). La respuesta se define como los participantes que logran un aumento de Hb  $\geq 1.5$  g/dL en comparación con el valor basal y la independencia de transfusiones de glóbulos rojos en cualquiera de estos intervalos móviles. Todos los participantes que experimenten un aumento de la dosis, una reducción de la dosis, un retraso de la dosis o recibieron algún medicamento concomitante prohibido dentro de las 48 semanas serán tratados utilizando la estrategia de la política de tratamiento (las transfusiones y los valores de Hb se incluirán independientemente de estos eventos intercurrentes). Los participantes que discontinúen la intervención del estudio mueran o inicien una terapia de MDS subsiguiente antes de las 48 semanas se manejarán utilizando la estrategia durante el tratamiento (los participantes que responden antes de estos eventos intercurrentes todavía se interpretan clínicamente como respondedores, y todo dato recopilado después de estos eventos intercurrentes no se utilizará para el análisis). Los respondedores y no respondedores descritos anteriormente se combinarán con los otros atributos y luego se analizarán usando la prueba de Miettinen-Nurminen (M-N) para comparar tratamientos, ajustando por factores de estratificación en la aleatorización. Además, se proporcionarán estimaciones puntuales para las tasas de respuesta y la diferencia en las proporciones, junto con un intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia estratificada en proporción usando el enfoque de M-N y el IC exacto del 95% para la proporción dentro de cada brazo usando el enfoque de Clopper-Pearson.

##### 10.4.3.2 Respuesta eritroide

La respuesta eritroide se medirá con 4 criterios de valoración de eficacia adicionales.

- Logro de un aumento desde la condición basal de  $\geq 1.5$  g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 48, de la



Semana 49 hasta la Semana 96 y desde la Semana 1 hasta la Semana 96 en ausencia de transfusiones

- Logro de un aumento desde la condición basal de  $\geq 1.0$  g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 24 semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 48, desde la Semana 49 hasta la Semana 96 y desde la Semana 1 hasta la Semana 96 en ausencia de transfusiones
- Logro de un aumento desde la condición basal de  $\geq 1.5$  g/dL en los valores medios de Hb en cualquier intervalo continuo de 16 semanas desde la Semana 1 hasta la Semana 96 en ausencia de transfusiones
- Cambio medio de Hb durante períodos fijos de 24 semanas en comparación con la condición basal desde la Semana 1 hasta la Semana 24, desde la Semana 25 hasta la Semana 48, desde la Semana 49 hasta la Semana 72 y desde la Semana 73 hasta la Semana 96

Los 3 primeros criterios de valoración anteriores se analizarán de la misma manera que el criterio de valoración secundario clave. Se presentará un resumen de las estadísticas descriptivas para el cuarto criterio de valoración.

#### 10.4.3.3 Tasa de conversión a dependencia transfusional (Semana 1-48)

La tasa de conversión a TD en 48 semanas se define como la proporción de participantes que se convierten a TD para la Semana 48, donde la TD se define como  $\geq 3$  unidades de glóbulos rojos transfundidos durante cualquier período móvil de 16 semanas en la Semana 1 a la 48. Se presentará el número y porcentaje de participantes que se convierten a TD junto con el IC del 95%. Se usará la prueba de M-N para comparar la tasa de conversión entre los brazos de tratamiento.

#### 10.4.3.4 Tiempo hasta la conversión a dependencia transfusional

El tiempo hasta la dependencia de la transfusión se define como el tiempo desde la fecha de la primera dosis hasta la fecha de inicio de la primera aparición de TD. Los participantes que inicien terapias de MDS subsiguientes se considerarán como un evento en la fecha de inicio de la terapia de MDS subsiguiente. Los participantes que discontinúen el tratamiento debido a la falta de eficacia o eventos adversos se considerarán como un evento en la fecha de la discontinuación del tratamiento. Los participantes que fallezcan serán considerados como un evento en la fecha del fallecimiento. Los participantes que no se conviertan a TD y no reciban tratamiento de MDS subsiguiente, o que no discontinúen el tratamiento debido a la falta de eficacia o eventos adversos, o que no mueran, serán censurados en la última fecha recopilada de transfusión.

La función de supervivencia del tiempo hasta la conversión a TD se estimará utilizando el método de Kaplan-Meier (KM) y se presentará gráficamente. Se proporcionará la mediana del tiempo hasta la TD, incluyendo un IC bilateral del 95% para cada brazo de tratamiento. Se utilizará la prueba de rango logarítmico estratificada, ajustada por los factores de aleatorización para comparar los brazos de tratamiento. El cociente de riesgo se calculará usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los factores de estratificación.



CMS



#### 10.4.3.5 *Supervivencia libre de transfusiones*

La supervivencia libre de transfusiones se define como el tiempo desde la fecha de la primera dosis hasta la primera transfusión de glóbulos rojos durante el estudio. Los participantes que mantengan RBC-TI hasta el final del estudio o al momento del cierre de datos serán censurados. La supervivencia libre de transfusiones se resumirá de la misma forma que el tiempo hasta la TD.

#### 10.4.3.6 *Duración de la mHI-E*

La duración de la mHI-E se define como el período de respuesta mHI-E más largo después de la primera dosis hasta la visita de EOT para los participantes que logran mHI-E durante la Semana 1 a la Semana 48 y desde la Semana 1 hasta la Semana 96. Los participantes que mantienen la respuesta mHI-E en el momento del cierre de datos serán censurados. La duración de mHI-E se resumirá de la misma manera que el tiempo hasta la TD.

#### 10.4.3.7 *Tiempo hasta la mHI-E*

El tiempo hasta la mHI-E se resumirá solo para los participantes que alcancen mHI-E desde la Semana 1 hasta la Semana 48 y desde la Semana 1 hasta la Semana 96. Se define como el tiempo entre la fecha de la primera dosis y la fecha de la primera aparición de la mHI-E. El tiempo hasta la mHI-E (en días) se resumirá utilizando estadísticas descriptivas.

#### 10.4.3.8 *RBC-TI $\geq$ 24 semanas*

RBC-TI  $\geq$  24 semanas se define como la proporción de participantes que logran RBC-TI durante cualquier período de 24 semanas consecutivas. Se definirá para 3 períodos de tiempo: uno desde la Semana 1 hasta la Semana 48, uno desde la Semana 1 hasta la Semana 96 y otro desde la Semana 1 hasta el EOS. RBC-TI  $\geq$  24 semanas se resumirá de la misma manera que el criterio de valoración secundario clave.

#### 10.4.3.9 *Número de visitas / unidades de transfusión*

El número total de visitas de transfusión y el número total de unidades de glóbulos rojos transfundidos se resumirán desde la Semana 1 hasta la Semana 48, desde la Semana 1 hasta la Semana 96 y desde la Semana 1 hasta el EOS. Se proporcionará un resumen de las estadísticas descriptivas.

#### 10.4.3.10 *Respuesta de neutrófilos*

La respuesta de neutrófilos se define como la proporción de participantes que logran un aumento de al menos  $0.5 \times 10^9/L$  en el recuento absoluto de neutrófilos en comparación con el valor basal. La respuesta de neutrófilos se definirá para la Semana 1 hasta la Semana 24, desde la Semana 1 hasta la Semana 48 y desde la Semana 1 hasta la Semana 96. La media de las mediciones de ANC disponibles durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización se usará para definir el ANC basal. La media de las mediciones de ANC durante períodos continuos móviles de 16 semanas (como se describe para el criterio de valoración de respuesta mHI-E) se utilizará para medir la respuesta. Las mediciones de ANC dentro de los 7 días posteriores a cualquier dosis de G-CSF deben excluirse de los cálculos de media basal y respuesta.



#### **10.4.3.11 Respuesta plaquetaria**

La respuesta plaquetaria se define como la proporción de participantes que logran un aumento  $\geq 30 \times 10^9/L$  en las plaquetas en comparación con el valor basal.

La respuesta plaquetaria se definirá para la Semana 1 a la Semana 24, la Semana 1 a la Semana 48 y la Semana 1 a la Semana 96. La media de todas las mediciones de plaquetas disponibles durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización se utilizará para definir el recuento plaquetario basal. Se usará la media de las mediciones de plaquetas durante períodos continuos móviles de 16 semanas (como se describe para el criterio de valoración de la respuesta mHI-E) para medir la respuesta. Las mediciones de plaquetas dentro de los 7 días posteriores a cualquier transfusión de plaquetas deben excluirse de los cálculos de media basal y respuesta.

#### **10.4.3.12 Progresión a leucemia mieloide aguda**

El tiempo hasta la progresión a AML se define como el tiempo entre la aleatorización y el primer diagnóstico de AML. Se considerará que los participantes con diagnóstico de AML han tenido un evento. Los participantes que no hayan progresado a AML en el momento del cierre de datos serán censurados en la última fecha de evaluación que no indica progresión a AML.

El número y el porcentaje de participantes que progresan a AML o no se presentarán por brazo de tratamiento. El tiempo hasta la progresión a AML se estimará utilizando el método de KM. Se resumirán las estimaciones de KM para la mediana del tiempo hasta la progresión a AML, así como el IC bilateral del 95% para cada brazo de tratamiento.

Se utilizará una prueba de rango logarítmico estratificada ajustada por los factores de estratificación para comparar los brazos de tratamiento. El cociente de riesgo se calculará usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los factores de estratificación.

#### **10.4.3.13 Progresión a MDS de alto riesgo**

El tiempo hasta la progresión a MDS de alto riesgo se define como el tiempo entre la aleatorización y el primer diagnóstico de MDS de alto riesgo. Se considerará que los participantes con diagnóstico de MDS de alto riesgo han tenido un evento. Los participantes que no hayan progresado a MDS de alto riesgo en el momento del cierre de datos serán censurados en la última fecha de evaluación que no indique progresión a MDS de alto riesgo.

La progresión a MDS de alto riesgo se analizará de la misma manera que la progresión a AML.

#### **10.4.3.14 Supervivencia global**

La supervivencia global se define como el tiempo entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa. Se considerará que los participantes que fallezcan, independientemente de la causa de muerte, han tenido un evento. Los participantes que estén vivos en el momento del análisis serán censurados en la última fecha de evaluación en la que se sabía que el participante estaba vivo. Todos los participantes que se perdieron durante el seguimiento también serán censurados en el momento del último contacto. La supervivencia global se analizará de la misma manera que el tiempo hasta la progresión a AML.



#### 10.4.3.15 *Análisis de seguridad*

El análisis de seguridad se realizará sobre la base de la población de seguridad por brazo de tratamiento.

Los eventos adversos se codificarán de acuerdo con el sistema de clasificación del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). La gravedad de las toxicidades se clasificará de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 5.0, siempre que sea posible. Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se definen como cualquier AE que comenzó con la primera dosis del IP o después y hasta 42 días después de la última dosis del IP, así como aquellos SAE que se dieron a conocer al investigador en cualquier momento posterior y que se sospecha están relacionados con el IP. Los eventos adversos emergentes del tratamiento, los TEAE de Grado 3/4, los TEAE de Grado 5, los TEAE relacionados con la intervención del estudio, los SAE, los TEAE que conducen a la discontinuación de la intervención del estudio, y los TEAE que conducen a la reducción / interrupción de la dosis se resumirán por clasificación de sistema y órgano y por término preferido para cada brazo de tratamiento. Se resumirán todas las muertes y las causas primarias de muerte.

Los valores de laboratorio clínico se calificarán de acuerdo con la versión 5.0 de NCI CTCAE para las pruebas correspondientes. Se proporcionará el cambio desde la condición basal hasta el peor grado posbasal para resultados de laboratorio seleccionados.

Se proporcionarán resúmenes descriptivos y presentaciones gráficas cuando sea útil para ayudar en la interpretación de los resultados.

#### 10.4.3.16 *Resultados reportados por el paciente*

Se evaluará el efecto de luspatercept y epoetina alfa en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los participantes según el FACT-An y el EQ-5D-5L. Se proporcionarán estadísticas resumidas para las escalas y subescalas PRO en cada punto de evaluación para cada brazo de tratamiento. El cambio medio desde la condición basal también se informará en cada punto de evaluación posbasal. Además, para el EQ-5D-5L, se calculará la proporción de participantes que respaldan cada opción de respuesta en cada punto temporal.

Los puntajes de utilidad de salud evaluados por el EQ-5D-5L se derivarán para cada participante utilizando ponderaciones específicas del país (el análisis primario se realizará utilizando las ponderaciones del Reino Unido). Utilizando las instrucciones de puntuación del EQ-5D-5L, se analizará la utilidad y las puntuaciones VAS utilizando el cambio desde la evaluación basal en cada punto temporal posterior a la selección.

#### 10.4.3.17 *Análisis farmacocinético*

El análisis farmacocinético poblacional se realizará utilizando modelos de efectos mixtos no lineales. Los datos de concentración obtenidos de este estudio y otros estudios podrán combinarse para desarrollar un modelo farmacocinético poblacional que describa los datos de exposición farmacocinéticos y la variabilidad asociada. Los factores específicos del participante (por ejemplo, datos demográficos, características basales, marcadores de la función de los órganos, ADA contra luspatercept, etc.) se explorarán como covariables en cuanto a su potencial



para influir en los parámetros farmacocinéticos de luspatercept. Se generarán estimaciones bayesianas empíricas de los parámetros farmacocinéticos individuales utilizando el modelo farmacocinético poblacional final y se calcularán las medidas adecuadas de exposición a luspatercept (área bajo la curva de concentración en función del tiempo, concentración plasmática máxima del fármaco u otras métricas de exposición de interés) para cada participante.

Los detalles completos se incluirán en el Plan de Análisis Farmacométrico.

#### **10.4.4 Criterios de valoración exploratorios**

##### **10.4.4.1 Gravedad de los síntomas**

Se evaluará el efecto de luspatercept y epoetina alfa en la gravedad de la fatiga, dificultad para respirar, debilidad y la fatiga de los participantes según los elementos del PGI-S. Se proporcionarán estadísticas resumidas en cada punto de evaluación para cada brazo de tratamiento. El cambio medio desde la condición basal también se informará en cada punto de evaluación posbasal.

##### **10.4.4.2 Biomarcadores (excepto en China)**

Para el análisis molecular y/o celular, se recolectarán muestras de sangre y médula ósea obligatoriamente de los participantes en la Selección y al momento de progresión de la enfermedad para la clasificación pronóstica del MDS y las asociaciones predictivas con la respuesta. Para explorar el mecanismo de eficacia (incluida la farmacodinámica) de luspatercept y los marcadores predictivos de respuesta o recaída con luspatercept durante la terapia, se recolectarán muestras al inicio y longitudinalmente durante el Periodo de Tratamiento y en la recaída. Los resultados de las caracterizaciones moleculares y/o celulares se evaluarán en asociación con parámetros de beneficio clínico, para determinar si se pueden identificar biomarcadores predictivos de respuesta o de la falta de respuesta a luspatercept. Los estudios se realizarán en participantes de ambos grupos de tratamiento, por lo tanto, también se puede obtener una distinción entre la naturaleza pronóstica y/o predictiva de los marcadores. Se podrán analizar las relaciones exploratorias entre las variables farmacocinéticas, farmacodinámicas, de seguridad y de eficacia del fármaco, según corresponda. También se proporcionarán las estadísticas descriptivas de los parámetros exploratorios (p.ej., estado de mutación basal, GDF11, SF3B1, proteína C reactiva y otros marcadores moleculares). La prueba estadística se aplicará para estos parámetros, si corresponde. Todos los detalles se incluirán en el SAP. No se realizará ningún análisis estadístico formal de los datos de biomarcadores. Se explorará la relación entre los biomarcadores y los resultados clínicos. El análisis estadístico completo se describirá en un informe del estudio de biomarcadores por separado.

##### **10.4.4.3 Utilización de recursos de salud**

Se presentarán (por grupo de tratamiento) las estadísticas sumarias descriptivas de los eventos de utilización de recursos de salud que no se especifican en el protocolo. Las variables categóricas (p.ej., tipo de evento, motivo del evento) se describirán presentando el número y porcentaje de pacientes (en cada brazo de tratamiento). Las variables continuas (p.ej., duración de la hospitalización) se describirán presentando el número de pacientes, media, SD, mediana, mínima y máxima.



#### 10.4.4.4 **Análisis de exposición-respuesta**

Se explorará la relación entre la exposición a luspatercept sérico y el criterio principal de valoración de la eficacia, los AE de interés u otros criterios secundarios de valoración seleccionados, según corresponda.

Los detalles completos se incluirán en el Plan de Análisis Farmacométrico.

#### 10.5 **Análisis provisionales**

Puede haber un análisis provisional para evaluar la superioridad de luspatercept al momento de contar con el 75% de la información para el criterio de valoración primario, cuando aproximadamente 270 participantes, 135 en cada brazo de tratamiento, hayan completado 96 semanas de tratamiento o hayan interrumpido el tratamiento antes de las 96 semanas. El análisis provisional de superioridad se realizará si la tasa de conversión a TD al momento de contar con el 75% de la información es superior al 40%. Se usará la función de gasto de Lan-DeMet del tipo O'Brien-Fleming para el análisis de superioridad para controlar el valor alfa unilateral general en el nivel de 0.025 para el criterio de valoración primario. Al momento del análisis provisional, el estudio podrá detenerse por superioridad si la puntuación z calculada a partir de la prueba de M-N unilateral es  $\leq -2.340$ , correspondiente a un valor de P unilateral  $\leq 0.010$  para el criterio de valoración primario. La potencia para el criterio de valoración primario es de aproximadamente el 69% en el análisis provisional con 270 participantes y valor alfa = 0.010, suponiendo que las tasas de conversión a TD son del 35% para el brazo de luspatercept y del 52% para el brazo de epoetina alfa.

La Tabla 10.5-1 a continuación, resume los análisis provisional y final. Los límites estadísticos reales se volverán a calcular en el momento del análisis provisional en función de la cantidad real de información observada.

**Tabla 10.5-1: Resumen de los análisis**

| Análisis                              | Enrolamiento  | Límite estadístico            | Potencia acumulativa |
|---------------------------------------|---|-------------------------------|----------------------|
| Análisis Preliminar:                  |   |                               |                      |
| Análisis provisional de Superioridad: | 75% de información del criterio de valoración primario (270 participantes)  | Valor alfa unilateral = 0.010 | 69%                  |
| Análisis Final                        |   |                               |                      |
| Análisis Final                        | 100% de información del criterio de valoración primario (360 participantes) | Valor alfa unilateral = 0.022 | 90%                  |

El DMC evaluará los datos de eficacia en el momento del análisis provisional de superioridad planificado, así como los datos de seguridad. El DMC podrá recomendar que se detenga el estudio si se cruza el límite de superioridad del criterio de valoración primario. El reglamento del DMC describirá los análisis provisionales de superioridad y los procedimientos relacionados con las operaciones del DMC en mayor detalle.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



## 11 REFERENCIAS

1. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239-52.
2. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. Chapter 5, Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview; p. 88-93.
3. Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev* 2005;19(6):301-19.
4. Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2009;23 Suppl 1:S15-9.
5. Steensma DP, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):431-44.
6. Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, et al. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Transl Med UniSa* 2014;8:19-30.
7. Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD. Current therapy of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2013;27:243-59.
8. Fenaux P, Ades L. How we treat lower risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2013;121(21):4280-4286.
9. Balducci L. Anemia, fatigue and aging. *Transfus Clin Biol* 2010;17(5-6):375-81.
10. Chan LS, Shapiro R, Buckstein R, et al. Initial transfusion intensity predicts survival in myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2014;55(10):2296-300.
11. Hellstrom-Lindberg E, van de Loosdrecht A. Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):401-10.
12. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83(10):765-70.
13. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7594-603.
14. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, et al. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36(5):525-36.
15. Jansen AJG, Essink-Bot ML, Beckers EAM, et al. Quality of life measurements in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br. J Haematol* 2003;121(3):270-274.



16. Thomas ML. Strategies for achieving transfusion independence in myelodysplastic syndromes. *Eur J of Oncol Nursing* 2007;11(2):151-8.
17. Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer* 2017;123(23):4608-16.
18. Harnan S, Ren S, Gomersall T, et al. Association between transfusion status and overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic literature review and meta analysis. *Acta Haematol* 2016;136:23-42.
19. Platzbecker U, Symeonidis A, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes [abstract]. *Leukemia* 2017;192.
20. Buckstein R, Chodirker L, Mozessohn L, et al. A natural history of lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: an analysis of the MDS-CAN registry. *Leukemia and Lymphoma* 2021, manuscript submitted.
21. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(3):284-299. doi:10.1111/joim.12579.
22. Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, et al. Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. *Leuk Res* 2008 May;32(5):691-8. doi: 10.1016/j.leukres.2007.10.015. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18054795.
23. Braga Lemos M, Rodrigues SR, Schroeder T, et al. Association between red blood cell transfusion dependence and burden in patients with myelodysplastic syndromes: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2021;107(1):3-23.
24. Temraz S, Santini V, Musallam K, et al. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(1):64-73.
25. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, et al. Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere* 2019;3:6.
26. Frytak JR, Henk HJ, De Castro CM, et al. Estimation of economic costs associated with transfusion dependence in adults with MDS. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):1941-51.
27. Goldberg SL, Chen E, Sasane M, et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion* 2012;52(10):2131-8.
28. Raykar NP, Makin J, Khajanchi M, et al. Assessing the global burden of hemorrhage: The global blood supply, deficits, and potential solutions. *SAGE Open Med* 2021;9:20503121211054995.
29. Al Mahmasani L, Hodroj MH, Finianos A, et al. COVID-19 pandemic and transfusion medicine: the worldwide challenge and its implications. *Ann Hematol* 2021;100(5):1115-1122.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Myelodysplastic Syndromes Version 1. 2022.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



mmmm

CAAS

31. *Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021;32(2):142-156.*
32. *Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. Blood 2013;122(17):2943-64.*
33. *Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia 2018;32(12):2648-58.*
34. *Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti M, et al. Challenging IWG 2006 response criteria: Results of a randomized study of epoetin alfa versus placebo in anemic lower risk MDS patients [abstract]. Presented at: 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS). 2017;Valencia, Spain. Abstract No. S23.*
35. *Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol. 2017;18(10):1338-1347.*
36. *Giagounidis A, Germing U, Götze K, et al. Luspatercept Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Long Term Results from Phase 2 PACE – MDS Study. European Hematology Association Annual Meeting 2017;Abstract P666.*
37. *Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.*
38. *Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. Oncologist 2011;16 Suppl 3:35-42.*
39. *Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating epoetin alfa versus placebo in anemic patients with IPSS low-INT1 risk MDS. EHA Annual Meeting Abstracts 2016: Abstract P248 [abstract]. Presented at: The 21st Congress of the European Hematology Association (EHA): 2016 Jun 9 - 12; Copenhagen, Denmark. Abstract P248.*
40. *Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol 2019;184:134-60.*
41. *NCCN version 1.2023; <https://www.nccn.org/guidelines/>*
42. *Gascón P, Goldsmith D, Aapro M, et al. Epoetin alfa biosimilar (HX575): a review of 15 years' post-approval clinical experience. Crit Rev Oncol Hematol 2023;Jan;181:103894.*
43. *<https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged#:~:text=EMA%20and%20the%20Heads%20of%20Medicines%20Agencies%20%28HMA%29,their%20reference%20medicine%20or%20with%20an%20equivalent%20biosimilar.>*
44. *Nordic MDS Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. 8th update. 2017 May. Available from: [https://www.nmds.org/attachments/article/92/Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML\\_17.pdf](https://www.nmds.org/attachments/article/92/Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML_17.pdf).*
45. *Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 2007;13(9):1096-101.*



C.7.75



46. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood* 2009;114(1):181-6.
47. Winder A, Lefkowitz R, Ghoti H, et al. Urinary hepcidin excretion in patients with myelodysplastic syndrome and myelofibrosis. *Br J Haematol* 2008;142(4):669-71.
48. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol* 2011;90(1):1-10.
49. Messa E, Cilloni D, Saglio G. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Adv Hematol* 2010;2010:756289.
50. Dreyfus F. The deleterious effects of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S29-34.
51. List AF. Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management. *Cancer Control* 2010;17 Suppl:2-8.
52. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, et al. Independent Impact of Iron Overload and Transfusion Dependency on Survival and Leukemic Evolution in Patients with Myelodysplastic Syndrome [abstract]. 2008; San Francisco, CA, USA. Abstract No. 238-9.
53. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998;67:753-91.
54. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20(4):408-14.
55. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Nat Med* 2014;20(4):398-407.
56. A536-03: ACE-536. A phase 2, open-label, ascending dose study of ACE-536 for the treatment of anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS). Acceleron Pharma Inc. Clinical Study Report A536-03, September 2019.
57. A536-05: ACE-536. An open-label extension study to evaluate the long-term effects of ACE-536 for the treatment of anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) previously enrolled in study A536-03. Acceleron Pharma Inc. Clinical Study Report A536-05, September 2018.
58. ACE-536 mds001: ACE-536. A phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions. Celgene. Clinical Study Report ACE-536-MDS-001, July 2021.
59. A536-04: ACE-536. A phase 2, open-label, ascending dose study to evaluate the effects of ACE-536 in patients with  $\beta$ -thalassemia. Acceleron Pharma Inc. Clinical Study Report A536-04, August 2018.
60. A536-06: ACE-536. An open-label extension study to evaluate the long-term effects of ACE-536 in patients with  $\beta$ -thalassemia previously enrolled in study A536-04. Acceleron Pharma Inc. Clinical Study Report A536-06, August 2018.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



A

Muller

CMAS

61. ACE536 Bthal001: ACE-536. A phase 3, double-blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to determine the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus placebo in adults who require regular red blood cell transfusions due to beta ( $\beta$ )-thalassemia. Celgene Clinical Study Report ACE-536-B-THAL-001, February 2019.
62. ACE 536 B THAL 002: ACE-536. A phase 2, double-blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to determine the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus placebo in adults with nontransfusion dependent beta ( $\beta$ )-thalassemia (the BEYONDTM study). Celgene, a Bristol Myers Squibb Company Clinical Study Report ACE-536-B-THAL-002, August 2021.
63. Platzbecker U, Germing U, Götze K, et al. Luspatercept Response in New Subpopulations of Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Update of the PACE Study. Oral Presented at: 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS): 2017;Valencia, Spain.
64. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1219-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. PMID: 32212518.
65. Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, et al. The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. Presented at: 60th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH): 2018b; San Diego, CA, USA. Abstract No. 1.
66. Luspatercept (ACE-536/BMS-986346) Investigator's Brochure Version 15.0. Celgene Corporation; Jun-23-2022.Document Control No. 930188536
67. REBLOZYL®. US Prescribing Information. Celgene Corporation; 2020. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf).
68. PROCREDIT®. US Prescribing Information. Ortho Biotech Products, L.P; 2000. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/103234s5196pi.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103234s5196pi.pdf).
69. BINOCRIT®. Summary of Product Characteristics: Annex 1. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-productinformation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-productinformation_en.pdf).
70. Platzbecker, Fenaux P, Ades L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood* 2019;133(10):1020-30.
71. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
72. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-25.
73. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;106(10):2087-2094.
74. Vijenthira A, Starkman R, Lin Y, et al. Multi-national survey of transfusion experiences and preferences of patients with myelodysplastic syndrome. *Transfusion.* 2022 Jul;62(7):1355-1364.
75. Diez Campelo M, Yucel A, Lord-Bessen, J, et al. The humanistic burden of transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes on patients and caregivers: qualitative research findings. Oral presentation at the 2022 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR) Annual Meeting; May 15-18, 2022; Hybrid.



76. de Swart L, Smith A, Johnston TW, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol* 2015;170:372-83.
77. Pfeilstöcker R. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 2016;128:902-10.
78. Oliva EN, Lauseker M, Aloe Spiriti MA, et al. Early lenalidomide treatment for low and intermediate-1 International Prognostic Scoring System risk myelodysplastic syndromes with del(5q) before transfusion dependence. *Cancer Med* 2015;4:1789-1797.
79. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
80. Modell B., Darlison M, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(1):39-69
81. Efficace F, Gaidano G, Breccia M, et al. Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2015;168(3):361-70.
82. Girmenia C, Candoni A, Delia M, et al. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev* 2019;34:16-25.
83. Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:81.
84. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122(8):1395-8.
85. Aapro M, Krendyukov A, Schiestl M, Gascón P. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: 10 Years' Experience Gained. *BioDrugs*. 2018 Apr;32(2):129-135. doi: 10.1007/s40259-018-0262-9. Erratum in: *BioDrugs*. 2018 Feb 28; PMID: 29417431; PMCID: PMC5878200.
86. Dellanna F, Goldsmith D, Krendyukov A, Seidl A, Höbel N, Combe C. HX575: established biosimilarity in the treatment of renal anemia and 10 years of clinical experience. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Dec 18;12:9-14. doi: 10.2147/DDDT.S146147. PMID: 29296077; PMCID: PMC5739117.
87. Aapro M, Krendyukov A, Höbel N, Seidl A, Gascón P. Development and 10-year history of a biosimilar: the example of Binocrit®. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918768419.
88. Lissy M, Ode M, Roth K. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of one US-marketed and two European-marketed epoetin alfas: a randomized prospective study. *Drugs R D* 2011;11:61-75.
89. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114(12):2393-400.
90. Mundle, S, Lefebvre P, Vekeman, F, et al. An assessment of erythroid response to epoetin  $\alpha$  as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009;115:706-715.
91. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



12 APÉNDICES

*Handwritten signature*

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

*Handwritten signature*



**APÉNDICE 1 ABREVIATURAS**

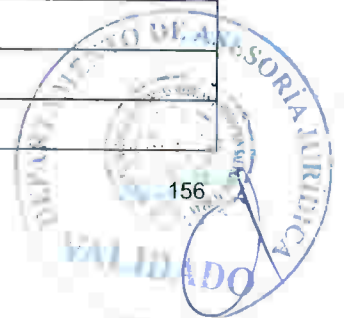
| Término      | Definición   |
|--------------|--|
| ACE-536      | Luspatercept   |
| ActRIIB      | Receptor de activina tipo IIB                          |
| ADA          | Anticuerpo antifármaco                                 |
| AE           | Evento adverso   |
| ALT          | Alanina aminotransferasa (SGPT)                        |
| AML          | Leucemia mieloide aguda                                |
| ANC          | Recuento absoluto de neutrófilos                       |
| AST          | Aspartato aminotransferasa (SGOT)                      |
| AUC          | Área bajo la curva                                     |
| AxMP         | Producto medicinal auxiliar                            |
| $\beta$ -hCG | Subunidad $\beta$ de la gonadotropina coriónica humana |
| BM           | Médula ósea  |
| BMA          | Aspirado de médula ósea                                |
| BMB          | Biopsia de médula ósea                                 |
| BP           | Presión arterial                                       |
| BSC          | Mejor tratamiento de soporte                           |
| CBC          | Hemograma completo                                     |
| IC           | Intervalo de confianza                                 |
| CMH          | Cochran–Mantel–Haenszel                                |
| CMML         | Leucemia mielomonocítica crónica                       |
| COVID-19     | Enfermedad por coronavirus 2019                        |
| CTCAE        | Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos  |
| D            | Día  |
| DAR          | Darbepoetina   |
| DMC          | Comité de Monitoreo de Datos                           |
| ADN          | Ácido desoxirribonucleico                              |
| EC           | Comité de Ética  |
| ECD          | Dominio extracelular                                   |
| ECG          | Electrocardiograma                                     |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



| <b>Término</b> | <b>Definición</b>   |
|----------------|---|
| ECOG           | Eastern Cooperative Oncology Group                          |
| eCRF           | Formulario electrónico de reporte del caso                  |
| eGFR           | Tasa de filtración glomerular estimada                      |
| EOS            | Final del estudio   |
| EOT            | Final del tratamiento                                       |
| EPO            | Eritropoyetina  |
| EQ-5D-5L       | Cuestionario EuroQoL-5 Dimensiones-5 Niveles                |
| ERFE           | Eritroferrona   |
| ESA            | Agente estimulante de la eritropoyesis                      |
| UE             | Unión Europea   |
| FAB            | Clasificación Franco-Estadounidense-Británica (FAB)         |
| FACT-An        | Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - Anemia      |
| Fc             | Fragmento cristizable                                       |
| GCP            | Buena Práctica Clínica                                      |
| G-CSF          | Factor estimulante de colonias de granulocitos              |
| GDF11          | Factor de diferenciación del crecimiento 11                 |
| GDF15          | Factor de diferenciación del crecimiento 15                 |
| GM-CSF         | Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos |
| Hb             | Hemoglobina   |
| hCG            | Gonadotropina coriónica humana                              |
| Hct            | Hematocrito   |
| HCRU           | Utilización de recursos de salud                            |
| Hgb            | Hemoglobina   |
| HI-E           | Mejora hematológica – respuesta eritroide                   |
| VIH            | Virus de inmunodeficiencia humana                           |
| HR             | Frecuencia cardíaca   |
| HRQoL          | Calidad de vida relacionada con la salud                    |
| IA             | Análisis provisional  |
| IB             | Manual del Investigador                                     |
| ICF            | Formulario de consentimiento informado                      |
| ICH            | Consejo Internacional de Armonización                       |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



| Término | Definición  |
|---------|---|
| ID      | Identificación del paciente                                 |
| IEC     | Comité de Ética Independiente                               |
| IgG1    | Inmunoglobulina humana G1                                   |
| IgG     | Inmunoglobulina G   |
| IMiD    | Fármaco inmunomodulador                                     |
| IMP     | Producto medicinal en investigación                         |
| IP      | Producto en investigación                                   |
| IPSS    | Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico                 |
| IPSS-R  | Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado        |
| IRB     | Consejo de Revisión Institucional                           |
| IRT     | Tecnología de Respuesta Interactiva                         |
| ITT     | Intención de tratar   |
| UI      | Unidad internacional  |
| IWG     | Grupo de Trabajo Internacional                              |
| JMML    | Leucemia mielomonocítica juvenil                            |
| KM      | Kaplan-Meier  |
| LDH     | Lactato deshidrogenasa                                      |
| LTB     | Baja carga transfusional                                    |
| MCH     | Hemoglobina corpuscular media                               |
| MCHC    | Concentración de hemoglobina corpuscular media              |
| MCV     | Volumen corpuscular medio                                   |
| MDS     | Síndrome mielodisplásico                                    |
| MDS-U   | Síndrome mielodisplásico - inclasificable                   |
| MDS/MPN | Neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa              |
| MedDRA  | Diccionario Médico para Actividades Regulatorias            |
| mHI-E   | Mediana de la mejora hematológica en la respuesta eritroide |
| NCI     | Instituto Nacional del Cáncer                               |
| NTD     | No dependiente de transfusiones                             |
| OR      | Relación de probabilidades                                  |
| OS      | Supervivencia global  |
| PB      | Sangre periférica   |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



A

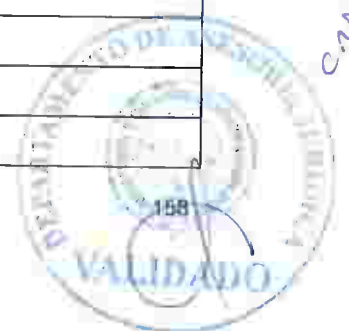
mm

MS

*[Handwritten signature]*

| Término    | Definición   |
|------------|--|
| PBO        | Placebo  |
| PE         | Examen físico  |
| PGI-S      | Impresión Global de la Gravedad por parte del Paciente     |
| PID        | Identificación (ID) del paciente                           |
| PK         | Farmacocinética  |
| pRBC       | glóbulos rojos empaquetados                                |
| Q3W        | Cada 3 semanas   |
| QoL        | Calidad de vida  |
| QW         | Una vez por semana   |
| RA         | Anemia refractaria   |
| RAEB       | Anemia refractaria con exceso de blastos                   |
| RAEB-T     | Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación |
| RARS       | Anemia refractaria con sideroblastos en anillo             |
| RBC        | Glóbulo rojo   |
| RBC-TI     | Independencia de transfusiones de glóbulos rojos           |
| RDW        | Ancho de distribución de glóbulos rojos                    |
| ARN        | Ácido ribonucleico   |
| RS         | Sideroblasto en anillo                                     |
| SAE        | Evento adverso serio                                       |
| SAP        | Plan de análisis estadístico                               |
| SARS-CoV-2 | Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2        |
| sEPO       | Eritropoyetina sérica endógena                             |
| SC         | Comité Directivo   |
| SC         | Subcutáneo   |
| SF3B1      | Factor de empalme 3B                                       |
| SGOT       | Transaminasa glutamicoxaloacética sérica                   |
| SGPT       | Transaminasa glutámico pirúvica sérica                     |
| SSC        | Comité Directivo Científico                                |
| sTfR1      | Receptor de transferrina soluble 1                         |
| SUSAR      | Reacción adversa seria inesperada sospechada               |
| TEAE       | Evento adverso emergente del tratamiento                   |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*A*

*Mullu*



| Término   | Definición                                     |
|-----------|--|
| TD        | Dependiente / dependencia de transfusiones     |
| TGF-β     | Factor de crecimiento transformante beta       |
| TI        | Independiente / independencia de transfusiones |
| ULN       | Límite superior del rango normal               |
| EE. UU.   | Estados Unidos de América                      |
| VAS       | Escala analógica visual                        |
| S1D1      | Semana 1 Día 1                                 |
| WBC       | Glóbulo blanco                                 |
| OMS (WHO) | Organización Mundial de la Salud               |
| S         | Semana   |
| WOCBP     | Mujeres en edad fértil                         |



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



C/As

## APÉNDICE 2 CONSIDERACIONES QUE RIGEN EL ESTUDIO

Los términos "participante" y "sujeto" se usan para referirse a una persona que ha otorgado su consentimiento para participar en el estudio de investigación clínica. Típicamente, el término "participante" se usa en el protocolo y el término "sujeto" se usa en el Formulario de Reporte del Caso (CRF).

### CONSIDERACIONES REGULATORIAS Y ÉTICAS

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con:

- Los principios éticos de consenso derivados de los lineamientos internacionales, que incluyen la Declaración de Helsinki y los Lineamientos Éticos Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS),
- los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) aplicables del Consejo Internacional de Armonización (ICH),
- las leyes, regulaciones y requisitos aplicables.

El estudio se llevará a cabo en cumplimiento con el protocolo. El protocolo, todas las revisiones / enmiendas y el consentimiento informado del participante recibirán la aprobación/opinión favorable del Consejo de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente (IRB/IEC) y de las autoridades regulatorias de conformidad con las regulaciones aplicables antes de la iniciación del estudio.

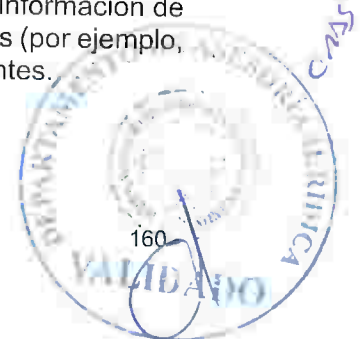
Todas las posibles violaciones serias deben ser informadas de inmediato al Patrocinador o a su designado. Una posible violación seria se define como una Cuestión de Calidad (por ejemplo, una desviación del protocolo) que es probable que afecte, en grado significativo, uno o más de los siguientes: (1) los derechos, la seguridad o la integridad física o mental de uno o más participantes; (2) el valor científico del estudio clínico (por ejemplo, la confiabilidad y robustez de los datos generados). Los puntos (1) o (2) pueden asociarse con Regulaciones de GCP o el protocolo del estudio.

El personal que participa en la realización de este estudio estará calificado por su educación, entrenamiento y experiencia para llevar a cabo sus respectivas funciones.

Este estudio no utilizará los servicios de personal del estudio que hubiere recibido sanciones o que hubiere sido responsable de conducta indebida o fraude científico (por ejemplo, pérdida de la matrícula médica, inhabilitación).

### CONSEJO DE REVISIÓN INSTITUCIONAL / COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE

Antes de la iniciación del estudio, el investigador debe obtener la aprobación/opinión favorable por escrito y fechada del IRB/IEC para el protocolo, el Manual del Investigador, la información de etiquetado del producto, el ICF, los materiales para el reclutamiento de participantes (por ejemplo, anuncios), y cualquier otra información escrita a ser proporcionada a los participantes.



El investigador, el Patrocinador o su designado deben proporcionar al IRB/IEC los informes, las actualizaciones y demás información (por ejemplo, informes de seguridad expeditivos, enmiendas y cartas administrativas) anualmente o con mayor frecuencia, de acuerdo con los requisitos regulatorios o los procedimientos de la institución.

El investigador es responsable de supervisar la realización del estudio en el centro y de cumplir con los requisitos de los siguientes, según corresponda:

- lineamientos del ICH
- Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos (EE. UU.), Título 21, Parte 50 (21CFR50)
- Directiva 2001/20/EC de la Unión Europea (UE)
- Regulación Europea 536/2014 para estudios clínicos (si corresponde)
- Regulación Europea 2017/745 sobre Dispositivos Médicos para la investigación relacionada con dispositivos médicos (si corresponde),
- el IRB / IEC,
- todas las demás regulaciones locales aplicables

#### CUMPLIMIENTO CON EL PROTOCOLO Y REVISIONES AL PROTOCOLO

El investigador no debe implementar ninguna desviación o cambio al protocolo sin la previa revisión y aprobación/opinión favorable documentada por parte del IRB/IEC (y, si corresponde, por parte de la Autoridad Sanitaria local) respecto de una enmienda, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato para los participantes del estudio.

Si se implementa una desviación o un cambio al protocolo para eliminar un peligro inmediato antes de obtener la aprobación/opinión favorable relevante, la desviación o el cambio se presentará tan pronto como sea posible a los siguientes:

- IRB/IEC
- Las autoridades regulatorias, de acuerdo con las disposiciones locales (según los requisitos nacionales)

La documentación de aprobación/opinión favorable firmada por el presidente o la persona designada del IRB/IEC y, si corresponde, por la Autoridad Sanitaria local, debe ser enviada a Bristol-Myers Squibb Company (BMS).

Si una enmienda altera sustancialmente el diseño del estudio o aumenta el riesgo potencial para el participante: (1) el ICF debe ser revisado y presentado al IRB/IEC para su revisión y aprobación/opinión favorable; (2) el formulario revisado debe ser utilizado para obtener el consentimiento de los participantes actualmente enrolados en el estudio si se ven afectados por la enmienda; y (3) el formulario nuevo debe ser utilizado para obtener el consentimiento de los nuevos participantes antes del enrolamiento.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



A

mmmm

SM

[Handwritten signature]

## DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN FINANCIERA

Los investigadores y los subinvestigadores proporcionarán el Patrocinador información financiera precisa y suficiente, de conformidad con las regulaciones para permitir que el Patrocinador presente certificaciones o declaraciones financieras completas y precisas ante las Autoridades Sanitarias pertinentes. Los investigadores son responsables de proporcionar información sobre sus intereses financieros durante el estudio y durante 1 año después de la finalización del estudio.

## PROCESO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los investigadores deben asegurar que los participantes sean informados en forma clara y completa sobre el propósito, los riesgos potenciales y demás cuestiones críticas con respecto a los estudios clínicos en los cuales participan de manera voluntaria.

El Patrocinador o su designado le proporcionará al investigador un modelo de ICF apropiado, que incluirá todos los elementos requeridos por la ICH, las GCP y los requerimientos regulatorios correspondientes. El modelo de ICF cumplirá con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

El investigador o su representante debe:

- Obtener la aprobación/opinión favorable por escrito del ICF escrito y de cualquier otra información a ser proporcionada a los participantes por parte del IRB/IEC antes del inicio del estudio, y después de completada cualquier revisión por incorporación de información nueva.
- Proporcionar una copia del ICF y de la información escrita sobre el estudio en el idioma en el cual el participante es competente antes de la participación en el estudio clínico. El lenguaje no debe ser de carácter técnico y debe ser de fácil comprensión.
- Explicar la naturaleza del estudio al participante o a su representante legal, y responder todas sus preguntas sobre el estudio.
- Informar al participante que su participación es voluntaria. El participante o su representante legal (conforme a las directrices del país) deberá firmar una declaración de consentimiento informado que cumpla con los requisitos de 21 CFR Parte 50, las regulaciones locales, los lineamientos del ICH, los requisitos de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro de Salud (HIPAA), según corresponda, y del IRB/IEC o centro de estudio.
- Permitir el tiempo necesario para que el participante o su representante legal (conforme a las directrices del país) pregunte sobre los detalles del estudio.
- Obtener un ICF firmado y fechado personalmente por el participante o su representante legal y por la persona que condujo la conversación sobre el consentimiento informado.
- Incluir una declaración en el registro médico del participante que indique que el consentimiento informado por escrito se obtuvo antes de que el participante fuera enrolado en el estudio y la fecha en que se obtuvo el consentimiento por escrito. La persona autorizada que obtiene el consentimiento informado también debe firmar el ICF.
- Volver a obtener el consentimiento del participante con la versión más actualizada del ICF durante su participación.
- Revisar el ICF cada vez que se disponga de información nueva e importante que sea relevante para el consentimiento del participante. El investigador, o una persona designada por éste, deben informar completamente al participante o a su representante legal sobre

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*Handwritten signature*

todos los aspectos relevantes del estudio y cualquier nueva información relevante para la voluntad del participante de continuar su participación en el estudio. Esta comunicación debe estar documentada.

Deberá protegerse la confidencialidad de los registros que podrían identificar a los participantes, respetando las normas de privacidad y confidencialidad aplicables a los requisitos regulatorios, el formulario de consentimiento informado firmado por el participante y –en los EE.UU.– la autorización HIPAA firmada por el participante.

El ICF también debe incluir una declaración que indique que BMS y las autoridades regulatorias locales y extranjeras tienen acceso directo a los registros del participante.

En aquellas situaciones en que el consentimiento no pueda ser otorgado por los participantes, sus representantes legales (según los lineamientos del país) deben ser informados en forma clara y completa sobre el propósito, los riesgos potenciales y demás cuestiones críticas con respecto a los estudios clínicos en los cuales el participante ingresa de manera voluntaria.

Si el consentimiento informado es otorgado inicialmente por el representante o tutor legal del participante y posteriormente el participante puede otorgar y comunicar su consentimiento informado durante el estudio, se debe obtener además el consentimiento del participante.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

### **COMPROMISO DE BMS CON LA DIVERSIDAD EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS**

La misión de BMS es transformar la vida de los pacientes a través de la ciencia al descubrir, desarrollar y proporcionar medicamentos innovadores que les ayuden a superar enfermedades graves.

BMS se compromete a hacer su parte para garantizar que los pacientes tengan una oportunidad justa de lograr resultados de salud óptimos.

BMS está trabajando para mejorar el reclutamiento de una población diversa de participantes con el objetivo de que el estudio clínico refleje mejor la población del mundo real y las personas afectadas por las enfermedades estudiadas.

### **PROTECCIÓN DE DATOS, PRIVACIDAD DE DATOS Y SEGURIDAD DE DATOS**

BMS recopila y procesa datos personales de participantes del estudio, pacientes, proveedores de atención médica e investigadores para la investigación y el desarrollo biofarmacéuticos a fin de promover medicamentos innovadores, de alta calidad, que aborden las necesidades médicas de los pacientes. BMS asegura la privacidad, la protección y la confidencialidad de dichos datos personales para cumplir con las leyes aplicables. Para lograr estos objetivos, BMS cuenta con políticas internas que indican medidas y controles para el tratamiento de datos personales. BMS adhiere a estos estándares para garantizar que la recopilación y el procesamiento de datos personales sean limitados y proporcionales al propósito para el cual BMS recopila dichos datos personales. Este propósito es notificado de manera clara e inequívoca al individuo en el momento de la recopilación de datos personales. Con un verdadero espíritu de ciencia, BMS se dedica a



compartir información y datos de estudios clínicos con los participantes, las comunidades médicas/de investigación, los medios de comunicación, los formuladores de políticas y el público en general. Esto se hace de una manera que salvaguarde la privacidad y el consentimiento informado de los participantes, respetando la integridad de los sistemas regulatorios nacionales. Los datos de los estudios clínicos, la investigación relacionada con la salud y las actividades de farmacovigilancia sobre datos de salud codificados transferidos por BMS a través de las fronteras nacionales se realizan en cumplimiento de las leyes de protección de datos relevantes en el país y los requisitos de GCP.

BMS protege la Información Personal con controles de seguridad adecuados y apropiados, como se indica en las leyes de protección de datos. Para coincidir con los estándares de seguridad recomendados, BMS ha adoptado estándares y políticas de seguridad interna para proteger los datos personales en cada etapa de su procesamiento.

Para complementar estos estándares, BMS celebra Acuerdos de Estudios Clínicos (CTAg) con obligaciones de confidencialidad para garantizar el correcto tratamiento y la protección de los datos personales por parte de terceros que acceden y manejan datos personales.

BMS toma muy en serio el acceso no autorizado y la divulgación de Información Personal. BMS ha adoptado los estándares de seguridad que incluyen el Marco de Ciberseguridad del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología para estudios en EE. UU. BMS se alinea con estos estándares para evaluar continuamente y mejorar su capacidad para proteger, detectar y responder a ataques cibernéticos y otros intentos no autorizados de acceder a datos personales. Estos estándares también ayudan a mitigar posibles efectos adversos. Además, Tecnología de la Información (IT) de BMS ha definido 6 principios para proteger nuestros recursos digitales e información:

- 1) Responsabilidades del personal de IT
- 2) Protección de la infraestructura digital de BMS
- 3) Gestión de identidad y acceso
- 4) Conexiones de socios externos
- 5) Detección y respuesta a amenazas cibernéticas
- 6) Investigación interna de incidentes cibernéticos

## DOCUMENTOS FUENTE

Los documentos fuente brindan evidencia de la existencia del participante y respaldan la integridad de los datos recolectados. Los documentos fuente se archivan en el centro del investigador.

Los datos reportados en el Formulario de Reporte del Caso (CRF) o ingresados en el CRF electrónico (eCRF) que se transcriben de los documentos fuente deben ser coherentes con estos, o se deben explicar las discrepancias.

- El investigador quizá deba solicitar los registros médicos anteriores o la transferencia de registros, dependiendo del estudio. Además, los registros médicos actuales deben estar disponibles.



- La definición de lo que constituye datos fuente y su origen se puede encontrar en el listado o mapa de ubicaciones de datos fuente, o documento equivalente.

El investigador es responsable de asegurar que los datos fuente sean exactos, legibles, contemporáneos, originales y atribuibles, ya sea que los datos estén escritos a mano en papel o ingresados por vía electrónica. Si los datos fuente son creados (ingresados por primera vez), modificados, mantenidos, archivados, recuperados o transmitidos electrónicamente a través de sistemas computarizados (y/o cualquier otro tipo de instrumento electrónico) como parte de las actividades reguladas del estudio clínico, dichos sistemas deben cumplir con todas las leyes y regulaciones aplicables que rigen el uso de registros electrónicos y/o firmas electrónicas. Dichos sistemas pueden incluir, entre otros, registros médicos electrónicos/registros de salud electrónicos, rastreo/reporte de eventos adversos (AE), evaluaciones requeridas por el protocolo y/o registros de contabilidad del medicamento.

Cuando se usen registros en papel de dichos sistemas en lugar del formato electrónico para llevar a cabo actividades reguladas, dichos registros en papel deben ser copias certificadas. Una copia certificada consiste en una copia de la información original que ha sido verificada, como lo indica una firma fechada, como copia exacta con todos los mismos atributos e información que el original.

## REGISTROS DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO

Los registros de la intervención del estudio (ya sea suministrada por BMS, sus proveedores o el centro) deben dar cuenta de la integridad de la intervención del estudio y su trazabilidad a partir de la recepción, la preparación, la administración y hasta la destrucción o devolución. Los registros deben estar disponibles para su revisión a pedido de BMS o su designado, o de la Autoridad Sanitaria.

| Si...  | Entonces...   |
|--|---|
| Es suministrado por BMS (o sus proveedores): | <p>Los registros o archivos deben cumplir con las regulaciones y lineamientos aplicables, y deben incluir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• la cantidad recibida y colocada en el área de almacenamiento</li><li>• la cantidad actualmente en el área de almacenamiento</li><li>• la cantidad transferida a otra área/sitio para entrega o almacenamiento</li><li>• disposición que no es del estudio (por ejemplo, perdido, eliminado)</li><li>• la cantidad destruida en el centro de estudio, si corresponde</li><li>• la cantidad devuelta a BMS</li><li>• las muestras conservadas para estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia / biocomparabilidad, si corresponde}</li></ul> |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



| Si...   | Entonces...   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"><li>• fechas e iniciales de la persona responsable del dispensado / la contabilidad del producto experimental, según el Formulario de Delegación de Autoridades</li></ul>   |
| Es obtenido por el centro, y no suministrado por BMS o sus proveedores (los ejemplos incluyen el producto en investigación provisto a partir del stock del centro o del suministro comercial, o de parte de una farmacia especializada) | El investigador o su designado aceptan la responsabilidad de documentar la trazabilidad e integridad de la intervención del estudio de conformidad con los requisitos aplicables por ley y los procedimientos operativos estándar/estándares de la farmacia proveedora. |

BMS o su designado proporcionará formularios para facilitar el control del inventario, si el centro de investigación no tiene un sistema establecido que cumpla con estos requisitos.

### FORMULARIOS DE REPORTE DE CASOS

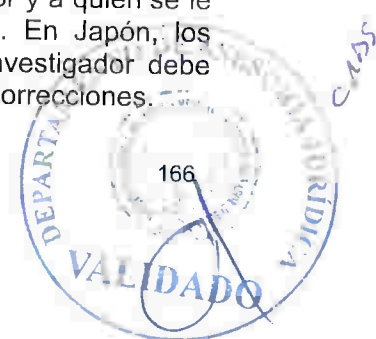
Se requiere que el investigador prepare y mantenga historias clínicas adecuadas y precisas, diseñadas para registrar todas las observaciones y otros datos pertinentes a la investigación de cada individuo tratado o ingresado como control en la investigación. Los datos que se deriven de los documentos fuente y se reporten en el CRF deben ser consistentes con los documentos fuente, o se deben explicar las discrepancias. Se podrá recolectar y analizar información clínica adicional, en un esfuerzo por mejorar el entendimiento de la seguridad del producto. Se podrán solicitar CRF para AE y/o anomalías en los resultados de los análisis de laboratorio que se reporten o identifiquen durante el transcurso del estudio.

En los centros que utilizan la herramienta de captura de datos electrónica (EDC) del Patrocinador o su designado, los eCRF se prepararán con todos los campos de recolección de datos, a excepción de los campos específicos para eventos adversos serios (SAE) y embarazo, los cuales serán informados en el formulario de SAE y el Formulario de Vigilancia de Embarazo electrónicos, respectivamente. Si no está disponible el formulario electrónico de SAE, se puede usar un formulario de SAE en papel.

Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los participantes, respetando las normas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos regulatorios correspondientes.

El investigador mantendrá una hoja de firmas para documentar las firmas y las iniciales de todas las personas autorizadas para realizar ingresos y/o correcciones en los CRF.

El CRF completado y los CRF de SAE/embarazo deben ser revisados, firmados y fechados de inmediato por el investigador o un médico calificado que sea un subinvestigador y a quien se le haya delegado esta tarea en el Formulario de Delegación de Autoridades. En Japón, los subinvestigadores no pueden realizar la tarea de aprobación de CRF. El investigador debe conservar una copia de los CRF, incluyendo los registros de los cambios y las correcciones.





Todo individuo que firme electrónicamente un eCRF debe cumplir con los requisitos de entrenamiento del Patrocinador o su designado, y solo debe acceder a la EDC de BMS mediante la cuenta de usuario único proporcionada por el Patrocinador o su designado. Las cuentas de usuario no deben ser compartidas ni reasignadas a otras personas.

## MONITOREO

Los detalles de monitoreo que describen la estrategia, incluida la definición de elementos y procesos de datos críticos del estudio (por ejemplo, iniciativas basadas en riesgos en las operaciones y la calidad, como estrategias de gestión y mitigación de riesgos, y monitoreo analítico basado en riesgos), los métodos, las responsabilidades y los requisitos, incluido el manejo de problemas de incumplimiento y técnicas de monitoreo (monitoreo central, remoto o en el centro), se proporcionan en el plan de monitoreo.

A los representantes de BMS se les debe permitir visitar todos los lugares del centro de estudio periódicamente para evaluar la calidad de los datos y la integridad del estudio. En el centro, revisarán los registros del estudio y los compararán directamente con los documentos fuente, analizarán la conducción del estudio con el investigador, y verificarán que las instalaciones continúen siendo aceptables.

Además, el estudio puede ser evaluado por los auditores internos del Patrocinador o su designado y por los inspectores gubernamentales, a quienes se les debe conceder el acceso a los CRF, a los documentos fuente, a otros archivos del estudio, y a las instalaciones del estudio. Los informes de auditoría de BMS se mantendrán confidenciales.

El investigador debe notificar de inmediato a BMS sobre cualquier inspección programada por las autoridades reguladoras, y debe remitir sin demora copias de los informes de inspección al Patrocinador o su designado.

## CONSERVACIÓN DE REGISTROS

El investigador (o el director del centro de estudio en Japón) debe conservar todos los registros del estudio y los documentos fuente durante el período máximo requerido por las disposiciones y lineamientos correspondientes, o los procedimientos de la institución, o durante el período especificado por BMS o su designado, el que sea mayor. El investigador (o el director del centro de estudio en Japón) debe ponerse en contacto con BMS antes de la destrucción de cualquier registro asociado con el estudio.

BMS o su designado notificará al investigador (o el director del centro de estudio en Japón) cuando los registros del estudio ya no son necesarios.

Si el investigador se retira del estudio (por ejemplo, por traslado, jubilación), los registros deberán ser transferidos a una persona designada de mutuo acuerdo (por ejemplo, otro investigador, otro centro de estudio, el IRB). A BMS o a su designado se le dará aviso por escrito de dicha transferencia.



### DEVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

Para este estudio, las intervenciones del estudio (aquellas suministradas por BMS, o un proveedor o el investigador), tales como los envases de la intervención del estudio parcialmente usados, los viales y las jeringas, se pueden destruir en el centro.

| Si...   | Entonces...   |
|---|---|
| Las intervenciones del estudio son suministradas por BMS (incluidos sus proveedores)  | Toda intervención del estudio suministrada por BMS y no utilizada solo puede destruirse tras haber sido inspeccionada y conciliada por el Monitor del Estudio responsable, a menos que los envases de la intervención del estudio deban ser inmediatamente destruidos según se requiera por seguridad o para cumplir con las normas locales (por ejemplo, en el caso de agentes citotóxicos o biológicos).<br><br>Las intervenciones del estudio parcialmente utilizadas y/o los envases vacíos pueden ser destruidos luego de una adecuada conciliación y documentación. Sin embargo, el producto medicinal en investigación no utilizado debe ser conciliado por el monitor del centro o el asociado de investigación clínica antes de su destrucción.<br><br>Si las intervenciones del estudio son devueltas, la devolución será arreglada por el Monitor del Estudio responsable. |
| Las intervenciones del estudio son obtenidas por el centro, no suministradas por BMS (o sus proveedores) (por ejemplo, intervenciones del estudio provistas a partir del stock del centro o del suministro comercial, o de parte de una farmacia especializada) | Es responsabilidad del investigador o su designado desechar todos los envases de conformidad con los lineamientos y procedimientos institucionales.   |

Es responsabilidad del investigador o de su designado realizar los arreglos para el desecho de las intervenciones del estudio, siempre que se hayan establecido los procedimientos para el desecho adecuado de acuerdo con los lineamientos y procedimientos federales, estatales, locales e institucionales vigentes, y siempre que se hayan llevado registros apropiados del desecho. Se deben cumplir los siguientes estándares mínimos:

- Las prácticas de desecho en el centro no deben exponer a los seres humanos a riesgos derivados del medicamento.
- Las prácticas y los procedimientos de desecho en el centro deben estar en concordancia con las leyes y regulaciones aplicables, incluido cualquier requisito especial para sustancias controladas o peligrosas.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Handwritten initials 'MS' in blue ink.

Handwritten initials 'MS' in blue ink.

Handwritten signature in blue ink.

- Se debe disponer de procedimientos escritos para el desecho en el centro, los cuales deben respetarse. Los procedimientos se deben archivar junto con los procedimientos operativos estándar del centro y se debe proporcionar una copia a solicitud de BMS.
- Se deben conservar registros que permitan el rastreo de cada envase, que incluyan la fecha en que se desechó, la cantidad desechada y la identificación de la persona que desechó los envases. Se debe documentar el método de desecho (por ejemplo, por incinerador, relleno sanitario autorizado o proveedor autorizado para el desecho de residuos).
- Los registros de contabilidad y desecho deben ser completos, deben estar actualizados y estar a disposición del Monitor del Estudio para que éste pueda revisarlos durante todo el período del estudio clínico.

Es responsabilidad del investigador o de su designado disponer las medidas necesarias para el desecho de todos los envases vacíos.

Si no se cumplen las condiciones para la destrucción, el Monitor del Estudio responsable hará los arreglos necesarios para la devolución de las intervenciones del estudio proporcionadas por BMS (o sus proveedores). La destrucción de intervenciones que no son del estudio obtenidas por el centro, no suministradas por BMS, es responsabilidad exclusiva del investigador o su designado.

## INICIO Y CIERRE DEL ESTUDIO Y DEL CENTRO

El Patrocinador o su designado se reserva el derecho de cerrar el centro de estudio o de poner fin al estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, a la sola discreción del Patrocinador. Los centros de estudio se cerrarán al finalizar el estudio. Un centro de estudio se considera cerrado cuando se han recopilado todos los documentos y suministros del estudio requeridos y se ha realizado una visita de cierre del centro de estudio.

El Investigador puede iniciar el cierre del centro de estudio en cualquier momento, siempre que exista una causa razonable y se dé aviso suficiente antes de la finalización prevista.

Las razones para el cierre anticipado de un centro de estudio por parte del Patrocinador o el Investigador pueden incluir, entre otras, las siguientes:

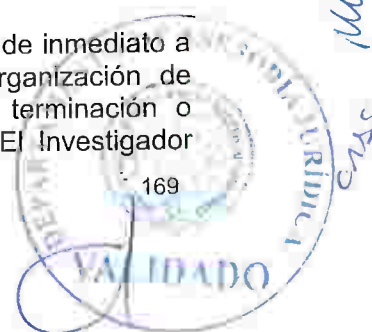
Para la terminación del estudio:

- Interrupción del desarrollo ulterior de la intervención del estudio.

Para la finalización del centro:

- Incumplimiento del investigador con el protocolo, los requisitos del IRB/IEC o las Autoridades Sanitarias locales, los procedimientos del Patrocinador o los lineamientos de las GCP.
- Reclutamiento inadecuado o nulo (evaluado luego de un período razonable) de participantes por parte del Investigador.

Si el estudio se termina o suspende prematuramente, el Patrocinador informará de inmediato a los Investigadores, los IEC/IRB, las autoridades regulatorias y cualquier organización de investigación por contrato utilizada en el estudio acerca del motivo de la terminación o suspensión, según lo especificado por los requisitos regulatorios aplicables. El Investigador



informará sin demora al participante y deberá garantizar la terapia y/o el seguimiento adecuado para el participante.

## DIFUSIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO CLÍNICO

Con el fin de beneficiar a los posibles participantes del estudio, pacientes, proveedores de atención médica e investigadores, y para ayudar a BMS a cumplir con sus compromisos con los participantes del estudio, BMS brindará públicamente información sobre los estudios de investigación clínica y un resumen de sus resultados según las normativas y los requisitos de BMS. BMS publicará la información del estudio en bases de datos locales, nacionales o regionales de conformidad con los estándares nacionales e internacionales de divulgación. BMS también podrá divulgar voluntariamente información a las bases de datos aplicables.

En la Unión Europea (UE), el resumen de resultados y el resumen para la persona común se presentarán en el plazo de 1 año desde la finalización del estudio en la UE/Espacio Económico Europeo y terceros países.

## REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Se debe seleccionar un Investigador Signatario para firmar el Reporte del Estudio Clínico (CSR). Para cada CSR relacionado con este protocolo, se usarán los siguientes criterios para seleccionar al Investigador Signatario:

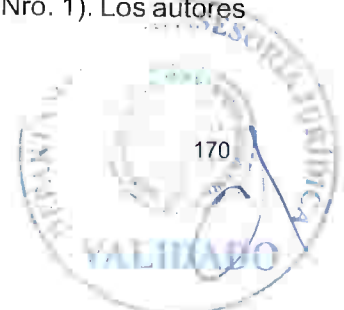
- Investigador Coordinador
- Otros criterios (según determine el equipo del estudio)

## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Los datos recolectados durante este estudio son confidenciales y propiedad del Patrocinador o su designado. Todas las publicaciones o resúmenes que surjan de este estudio deben cumplir con los requisitos de publicación establecidos en el Acuerdo de Estudio Clínico (CTAg) que rige la participación [del centro de estudio o del investigador] en el estudio. Estos requisitos incluyen, aunque no a modo de limitación, la presentación de las publicaciones propuestas al Patrocinador o a su designado lo antes posible previo a la presentación o, de lo contrario, dentro del plazo establecido en el CTAg.

Las publicaciones científicas (como resúmenes, presentaciones y posters de congresos, y manuscritos) de los resultados del estudio constituirán un esfuerzo de colaboración entre el Patrocinador del estudio y los autores externos. Ninguna presentación pública o publicación de ningún resultado preliminar podrá ser realizada por ningún investigador principal, subinvestigador ni por cualquier otro miembro del personal del estudio sin el consentimiento previo por escrito del Patrocinador.

La autoría de las publicaciones del Patrocinador está alineada con los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). La selección de autores se basa en las contribuciones significativas al estudio (es decir, criterio ICMJE Nro. 1). Los autores deben cumplir con los 4 criterios de ICMJE para la autoría:



- 1) Contribución intelectual sustancial a la concepción o el diseño del trabajo; o la adquisición de datos (es decir, participantes evaluables con datos de calidad), análisis o interpretación de datos para el trabajo (por ejemplo, resolución de problemas, asesoramiento, evaluación, ideas y conclusiones);
- 2) Redacción del trabajo o revisión crítica de contenido intelectual importante;
- 3) Aprobación definitiva de la versión a publicar;
- 4) Aceptación de responsabilidad de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la precisión o la integridad de cualquier parte del trabajo sean investigadas y resueltas adecuadamente.

Aquellos que hagan las contribuciones más significativas, como se definió anteriormente, serán considerados por el Patrocinador para la autoría de la publicación primaria. Los subinvestigadores generalmente no serán considerados para la autoría en la publicación primaria. También se considerará la representación geográfica.

Los autores se enumerarán por orden de contribuciones significativas (de mayor a menor), con la excepción del último autor. Los autores en primera y última posición habrán aportado las contribuciones más significativas al trabajo.

Para los análisis secundarios y las publicaciones relacionadas, la lista de autores y el orden de los autores pueden variar respecto del análisis primario para reflejar las contribuciones adicionales.



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



CAAS  
11/11/23

**APÉNDICE 3                    EVENTOS ADVERSOS Y EVENTOS ADVERSOS SERIOS:  
DEFINICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL REGISTRO, LA  
EVALUACIÓN, EL SEGUIMIENTO Y EL REPORTE**

**EVENTOS ADVERSOS**

|   |
|---|
| <b>Definición de evento adverso:</b>  |
| Un Evento Adverso (AE) se define como cualquier ocurrencia médica desfavorable nueva o el agravamiento de una patología médica preexistente que ocurre en un participante de una investigación clínica después de firmar el consentimiento informado, ya sea que se considere relacionado con la intervención del estudio o no.   |
| Por lo tanto, un AE puede ser cualquier signo (por ejemplo, un resultado anormal de un análisis de laboratorio), síntoma o enfermedad desfavorable y no intencionado asociado en forma temporal con la intervención del estudio.  |
| <b>Eventos que <u>cumplen</u> con la definición de AE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Cualquier resultado de análisis de laboratorio anormal (hematología, química clínica o análisis de orina) o resultados de otras evaluaciones de seguridad (por ejemplo, electrocardiogramas, exploraciones radiológicas, mediciones de signos vitales), incluidos aquellos que empeoran desde la condición basal, considerados clínicamente significativos según el juicio médico y científico del investigador. Nótese que los resultados anormales de los análisis de laboratorio u otros hallazgos de las evaluaciones solo deben reportarse como AE si no se dispone del diagnóstico final. Una vez que se conoce el diagnóstico final, el término reportado debe actualizarse para que sea el diagnóstico.</li><li>• Exacerbación de una afección preexistente crónica o intermitente, que incluye un aumento de la frecuencia y/o la intensidad de la afección.</li><li>• Nuevas afecciones detectadas o diagnosticadas después de la administración de la intervención del estudio, aunque la afección pueda haber estado presente antes del inicio del estudio.</li><li>• Signos, síntomas o las secuelas clínicas de una posible interacción medicamentosa.</li><li>• Signos, síntomas o las secuelas clínicas de una posible sobredosis de la intervención del estudio o una medicación concomitante. La sobredosis, como término literal (según el reporte del investigador), no debe informarse como AE / eventos adversos serios (SAE) a menos que se trate de una sobredosis intencional con posible intento de suicidio / autolesión. Tales sobredosis deben informarse independientemente de las secuelas y debe especificar "sobredosis intencional" como término literal.</li></ul> |
| <b>Eventos que <u>NO</u> cumplen con la definición de AE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Procedimiento médico o quirúrgico (por ejemplo, endoscopia, apendicectomía): la afección que conduce al procedimiento es el AE.</li><li>• Situaciones en las que no ocurrió un evento médico adverso (admisión hospitalaria social y/o de conveniencia).</li></ul>  |



CMS

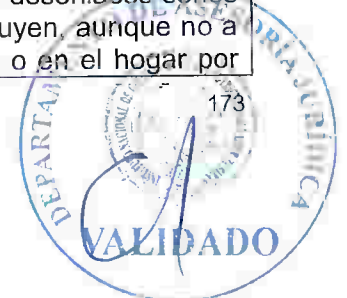
## DEFINICIÓN DE SAE

Si un evento no es un AE según la definición anterior, no puede ser un SAE aunque se cumpla con las condiciones de gravedad.

## EVENTOS ADVERSOS SERIOS

|   |
|---|
| <b>Un Evento Adverso Serio (SAE) se define como cualquier ocurrencia médica desfavorable que, en cualquier dosis:</b>   |
| Causa la muerte   |
| Es un evento con riesgo de vida (definido como un evento en el cual el participante se encontraba en riesgo de muerte en el momento del evento; no se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severo)  |
| Requiere la hospitalización del paciente o causa la prolongación de una hospitalización existente (Ver la NOTA a continuación)<br>NOTA: <ul style="list-style-type: none"><li>• En los estudios clínicos de BMS, las siguientes hospitalizaciones no se consideran SAE:</li><li>• una visita a la sala de emergencias o a otro departamento hospitalario &lt; 24 horas que no termina en internación (a menos que sea considerado un evento médico importante o un evento con riesgo de vida);</li><li>• cirugía electiva, programada antes de firmar el consentimiento;</li><li>• internaciones de acuerdo con el protocolo para un procedimiento médico/quirúrgico programado;</li><li>• evaluación médica de rutina que requiere internación para determinar un estado de salud basal o la evolución del estado de salud (por ejemplo, una colonoscopia de rutina);</li><li>• internación médica/quirúrgica para un fin distinto de remediar el mal estado de salud y que fue programada antes del enrolamiento en el estudio. En estos casos, se requiere documentación apropiada;</li><li>• internación debida a otra circunstancia de la vida que no se relaciona con el estado de salud y no requiere intervención médica/quirúrgica (por ejemplo, falta de vivienda, insuficiencia económica, retiro del cuidador, circunstancias familiares, cuestiones administrativas);</li><li>• internación para la administración de tratamiento antineoplásico en ausencia de cualquier otro SAE (esto se aplica a protocolos de oncología).</li></ul> |
| Causa discapacidad/incapacidad persistente o significativa  |
| Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento   |
| Es un evento médico importante (definido como un evento médico que puede no ser potencialmente fatal de inmediato o causar la muerte o la hospitalización, pero que, según el criterio médico y científico apropiado, puede poner en peligro al participante o requerir intervención [por ejemplo, médica, quirúrgica] para evitar uno de los otros desenlaces serios enumerados en la definición anterior). Los ejemplos de tales eventos incluyen, aunque no a modo de limitación, el tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en el hogar por  |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



A

Mullaly

CA05

*[Handwritten signature]*

broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a la hospitalización). El potencial daño hepático inducido por el medicamento (DILI) también es considerado un evento médico importante (Ver la Sección 9.2.7, Potencial Daño Hepático Inducido por el Medicamento, del protocolo para la definición de DILI potencial).

El embarazo y el potencial daño hepático inducido por el medicamento (DILI) deben seguir los mismos plazos y procesos de comunicación a BMS que se usan para los SAE (Ver la Sección 9.2.5, Embarazo, del protocolo para obtener información sobre los informes de embarazos).

## EVALUACIÓN DE AE Y SAE

### Evaluación de la causalidad

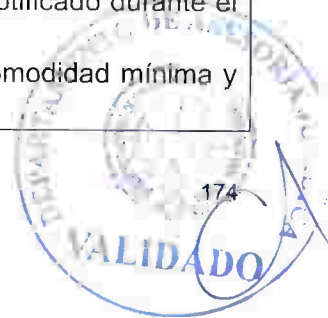
- El investigador está obligado a evaluar la relación entre la intervención del estudio y cada ocurrencia de cada AE / SAE.
- Una "posibilidad razonable" de una relación implica que hay hechos, pruebas y/o argumentos que sugieren que una relación causal –a diferencia de una relación– no puede descartarse.
- El investigador utilizará su juicio clínico para determinar la relación.
- Se considerarán e investigarán causas alternativas, como enfermedades subyacentes, terapia concomitante y otros factores de riesgo, así como la relación temporal del evento con la administración de la intervención del estudio.
- El investigador también consultará el Manual del Investigador (IB) y/o la Información sobre el Producto, para los productos comercializados, en su evaluación.
- Para cada AE / SAE, el investigador debe documentar en las notas médicas que ha revisado el AE / SAE y ha proporcionado una evaluación de su causalidad.
- Puede haber situaciones en las que se ha producido una SAE y el investigador tiene información mínima para incluir en el informe inicial al Patrocinador. Sin embargo, es muy importante que el investigador siempre realice una evaluación de la causalidad para cada evento antes de la transmisión inicial de los datos del SAE al Patrocinador.
- El investigador puede cambiar su opinión respecto de la causalidad a la luz de la información de seguimiento y enviar un informe de seguimiento del SAE con la evaluación de causalidad actualizada.
- La evaluación de la causalidad es 1 de los criterios utilizados para determinar los requisitos de reporte regulatorio.

### Evaluación de intensidad

Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, NCI-CTCAE versión 5.0.

El investigador hará una evaluación de la intensidad de cada AE y SAE notificado durante el estudio y lo asignará a una de las siguientes categorías:

- Leve: Un evento que el participante tolera fácilmente, que causa incomodidad mínima y no interfiere con las actividades cotidianas.



C.455

*Handwritten signature*



- Moderado: Un evento que causa suficiente incomodidad e interfiere con las actividades cotidianas normales.
  - Grave: Un evento que impide las actividades cotidianas normales. Un AE que se evalúa como grave no debe confundirse con un SAE. Grave es una categoría que se utiliza para calificar la intensidad de un evento, y tanto AE como SAE se pueden evaluar como graves.
- Un evento se define como "serio" cuando cumple al menos 1 de los resultados predefinidos descritos en la definición de SAE, NO cuando se clasifica como grave.

### Seguimiento de AE y SAE

Si inicialmente solo se dispone de información limitada, se requieren informes de seguimiento (Nota: Los informes de seguimiento de SAE deben incluir los mismos términos inicialmente informados por el investigador).

Si un SAE en curso cambia en su intensidad o en su relación con la intervención del estudio, o si se dispone de información nueva, el informe del SAE debe ser actualizado y presentado dentro de las 24 horas a BMS (o a su designado) utilizando el mismo procedimiento usado para la transmisión del informe inicial del SAE.

A todos los AE/SAE se les debe realizar el seguimiento hasta su resolución o estabilización.

### REPORTE DE SAE AL PATROCINADOR O A LA PERSONA DESIGNADA POR ESTE

- Los SAE, ya sean relacionados o no relacionados con la intervención del estudio, y los embarazos deben ser informados a BMS (o a su designado) prontamente, sin exceder las 24 horas después de tomar conocimiento del evento.
- Los SAE deben ser registrados en el Formulario de Reporte de SAE.
  - El método requerido para el reporte de datos de SAE es a través del formulario electrónico de reporte del caso (eCRF).
  - El Formulario de Reporte de SAE en papel solo constituye un resguardo para cuando el sistema de captura electrónica de datos (EDC) no está disponible o no funciona para la transmisión del eCRF a BMS (o a su designado).
    - ◆ En tal caso, el formulario impreso en papel debe ser transmitido por correo electrónico o por fax con acuse de recibo.
    - ◆ Cuando se utilizan formularios impresos en papel, los formularios originales deben permanecer en el centro.
- Los embarazos deben registrarse en un Formulario de Vigilancia del Embarazo en papel y transmitirse por correo electrónico o por fax con acuse de recibo.

**Dirección de correo electrónico para SAE: [worldwide.safety@BMS.com](mailto:worldwide.safety@BMS.com)**

**Número de fax para SAE: Será proporcionado por el monitor del centro local.**

**Contacto telefónico para SAE (requerido para el reporte de SAE y embarazos): Será proporcionado por el monitor del centro local.**



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'A' and the name 'CNS'.

## APÉNDICE 4 DEFINICIÓN DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

El Apéndice 4 proporciona información general y definiciones relacionadas con la mujer en edad fértil (WOCBP) y los métodos anticonceptivos que se pueden aplicar a la mayoría de los estudios clínicos. Para obtener información específica de este estudio sobre los requisitos anticonceptivos aceptables para participantes de ambos sexos, Ver la Sección 6.1, Criterios de Inclusión, del protocolo. Solo los métodos anticonceptivos descritos en la Sección 6.1, Criterios de Inclusión, del protocolo son aceptables para este estudio.

### DEFINICIONES

#### Mujeres en edad fértil (WOCBP)

Una mujer se considera fértil luego de la menarca y hasta que pase a ser posmenopáusica, a menos que sea permanentemente estéril. Los métodos de esterilización permanente incluyen histerectomía, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral.

#### Las mujeres de las siguientes categorías no se consideran WOCBP:

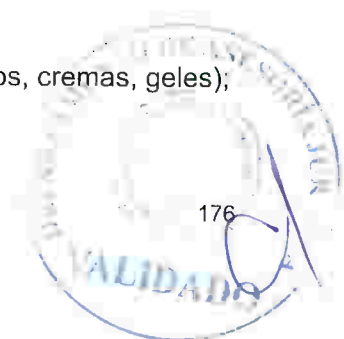
- Mujeres premenárrquicas
- Mujeres premenopáusicas sometidas a 1 de los siguientes procedimientos:
  - Histerectomía documentada
  - Salpingectomía bilateral documentada
  - Ooforectomía bilateral documentada

Nota: La documentación puede provenir de la revisión por parte del personal del centro de los registros médicos de la participante, el examen médico o una entrevista sobre los antecedentes médicos.

- Mujer posmenopáusica:
  - El estado posmenopáusico se define como 12 meses de amenorrea en una mujer mayor de 45 años de edad, en ausencia de otras causas biológicas o fisiológicas. Además, las mujeres menores de 55 años de edad deben tener un nivel sérico de hormona folículo-estimulante (FSH) > 40 mUI/ml para confirmar la menopausia.

Nota: Es probable que las mujeres tratadas con terapia de reemplazo hormonal (HRT) tengan los niveles de FSH suprimidos artificialmente y pueden requerir un período de lavado con el fin de obtener el nivel fisiológico de FSH. La duración del período de reposo farmacológico depende del tipo de HRT utilizada. Los lineamientos sugeridos para la duración de los períodos de reposo farmacológico para los distintos tipos de HRT se presentan a continuación. Los investigadores deben emplear su criterio al verificar los niveles séricos de FSH.

- un mínimo de 1 semana para los productos vaginales hormonales (anillos, cremas, geles);
- un mínimo de 4 semanas para los productos transdérmicos;
- un mínimo de 8 semanas para los productos orales.



Otros productos parenterales pueden requerir períodos de reposo farmacológico de hasta 6 meses. Si el nivel sérico de FSH es  $> 40$  mIU/ml en cualquier momento durante el período de reposo farmacológico, la mujer se puede considerar postmenopáusica.

### Final de la exposición sistémica relevante

El final de la exposición sistémica relevante es el momento en que la intervención del estudio (producto medicinal en investigación [IP/IMP] y otras intervenciones del estudio, es decir, No IMP/AxMP requeridos para el estudio) o cualquier metabolito principal activo ha disminuido a una concentración que ya no se considera relevante para la teratogenicidad o fetotoxicidad humana. Esto debe evaluarse en el contexto de los márgenes de seguridad del nivel en el que no se observan efectos adversos (NOAEL) o el tiempo requerido para que pasen 5 vidas medias de la intervención del estudio.

### MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Las leyes y reglamentaciones locales pueden requerir el uso de métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales.

#### Métodos anticonceptivos altamente eficaces que dependen del usuario:

*Tasa de fracaso  $< 1\%$  por año cuando se usan de manera consistente y correcta.<sup>a</sup>*

- Anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progestágeno), asociada con la inhibición de la ovulación y/o implantación. (Este método anticonceptivo solo puede ser usado por participantes WOCBP en estudios en los cuales la anticoncepción hormonal está permitida por el protocolo del estudio).<sup>b</sup>
  - orales (píldoras anticonceptivas orales)
  - intravaginales (anillos)
  - transdérmicos
- La anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progestágeno) debe comenzar al menos 30 días antes del inicio de la terapia del estudio.

- Anticonceptivos hormonales con progestágeno solamente, asociados con la inhibición de la ovulación (este método anticonceptivo solo puede ser usado por participantes WOCBP en estudios en los cuales la anticoncepción hormonal está permitida por el protocolo del estudio).<sup>b</sup>
  - orales
  - inyectables
- La anticoncepción hormonal con progestágeno solamente debe comenzar al menos 30 días antes del inicio de la terapia del estudio.

#### Métodos anticonceptivos altamente eficaces que son independientes del usuario:

- Anticoncepción hormonal implantable con progestágeno solamente, asociada con la inhibición de la ovulación y/o la implantación (este método anticonceptivo solo puede ser



usado por participantes WOCBP en estudios en los cuales la anticoncepción hormonal está permitida por el protocolo del estudio).<sup>b</sup>

- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Sistema intrauterino (IUS) (este método anticonceptivo solo puede ser usado por participantes WOCBP en estudios en los cuales la anticoncepción hormonal está permitida por el protocolo del estudio).<sup>b,c</sup>
- Oclusión tubaria bilateral

- Pareja vasectomizada

Los participantes varones deberán usar siempre un preservativo de látex u otro material sintético durante cualquier actividad sexual (por ejemplo, vaginal, anal, oral) con una WOCBP, incluso aunque los participantes se hayan sometido a una vasectomía exitosa o su pareja esté embarazada o amamantando.

- Abstinencia sexual

*La abstinencia sexual se considera un método anticonceptivo altamente eficaz solo si se define como la ausencia de actividad heterosexual durante todo el período de riesgo asociado con la intervención del estudio. La confiabilidad de la abstinencia sexual debe ser evaluada en relación con la duración del estudio y el estilo de vida preferido y usual de la participante.*

- La abstinencia continua debe comenzar al menos 30 días antes del inicio de la terapia del estudio.
- No es necesario usar ningún otro método anticonceptivo cuando se elige la abstinencia completa.
- Las participantes WOCBP que eligen la abstinencia completa deben seguir realizando pruebas de embarazo según se especifica en la Sección 2 del protocolo.
- Se debe analizar el uso de métodos anticonceptivos aceptables altamente eficaces alternativos en caso de que la participante WOCBP decida no seguir con la abstinencia completa.
- La abstinencia periódica (que incluye, entre otros, los métodos del calendario, sintotérmico, posterior a la ovulación), el retiro (coitus interruptus), el uso de espermicidas solamente y el método de amenorrea durante la lactancia (LAM) no son métodos anticonceptivos aceptables para este estudio.

#### NOTAS:

<sup>a</sup> Las tasas de fracaso durante el uso típico pueden diferir de aquellas logradas cuando el método se usa de manera consistente y correcta. El uso debe ser consistente con las regulaciones locales respecto del uso de métodos anticonceptivos para participantes de estudios clínicos.

<sup>b</sup> La anticoncepción hormonal puede ser susceptible de interacciones con la intervención del estudio, lo cual puede reducir la eficacia del método anticonceptivo. La anticoncepción hormonal se permite solo cuando existe suficiente evidencia de que el producto medicinal experimental y otras medicaciones del estudio no alterarán las exposiciones hormonales, de modo que la anticoncepción resulte ineficaz o cause mayor exposición que podría ser potencialmente peligrosa. En tal caso, se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos. Para obtener información específica para este estudio sobre la aceptación de anticoncepción hormonal, remítase a la Sección 6.1, Criterios de Inclusión, y la Sección 7.7.1, Tratamientos Prohibidos y/o Restringidos, del protocolo.

<sup>c</sup> Los sistemas intrauterinos de liberación de hormonas (IUS) son métodos anticonceptivos aceptables en ausencia de estudios definitivos sobre interacciones medicamentosas cuando la exposición hormonal de los dispositivos intrauterinos no altera la eficacia de la anticoncepción. Para obtener información específica para

este estudio sobre la aceptación de anticoncepción hormonal, remítase a la Sección 6.1, Criterios de Inclusión, y la Sección 7.7.1, Tratamientos Prohibidos y/o Restringidos, del protocolo.

**Métodos anticonceptivos de menor eficacia que dependen del usuario:**

*Tasa de fracaso >1% por año cuando se usan de manera consistente y correcta.*

- Preservativo masculino o femenino, con o sin espermicida. Los preservativos masculinos y femeninos no pueden usarse simultáneamente.
- Diafragma con espermicida
- Capuchón cervical con espermicida
- Esponja vaginal con espermicida
- Anticonceptivos hormonales orales con progestágeno solamente, en los cuales la inhibición de la ovulación no es el mecanismo de acción principal (este método anticonceptivo no puede ser usado por participantes WOCBP en estudios en los cuales la anticoncepción hormonal está prohibida)

**Métodos anticonceptivos inaceptables**

- Abstinencia periódica (métodos del calendario, sintotérmico, posovulación)
- De retiro (coitus interruptus)
- Espermicida solamente
- Método de amenorrea durante la lactancia (LAM)

**RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE EL EMBARAZO**

La guía para la recolección de información sobre el embarazo y el resultado del embarazo en el Formulario de Vigilancia del Embarazo se proporciona en la Sección 9.2.5, Embarazo, del protocolo y el Apéndice 3.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**APÉNDICE 5 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES  
MIELODISPLÁSICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA  
SALUD (2016)**

| Hallazgos en sangre periférica y médula ósea, y citogenética de los síndromes mielodisplásicos (MDS) |                     |                         |  |  |   |
|--|---------------------|-------------------------|--|--|---|
| Nombre   | Linajes displásicos | Citopenias <sup>a</sup> | Sideroblastos en anillo como % de elementos eritroides de médula | Blastos en médula ósea (BM) y sangre periférica (PB) | Citogenética por análisis cariotípico convencional                                  |
| MDS con displasia de un solo linaje (MDS-SLD)  | 1                   | 1 o 2                   | < 15% / < 5% <sup>b</sup>  | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para MDS con del(5q) aislado |
| MDS con displasia multilinaje (MDS-MLD)  | 2 o 3               | 1-3                     | < 15% / < 5% <sup>b</sup>  | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para MDS con del(5q) aislado |
| MDS con sideroblastos en anillo (MDS-RS)   | 1                   | 1 o 2                   | ≥ 15% / ≥ 5% <sup>b</sup>  | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para MDS con del(5q) aislado |
| MDS-RS con displasia de un solo linaje (MDS-RS-SLD)  | 1                   | 1 o 2                   | ≥ 15% / ≥ 5% <sup>b</sup>  | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para MDS con del(5q) aislado |
| MDS-RS con displasia multilinaje (MDS-RS-MLD)  | 2 o 3               | 1-3                     | ≥ 15% / ≥ 5% <sup>b</sup>  | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para MDS con del(5q) aislado |
| MDS con del(5q) aislado  | 1-3                 | 1-2                     | Ninguno o cualquiera   | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer               | del(5q) solo o con 1 anomalía adicional excepto -7 o del(7q)                        |
| MDS con exceso de blastos (MDSEB)  |                     |                         |  |  |   |
| MDS-EB-1   | 0-3                 | 1-3                     | Ninguno o cualquiera   | BM 5-9% o PB 2-4%, sin bastones de Auer              | Cualquiera  |
| MDS-EB-2   | 0-3                 | 1-3                     | Ninguno o cualquiera   | BM 10-19% o PB 5-19% o bastones de Auer              | Cualquiera  |
| MDS, inclasificable (MDS-U)  |                     |                         |  |  |   |
| • con 1% de blastos sanguíneos   | 1-3                 | 1-3                     | Ninguno o cualquiera   | BM < 5%, PB=1% <sup>c</sup> , sin bastones de Auer   | Cualquiera  |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



|  |     |     |                      |  |                            |
|--|-----|-----|----------------------|--|----------------------------|
| • con displasia de un solo linaje y pancitopenia   | 1   | 3   | Ninguno o cualquiera | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer | Cualquiera                 |
| • basado en la definición de anomalía citogenética | 0   | 1-3 | < 15% <sup>d</sup>   | BM < 5%, PB < 1%, sin bastones de Auer | Anormalidad que define MDS |
| Citopenia refractaria infantil                     | 1-3 | 1-3 | Ninguno              | BM < 5%, PB < 2%                       | Cualquiera                 |

<sup>a</sup> Citopenias definidas por hemoglobina < 10 g/dL, recuento de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L y recuento absoluto de neutrófilos < 1.8 x 10<sup>9</sup>/L; rara vez, el MDS puede presentarse con anemia o trombocitopenia leves por encima de estos niveles. Los monocitos de sangre periférica deben ser < 1 x 10<sup>9</sup>/L.

<sup>b</sup> Si está presente la mutación SF3B1.

<sup>c</sup> Se debe registrar un 1% de blastos en sangre periférica en al menos dos ocasiones separadas.

<sup>d</sup> Los casos con ≥ 15% de sideroblastos en anillo por definición tienen displasia eritroide significativa y se clasifican como MDS-RS-SLD.

Fuentes: Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



## APÉNDICE 6 SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTAJE PRONÓSTICO REVISADO

### Grupos de riesgo citogenético según el IPSS-R

| Subgrupos de pronóstico citogenético | Anormalidades citogenéticas  |
|--------------------------------------|--|
| Muy bueno                            | -Y, del(11q)   |
| Bueno                                | Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble incluyendo del(5q)                |
| Intermedio                           | del(7q), +8, +19, i(17q), cualquier otro clon simple o doble independiente   |
| Malo                                 | -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doble incluyendo -7/del(7q), Complejo: 3 anomalías |
| Muy malo                             | Complejo: >3 anomalías   |

### Valores de puntaje pronóstico según el IPSS-R

| Variable de pronóstico           | 0         | 0.5        | 1         | 1.5 | 2          | 3    | 4        |
|----------------------------------|-----------|------------|-----------|-----|------------|------|----------|
| Citogenética                     | Muy bueno | -          | Bueno     | -   | Intermedio | Malo | Muy malo |
| Blastos en médula ósea (%)       | ≤ 2       | -          | > 2 - < 5 | -   | 5 - 10     | > 10 | -        |
| Hemoglobina (g/dL)               | ≥ 10      | -          | 8 - < 10  | < 8 | -          | -    | -        |
| Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L) | ≥ 100     | 50 - < 100 | < 50      | -   | -          | -    | -        |
| ANC (x 10 <sup>9</sup> /L)       | ≥ 0.8     | < 0.8      | -         | -   | -          | -    | -        |

### Categorías / puntajes de riesgo pronóstico según el IPSS-R

| Categoría de riesgo | Puntaje de riesgo |
|---------------------|-------------------|
| Muy bajo            | ≤ 1.5             |
| Bajo                | > 1.5 - 3         |
| Intermedio          | > 3 - 4.5         |
| Alto                | > 4.5 - 6         |
| Muy alto            | > 6               |



**IPSS-R: Resultados clínicos por categoría de riesgo pronóstico<sup>a</sup>**

|                            | No. de pacientes | Muy bajo | Bajo | Intermedio | Alto | Muy alto |
|----------------------------|------------------|----------|------|------------|------|----------|
| Pacientes (%)              | 7012             | 19%      | 38%  | 20%        | 13%  | 10%      |
| Supervivencia <sup>b</sup> | -                | 8.8      | 5.3  | 3.0        | 1.6  | 0.8      |
| AML/25% <sup>b,c</sup>     | -                | NR       | 10.8 | 3.2        | 1.4  | 0.7      |

<sup>a</sup> Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.

<sup>b</sup> Medianas, años.

<sup>c</sup> Mediana del tiempo hasta el 25% de evolución de AML.

Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820-9.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Handwritten signature and initials in blue ink, including the letters 'C.A.S.' at the bottom.

APÉNDICE 7

CRITERIOS DE RESPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO  
INTERNACIONAL PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS  
2006

| Alteración de la historia natural del MDS según los criterios del IWG para el MDS (Cheson 2006) |  |
|---|--|
| Categoría   | Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)   |
| Remisión completa (CR) <sup>c</sup>   | Médula ósea: ≤ 5% de mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares <sup>a</sup><br>Se observará displasia persistente <sup>a,b</sup><br>Sangre periférica <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hgb ≥ 11 g/dL</li> <li>- Plaquetas ≥ 100 X 10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Neutrófilos ≥ 1.0 X 10<sup>9</sup>/L<sup>b</sup> Blastos 0%</li> </ul>   |
| Remisión parcial (PR) <sup>c</sup>  | Todos los criterios de CR si es anormal antes del tratamiento excepto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastos en médula ósea reducidos en ≥ 50% respecto del valor pretratamiento, pero aún &gt; 5%</li> <li>- Celularidad y morfología no relevantes</li> </ul>   |
| CR de médula <sup>b,c</sup>   | Médula ósea: ≤ 5% de mieloblastos y reducción ≥ 50% respecto del valor pretratamiento <sup>b</sup><br>Sangre periférica: si hay respuestas de HI, se observarán además de la CR de médula <sup>b</sup> .   |
| Enfermedad estable (SD)   | Imposibilidad de lograr al menos PR, pero sin evidencia de progresión durante > 8 semanas  |
| Falla <sup>c</sup>  | Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por un empeoramiento de las citopenias, aumento del porcentaje de blastos de médula ósea, o progresión a un subtipo FAB de MDS más avanzado que antes del tratamiento.   |
| Recaída luego de CR o PR <sup>c</sup>   | Al menos 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retorno al porcentaje de blastos en médula ósea pretratamiento</li> <li>- Disminución de ≥ 50% desde los niveles máximos de remisión/respuesta en granulocitos o plaquetas<sup>c</sup></li> <li>- Reducción de la concentración de Hgb en ≥ 1.5 g/dL o dependencia de transfusiones</li> </ul>  |
| Respuesta citogenética <sup>c</sup>   | Completa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de anomalías nuevas</li> </ul> Parcial: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de al menos 50% de la anomalía cromosómica</li> </ul>  |
| Progresión de la enfermedad   | Para pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos de 5% de blastos: aumento ≥ 50% en blastos hasta &gt; 5% de blastos</li> <li>- 5%-10% de blastos: aumento ≥ 50% hasta &gt; 10% de blastos</li> <li>- 10%-20% de blastos: aumento ≥ 50% hasta &gt; 20% de blastos</li> <li>- 20%-30% de blastos<sup>d</sup>: aumento ≥ 50% hasta &gt; 30% de blastos</li> </ul> Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución ≥ 50% desde la remisión/respuesta máxima en granulocitos o plaquetas<sup>c</sup></li> <li>- Reducción de Hgb en ≥ 2 g/dL</li> <li>- Dependencia de transfusiones</li> </ul> |



| Alteración de la historia natural del MDS según los criterios del IWG para el MDS (Cheson 2006) |  |
|---|--|
| Categoría   | Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 4 semanas)   |
| Supervivencia <sup>c</sup>  | Criterios de valoración: <ul style="list-style-type: none"> <li>- General: muerte por cualquier causa</li> <li>- Libre de eventos: falla o muerte por cualquier causa</li> <li>- PFS: progresión de la enfermedad o muerte por MDS</li> <li>- DFS: tiempo hasta la recaída</li> <li>- Muerte por causa específica: muerte relacionada con MDS</li> </ul> |

REFERENCIAS: CR = remisión completa; FAB = Franco-Estadounidense-Británico; Hgb = hemoglobina; HI = mejora hematológica; IWG = Grupo de Trabajo Internacional; MDS = síndromes mielodisplásicos; PR = remisión parcial; PFS = supervivencia libre de progresión; DFS = supervivencia libre de enfermedad.

<sup>a</sup> Los cambios displásicos deben considerar el rango normal de cambios displásicos (modificación).

<sup>b</sup> Modificación a los criterios de respuesta del IWG (2000).

<sup>c</sup> Criterios no aplicables para la población de pacientes del ACE-536-MDS-002.

<sup>d</sup> 20 – 30% de blastos se considera AML según la clasificación de la OMS (Vardiman, 2009).

Notas: Las deleciones a los criterios del IWG no se muestran. Para convertir la hemoglobina de gramos por decilitro a gramos por litro, multiplicar los gramos por decilitro por 10.

Fuente: Cheson, BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 Jul 15;108 (2):419-25.

| Mejora hematológica según los criterios del IWG (Cheson, 2006)              |   |
|---|---|
| Mejora hematológica <sup>a</sup>  | Criterios de respuesta (las respuestas deben durar al menos 8 semanas) <sup>b</sup>   |
| Respuesta eritroide (HI-E) (pretratamiento, <11 g/dL)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de hemoglobina de <math>\geq 1.5</math> g/dL</li> <li>- Reducción relevante en unidades de transfusión de RBC en un número absoluto de al menos 4 transfusiones de pRBC/8 semanas en comparación con el número de transfusiones pretratamiento en las 8 semanas previas</li> </ul> |
| Respuesta de plaquetas (HI-P) (pretratamiento, <100 X 10 <sup>9</sup> /L)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento absoluto de <math>\geq 30</math> X 10<sup>9</sup>/L para pacientes que inician con &gt; 20 X 10<sup>9</sup>/L de plaquetas</li> <li>- Aumento de &lt; 20 X 10<sup>9</sup>/L a <math>\geq 20</math> X 10<sup>9</sup>/L y de al menos 100%<sup>b</sup></li> </ul>                    |
| Respuesta de neutrófilos (HI-N) (pretratamiento, <1.0 X 10 <sup>9</sup> /L) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de al menos 100% y aumento absoluto <math>&gt; 0.5</math> X 10<sup>9</sup>/L<sup>b</sup></li> </ul>  |
| Progresión o recaída luego de HI <sup>c</sup>                               | Al menos 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de al menos 50% desde los niveles de respuesta máximos en granulocitos o plaquetas</li> <li>- Reducción de Hgb de <math>\geq 1.5</math> g/dL</li> <li>- Dependencia de transfusiones</li> </ul>  |

Hgb = hemoglobina; HI-E = mejora hematológica respuesta eritroide; HI-N = mejora hematológica respuesta de neutrófilos; HI-P = mejora hematológica respuesta de plaquetas; IWG = Grupo de Trabajo Internacional; pRBC = concentrado de eritrocitos; RBC = glóbulo rojo; sem. = semana.

<sup>a</sup> Promedio de recuentos pretratamiento de al menos 2 mediciones (no influidas por transfusiones, es decir, sin transfusiones de RBC durante 2 semanas y sin transfusiones de plaquetas durante 1 semana)  $\geq 1$  semana de diferencia (modificación).

<sup>b</sup> Modificación a los criterios de respuesta del IWG (2000).

<sup>c</sup> En ausencia de otra explicación, tal como infección aguda, ciclos repetidos de quimioterapia (modificación), hemorragia gastrointestinal, hemólisis y demás. Se recomienda reportar los 2 tipos de respuesta eritroide y de plaquetas en general, así como por patrón de respuesta individual.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**Notas:**

Las deleciones a los criterios del IWG no se muestran. Para convertir los niveles de hemoglobina de gramos por decilitro a gramos por litro, multiplicar los gramos por decilitro por 10.

**Se aplicarán las siguientes modificaciones específicas del estudio:** Para adaptarse a la carga transfusional basal variable de la población de pacientes del ACE-536-MDS-002, la HI-E se definirá de la siguiente manera:

- Pacientes con una carga transfusional basal de < 4 unidades de pRBC/8 semanas antes de la primera dosis del producto en investigación: aumento de Hgb de  $\geq 1.5$  g/dL en ausencia de transfusiones.
- Pacientes con una carga transfusional basal de  $\geq 4$  unidades de pRBC/8 semanas: una reducción relevante de unidades de pRBC en un número absoluto de al menos 4 unidades de pRBC/8 semanas en comparación con la carga transfusional basal en las 8 semanas anteriores a la primera dosis del producto en investigación.

Fuente: *Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 Jul 15;108 (2):419-25.*

AS

AS

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023

AS



CMS

**APÉNDICE 8 ESTADO FUNCIONAL SEGÚN EL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)**

| Estado funcional según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) |  |
|--|--|
| Grado  | ECOG   |
| 0  | Completamente activo, puede realizar todas las funciones anteriores a la enfermedad sin restricciones.   |
| 1  | Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de carácter liviano o sedentario, por ejemplo, tareas domésticas livianas, trabajo de oficina. |
| 2  | Ambulatorio y capaz de realizar todas las actividades de su cuidado personal, pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Ambulatorio más del 50% de las horas de vigilia.         |
| 3  | Solo capaz de algunas actividades de su cuidado personal, confinado a la cama o silla durante más del 50% de las horas de vigilia.   |
| 4  | Completamente discapacitado. No puede realizar ninguna actividad de cuidado personal. Totalmente confinado a la cama o silla.  |
| 5  | Muerto.  |

Fuente: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, and Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:(6)649–55.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



## APÉNDICE 9 ECUACIÓN DE MDRD GFR DE 4 VARIABLES

Para la creatinina sérica en mg/dL:

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.212 \text{ si es afroamericano})$   
(unidades convencionales)

Los niveles de creatinina en  $\mu\text{mol/L}$  se pueden convertir a mg/dL dividiéndolos por 88.4.

Fuente:

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



APÉNDICE 10 FACT-AN

FACT-An (versión 4)

A continuación, encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su enfermedad han señalado como importantes. **Por favor, marque con un círculo un número por línea para indicar su respuesta en la medida en que se aplique a los últimos 7 días.**

|                                    |   | Nada en absoluto | Un poco | Algo | Bastante | Mucho |
|------------------------------------|---|------------------|---------|------|----------|-------|
| <b>BIENESTAR FÍSICO</b>            |   |                  |         |      |          |       |
| GP1                                | Tengo falta de energía .....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP2                                | Tengo náuseas .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP3                                | Debido a mi condición física, tengo problemas para cumplir con las necesidades de mi familia .....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP4                                | Siento dolor .....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP5                                | Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP6                                | Me siento enfermo .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GP7                                | Me veo obligado a pasar tiempo en la cama .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| <b>BIENESTAR SOCIAL / FAMILIAR</b> |   |                  |         |      |          |       |
| GS1                                | Me siento cerca de mis amigos .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GS2                                | Recibo apoyo emocional de mi familia .....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GS3                                | Recibo apoyo de mis amigos.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GS4                                | Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GS5                                | Estoy satisfecha con la comunicación familiar sobre mi enfermedad .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GS6                                | Me siento cerca de mi pareja (o la persona que es mi principal soporte).....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| Q1                                 | <i>Independientemente de su nivel actual de actividad sexual, por favor responda la siguiente pregunta. Si prefiere no hacerlo, marque este casillero <input type="checkbox"/> y pase a la siguiente sección.</i> |                  |         |      |          |       |
| GS7                                | Estoy satisfecho con mi vida sexual .....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Por favor, marque con un círculo un número por línea para indicar su respuesta en la medida en que se aplica a los últimos 7 días.

**BIENESTAR EMOCIONAL**

|     |   | Nada en absoluto | Un poco | Algo | Bastante | Mucho |
|-----|---|------------------|---------|------|----------|-------|
| GE1 | Me siento triste.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GE2 | Estoy satisfecho con la manera en la que estoy haciendo frente a mi enfermedad..... | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GE3 | Estoy perdiendo la esperanza en la lucha contra mi enfermedad.....                  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GE4 | Me siento nervioso.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GE5 | Me preocupa morir.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GE6 | Me preocupa que mi afección empeore.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |

**BIENESTAR FUNCIONAL**

|     |  | Nada en absoluto | Un poco | Algo | Bastante | Mucho |
|-----|--|------------------|---------|------|----------|-------|
| GF1 | Soy capaz de trabajar (incluido el trabajo en el hogar).....       | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF2 | Mi trabajo (incluido el trabajo en el hogar) es satisfactorio..... | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF3 | Soy capaz de disfrutar la vida.....                                | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF4 | He aceptado mi enfermedad.....                                     | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF5 | Estoy durmiendo bien.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF6 | Estoy disfrutando las cosas que suelo hacer por diversión.....     | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| GF7 | Estoy satisfecho con la calidad de mi vida en este momento....     | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |

*A*



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



Por favor, marque con un círculo un número por línea para indicar su respuesta en la medida en que se aplique a los últimos 7 días.

| <u>PREOCUPACIONES ADICIONALES</u> |   | Nada en absoluto | Un poco | Algo | Bastante | Mucho |
|-----------------------------------|---|------------------|---------|------|----------|-------|
| HI7                               | Me siento fatigado.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| HI12                              | Me siento muy débil.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An1                               | Me siento apático ("agotado").....                                      | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An2                               | Me siento cansado.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An3                               | Tengo dificultades para <u>iniciar</u> cosas porque estoy cansado.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An4                               | Tengo dificultades para <u>terminar</u> cosas porque estoy cansado..... | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An5                               | Tengo energía.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An6                               | Tengo dificultad para caminar.....                                      | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An7                               | Soy capaz de realizar mis actividades habituales.....                   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An8                               | Necesito dormir durante el día.....                                     | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An9                               | Me siento mareado.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An10                              | Tengo dolores de cabeza.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| B1                                | He sentido falta de aliento.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An11                              | Tengo dolor de pecho.....   | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An12                              | Me siento demasiado cansado para comer.....                             | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| BL4                               | Me interesa el sexo.....  | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An13                              | Estoy motivado para realizar mis actividades habituales.....            | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An14                              | Necesito ayuda para realizar mis actividades habituales.....            | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An15                              | Me frustra estar demasiado cansado para hacer las cosas que quiero..... | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |
| An16                              | Tengo que limitar mi actividad social porque estoy cansado.....         | 0                | 1       | 2    | 3        | 4     |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*Handwritten signatures and initials:*  
A  
MULLA  
CAAS

## APÉNDICE 11 ELEMENTOS DE PGI-S

### PGI-S-F (Fatiga)

¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor la gravedad de su fatiga en los últimos 7 días?

- 1 Ninguna
- 2 Leve
- 3 Moderada
- 4 Grave
- 5 Muy Grave

### PGI-S-SoB (Dificultad para Respirar)

¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor la gravedad de su dificultad para respirar en los últimos 7 días?

- 1 Ninguna
- 2 Leve
- 3 Moderada
- 4 Grave
- 5 Muy Grave

### PGI-S-W (Debilidad)

¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor la gravedad de su debilidad en los últimos 7 días?

- 1 Ninguna
- 2 Leve
- 3 Moderada
- 4 Grave
- 5 Muy Grave



**PGI-S-D (Mareo)**

¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor la gravedad de su mareo en los últimos 7 días?

- 1 Ninguna
- 2 Leve
- 3 Moderada
- 4 Grave
- 5 Muy Grave



Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



SVS

**APÉNDICE 12 EQ-5D-5L**

Bajo cada título, sírvase tildar UN casillero que mejor describa su salud HOY.

**1. MOVILIDAD**

- No tengo problemas para caminar  1
- Tengo problemas leves para caminar  2
- Tengo problemas moderados para caminar  3
- Tengo problemas graves para caminar  4
- No puedo caminar  5

**2. AUTOCUIDADO**

- No tengo problemas para lavarme o vestirme  1
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme  2
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme  3
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme  4
- No puedo lavarme o vestirme  5

**3. ACTIVIDADES HABITUALES** (por ejemplo, trabajo, estudio, tareas domésticas, actividades familiares o de recreación)

- No tengo problemas para realizar mis actividades habituales  1
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales  2
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales  3
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades habituales  4
- No puedo realizar mis actividades habituales  5

**4. DOLOR / MALESTAR**

- No tengo dolor o malestar  1
- Tengo dolor o malestar leve  2
- Tengo dolor o malestar moderado  3
- Tengo dolor o malestar grave  4
- Tengo dolor o malestar extremo  5

**5. ANSIEDAD / DEPRESIÓN**

- No estoy ansioso o deprimido  1
- Estoy levemente ansioso o deprimido  2
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido  3
- Estoy gravemente ansioso o deprimido  4
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido  5

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



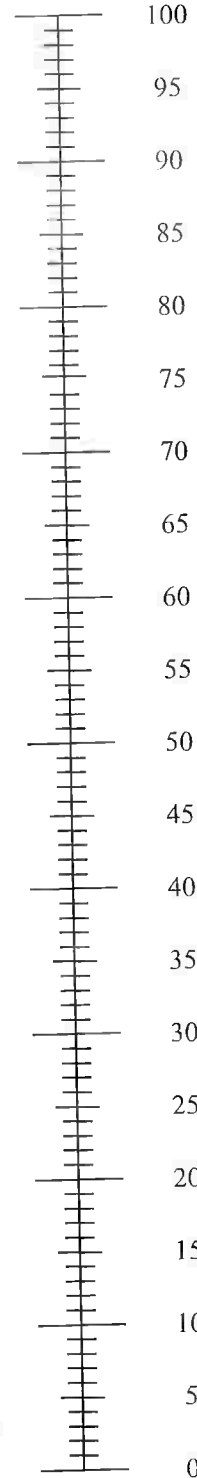
La mejor salud que  
pueda imaginar

6.

- Nos gustaría saber cuán buena o mala es su salud HOY.
- Esta escala está numerada del 0 al 100.
- 100 significa la mejor salud que pueda imaginar.  
0 significa la peor salud que pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cómo está su salud HOY.
- Luego, escriba el número que marcó en la escala en el casillero a continuación.

SU SALUD HOY =

La peor salud que  
pueda imaginar



© 2009 EuroQoL Group EQ-5D™ es una marca registrada del EuroQoL Group

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**APÉNDICE 13 REQUISITOS ESPECÍFICOS DE DETERMINADOS PAÍSES**

| Requisito del país / región   | Texto original / Número de sección  | Texto o diferencias específicos del país   |
|---|---|--|
| Japón   | 6.2 Criterios de Exclusión<br>2) Condición Reproductiva<br>b) Mujeres que están amamantando | Se agregó la parte subrayada para aclarar:<br>b) Mujeres que están amamantando ( <u>si se encuentran amamantando, deben aceptar suspender la lactancia antes de la participación en el estudio y no reiniciarla durante el tratamiento con luspatercept y hasta 3 meses luego de la última dosis.</u> )  |
| Japón   | Apéndice 4<br>DEFINICIÓN DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS                | Los siguientes métodos anticonceptivos han sido autorizados o certificados en Japón:<br><b>Métodos anticonceptivos altamente eficaces que son dependientes del usuario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progestágeno) asociada con la inhibición de la ovulación y/o la implantación. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral (píldoras anticonceptivas)</li> </ul> </li> </ul> <b>Métodos anticonceptivos altamente eficaces que son independientes del usuario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispositivo intrauterino (DIU)</li> <li>• Sistema intrauterino (IUS)</li> <li>• Oclusión tubaria bilateral</li> <li>• Pareja vasectomizada</li> </ul> <b>Métodos anticonceptivos menos que altamente eficaces que son dependientes del usuario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservativo masculino</li> </ul> |
| Todos los países dentro de la Unión Europea o el Área Económica Europea (EEA) | Sección 6.1: Criterios de Inclusión.<br>Apéndice 2: Consideraciones que rigen el estudio    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los representantes legalmente aceptables (LAR) se prohíben en la Unión Europea</li> </ul>   |

A



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

## APÉNDICE 14 ESTUDIOS CLÍNICOS DESCENTRALIZADOS (DCT)

La plataforma DCT utilizada en este estudio (plataforma Medable, Inc.) cumple con la Ley HIPAA, CFR 21 parte 11 y es fácil de usar.

De acuerdo con las regulaciones nacionales y locales, algunas actividades de este protocolo se pueden realizar desde el hogar del participante, en el centro de investigación o de forma remota con los datos recopilados de forma digital o virtual, si las regulaciones lo permiten y si el participante califica. Los datos de los participantes recopilados a través de evaluaciones realizadas de forma remota se recopilarán electrónicamente dentro de una tecnología especialmente diseñada para este propósito (plataforma Medable o EDC) y serán monitoreados de forma remota por el Patrocinador o sus representantes designados, siempre que las leyes y regulaciones aplicables del país lo permitan.

### eConsent (Consentimiento Electrónico)

eConsent es una plataforma diseñada para mostrar la información del consentimiento informado aprobada por el IRB/EC a un posible participante dentro de un sistema electrónico seguro. La plataforma está diseñada para aumentar la comprensión de los participantes y facilitar un mejor diálogo sobre el consentimiento informado, lo cual es el pilar de cualquier proceso de consentimiento informado. El consentimiento para participar en el estudio clínico, si esta es la decisión del participante, posteriormente se captura dentro de la plataforma eConsent a través de eSignatures (firmas electrónicas) que cumplen con CFR 21 parte 11 (equivalente a una firma electrónica avanzada conforme a los lineamientos de Identificación Electrónica, Autenticación y Servicios de Confianza [eIDAS]) tanto del participante como del personal del centro, así como de cualquier otro testigo, representante legalmente autorizado o cuidador que sea necesario.

### Evaluación Electrónica de Resultados Clínicos (eCOA)

Este estudio implementará la eCOA en la Parte II del estudio, utilizando disposiciones que permiten a los participantes completar la eCOA en el centro de investigación. Este sistema flexible, personalizable y fácil de usar ayuda a los participantes a contestar de manera más simple los instrumentos y encuestas. Las ventanas de ejecución preprogramadas, junto con los recordatorios integrados (con opciones flexibles, como notificaciones automáticas, SMS, correo electrónico) garantizan que las eCOA se completen en el momento adecuado de acuerdo con los requisitos del protocolo.

### TeleVisit

Este estudio puede implementar televisitas utilizando una plataforma para realizar una videollamada de telesalud. El módulo TeleVisit ofrece un entorno remoto para que el equipo de investigación clínica y el participante permanezcan estrechamente conectados durante todo el estudio. El estudio puede optar por convertir algunas visitas del estudio en las que no se administra tratamiento en televisita para ayudar a los participantes a aligerar la carga del estudio y, por lo tanto, minimizar la deserción de los participantes. Por motivos normativos y de cumplimiento, la plataforma crea automáticamente un registro de la fecha, la hora y la duración de las actividades realizadas en la plataforma del DCT durante la televisita para aumentar el registro de las visitas. TeleVisit es una solución en cumplimiento con 21CFR Parte 11, HIPAA que está completamente integrada con los flujos de trabajo de los estudios clínicos.

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



De acuerdo con las regulaciones locales y nacionales, para los participantes que hayan completado el tratamiento del estudio y la visita de seguimiento de seguridad, las visitas de seguimiento de supervivencia a largo plazo pueden realizarse en el centro de investigación, por contacto telefónico o de forma remota a través de TeleVisit. Los datos pueden recopilarse digitalmente, si las regulaciones lo permiten.

### Salud en Casa

Las visitas periódicas a la clínica para la administración de la dosis y las evaluaciones de seguridad por parte de un servicio de enfermería pueden permitirse entre las visitas al centro para la dosificación, a consideración del investigador y si se cumple con las leyes y regulaciones de la práctica local. Los participantes pueden pasar los tiempos/visitas de administración a su casa, después de una evaluación por parte del investigador y una discusión con el monitor médico de BMS. Se espera que los participantes vuelvan a las visitas periódicas a la clínica para realizar las evaluaciones requeridas por el investigador, las evaluaciones de la dosificación o las evaluaciones de seguridad.

### Funciones del Usuario

La plataforma utiliza un sistema de gestión de acceso basado en funciones para la creación y gestión de usuarios y sus funciones específicas. La función asignada a un usuario determina el nivel de permisos, opciones y características disponibles dentro de la aplicación web.





APÉNDICE 15

**PROPUESTAS PARA LOS CRITERIOS DE RESPUESTA  
HEMATOLÓGICA MODIFICADOS, DEL GRUPO DE TRABAJO  
INTERNACIONAL 2018 EN PACIENTES CON MDS INCLUIDOS EN  
ESTUDIOS CLÍNICOS**

Tabla 1. Procedimientos sugeridos para respaldar una evaluación de respuesta precisa: HI-E

| Tema  | Procedimientos IWG 2018 sugeridos  | Procedimientos IWG 2006 |
|---|--|-------------------------|
| <b>Procedimientos de las evaluaciones basales</b>   |  |                         |
| Periodo de selección para la evaluación de la carga de transfusiones y los niveles basales de Hb* | 16 semanas, pero solo en MDS de bajo riesgo, cuando la anemia es la citopenia predominante o única; los pacientes deben estar fuera de cualquier tratamiento activo durante este período   | 8 semanas               |
|   | Transfusiones: Los pacientes con cambios inusuales o anormales en su tasa de transfusión durante el periodo de observación de 16 semanas deben evaluarse cuidadosamente en busca de factores de confusión (es decir, sangrado, hemólisis, niveles de EPO, metabolismo férrico), incluida una posible extensión del periodo de evaluación.  |                         |
|   | Hb basal: Para la determinación del nivel de Hb basal, sugerimos utilizar la media de todas las mediciones de Hb disponibles durante el periodo de selección. Para evitar sesgos, en este cálculo deberán usarse las mediciones previas a las transfusiones para los pacientes TD y las mediciones deben tener una diferencia de al menos 7 días.  |                         |
| Nº/frecuencia de mediciones de Hb antes de la terapia   | Se deben realizar mediciones de Hb para la determinación de los valores de Hb basal (o los resultados retrospectivos deben estar disponibles) al menos cada 2 semanas, si es posible, durante el periodo de selección de 16 semanas.   | NA                      |
| Dispositivo/método de hemograma y laboratorio   | Los investigadores deben ser conscientes de las posibles fluctuaciones en las mediciones de Hb debido a los diferentes dispositivos de hemograma o laboratorios.   | NA                      |
|   | Para evitar cualquier ambigüedad en los niveles de Hb, los investigadores deben comprobar, cuando utilicen varios dispositivos/métodos o laboratorios, si arrojan niveles de Hb similares; en caso de valores diferentes, el nivel de Hb basal (así como la respuesta posterior y la duración de la respuesta) debe evaluarse con base en las mediciones de solo 1 dispositivo/método o laboratorio, especialmente en los momentos clave de un estudio clínico |                         |
| Nivel de Hb basal   | Hb < 10 g/dL como prerrequisito para pacientes que necesitan terapia   | Hb < 11 g/dL            |
| <b>Procedimientos de las evaluaciones de la respuesta</b>   |  |                         |
| Periodo de evaluación de la respuesta   | 24 semanas   | 8 semanas               |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



A  
 MULLER  
 CAS

**Tabla 1. Procedimientos sugeridos para respaldar una evaluación de respuesta precisa: HI-E**

| Tema   | Procedimientos IWG 2018 sugeridos  | Procedimientos IWG 2006 |
|--|--|-------------------------|
| Nº/frecuencia de mediciones de Hb                    | La medición de Hb debe realizarse (o los resultados deben estar disponibles) al menos cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas de terapia  | NA                      |
| Dispositivo/método de hemograma y laboratorio        | Los investigadores deben ser conscientes de las posibles fluctuaciones en las mediciones de Hb debido a los diferentes dispositivos de hemograma o laboratorios.<br><br>Para evitar cualquier ambigüedad en los niveles de Hb, los investigadores deben comprobar, cuando utilicen varios dispositivos/métodos o laboratorios, si arrojan niveles de Hb similares; en caso de valores diferentes, el nivel de Hb basal (así como la respuesta posterior y la duración de la respuesta) debe evaluarse con base en las mediciones de solo 1 dispositivo/método o laboratorio, especialmente en los momentos clave de un estudio clínico | NA                      |
| Política de ajuste de dosis para niveles altos de Hb | El tratamiento debe continuarse a un nivel de dosis más bajo (es decir, intervalos aumentados entre dosis o administración de un nivel de dosis más bajo) en lugar de detenerse cuando 2 mediciones de Hb posteriores excedan un umbral predefinido  | N/A                     |
|  | Si la dosis del fármaco en investigación se reduce, se suspende o se retrasa su administración en un paciente que responde por razones definidas en el protocolo que dan lugar a una pérdida de la respuesta, esto no debe contarse como tal si la reintroducción del fármaco a una dosis igual o más baja induce una nueva respuesta  |                         |
|  | Si la reintroducción del fármaco a una dosis más baja no vuelve a inducir una respuesta, esto debe documentarse como tal.<br><br>Cuando se reduce la dosis del fármaco en investigación, se suspende o se retrasa su administración, se requieren hemogramas continuos para controlar los niveles sanguíneos posteriores.  |                         |

NA, no disponible.

\* El periodo de selección de 16 semanas aplica principalmente a MDS de más bajo riesgo, donde la anemia es la citopenia principal. Los pacientes con MDS de más alto riesgo o con trombocitopenia grave pueden requerir tratamiento anticipado y se acepta un periodo de selección de 8 semanas en esta situación.



**Tabla 2. Criterios modificados IWG 2018 sugeridos para la evaluación de la respuesta HI-E**

| Tema  | Procedimientos IWG 2018 sugeridos  | Criterios IWG 2006  |
|---|--|---|
| <b>Criterios basales</b>  |  |   |
| Definición de las categorías de la carga de transfusión                                     | 3 grupos:<br>NTD (0 RBC en 16 semanas)*<br>LTB (3-7 RBC en 16 semanas al menos en 2 episodios de transfusión, máximo 3 en 8 semanas) *<br>HTB ( $\geq 8$ RBC en 16 semanas, $\geq 4$ en 8 semanas)   | 2 grupos:<br>TD (al menos 4 U de RBC con 8 semanas para Hb < 9 g/dL)<br>TID (<4 U de RBC con 8 semanas para Hb < 9 g/dL)  |
| Política de transfusión de RBC antes del tratamiento  | La política de transfusión para el paciente individual antes de la terapia debe mantenerse durante el tratamiento†   | Umbral de transfusión de 9 g/dL, sin excepción por indicación clínica   |
| <b>Criterios de evaluación de la respuesta: HI-E</b>  |  |   |
| NTD (0 RBC en 16 semanas) *   | Al menos 2 mediciones de Hb consecutivas $\geq 1.5$ g/dl durante un periodo mínimo de 8 semanas en un periodo de observación de 16 a 24 semanas en comparación con la media más baja de 2 mediciones de Hb (aparte de cualquier transfusión) dentro de las 16 semanas antes del inicio del tratamiento‡; sin embargo, solo una duración de la respuesta de al menos 16 semanas se considera clínicamente significativa   | Aumento de Hb en 1.5 g/dL y/o reducción relevante de U de transfusión de RBC en un número absoluto de al menos 4 transfusiones de RBC/8 semanas en comparación con el número de transfusiones pretratamiento en las 8 semanas previas; solo las transfusiones de RBC que mostraron una Hb pretratamiento de $\leq 9.0$ g/dL contarán para la evaluación de la respuesta a la transfusión de RBC |
| LTB (3-7 RBC en 16 semanas al menos en 2 episodios de transfusión, máximo 3 en 8 semanas) * | HI-E en pacientes con LTB corresponde a la independencia transfusional, definida por la ausencia de transfusiones durante al menos 8 semanas dentro de un periodo de observación de 16 a 24 semanas con la misma política de transfusión (definida a continuación), comparado con las 16 semanas previas al tratamiento; sin embargo, solo una duración de la respuesta de al menos 16 semanas se considera clínicamente significativa   |   |
| HTB ( $\geq 8$ RBC en 16 semanas, $\geq 4$ en 8 semanas)                                    | Respuesta mayor: La respuesta HI-E mayor en pacientes con HTB corresponde a la independencia transfusional, definida por la ausencia de transfusiones durante un periodo mínimo de 8 semanas dentro de un periodo de observación de 16 a 24 semanas con la misma política de transfusión (definida a continuación), comparado con las 16 semanas previas al tratamiento; sin embargo, solo una duración de la respuesta de al menos 16 semanas se considera clínicamente significativa<br><br>Respuesta menor: La respuesta HI-E menor en pacientes con HTB se define como una reducción de al menos el 50% de RBC durante un mínimo de 16 semanas con la misma política de transfusión (definida a continuación), comparado con las 16 semanas previas al tratamiento |   |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



**Tabla 2. Criterios modificados IWG 2018 sugeridos para la evaluación de la respuesta HI-E**

| Tema   | Procedimientos IWG 2018 sugeridos  | Criterios IWG 2006  |
|--|--|---|
| Política de transfusión de RBC durante el tratamiento <sup>§</sup> | La política de transfusión para el paciente individual antes de la terapia debe mantenerse durante el tratamiento si no está clínicamente indicado de otra manera (se requiere documentación del médico tratante); sugerimos una variación máxima entre la práctica antes y durante el estudio de 1 g/dL (o 0.6 mmol/L) en términos de umbral de transfusión   | Umbral de transfusión de 9 g/dL, sin excepción por indicación clínica |
| Umbral de ajuste de dosis para niveles altos de Hb                 | Si el fármaco en investigación se suspende o su dosis se reduce en un paciente que responde por razones definidas en el protocolo que conducen a una pérdida de la respuesta, esto no debe figurar como tal si la reintroducción del fármaco a la misma dosis o a una más baja induce una nueva respuesta. Si la reintroducción del fármaco a una dosis más baja no vuelve a inducir una respuesta, esto debe documentarse como tal. | NA  |

\* Los coautores no estuvieron completamente de acuerdo sobre si los pacientes que recibieron solo 1 o 2 concentrados de RBC durante el periodo de selección de 16 semanas se deben clasificar en el grupo de NTB o en el de LTB. Si dichos pacientes se incluyen en los estudios clínicos que evalúan la HI-E, se recomienda que el logro de una HI-E no solo requiera independencia transfusional sino también un aumento de Hb de al menos 1.5 g/dL (5, 0.9 mmol/L).

† Como en los criterios IWG 2006, solo se tendrán en cuenta las transfusiones de RBC administradas para obtener un nivel de Hb inferior a 9 g/dL. Se pueden aceptar excepciones a esta regla en casos bien documentados de angina de pecho moderada o grave, insuficiencia cardíaca o pulmonar o enfermedades neurológicas isquémicas. En estos casos, se puede establecer un nivel de activación de transfusión más alto para cada paciente. Estos pacientes pueden requerir especial atención al analizar las respuestas en los estudios clínicos. Las transfusiones por enfermedades intercurrentes (sangrado, procedimientos quirúrgicos, etc.) no deben tenerse en cuenta.

‡ Las oscilaciones (p.ej., naturales o debidas a los intervalos del fármaco) dentro de este periodo se aceptan siempre y cuando el paciente permanezca sin transfusiones y se haya mantenido la misma política de transfusión. Sugerimos aceptar 1 gota hasta obtener un aumento de entre 1.0 y 1.5 g/dL durante un periodo de 8 semanas. Recomendamos que los intervalos entre hemogramas no sean de más de 2 semanas.

§ Podrán aceptarse excepciones a esta regla en casos bien documentados de angina de pecho moderada o grave, insuficiencia cardíaca o pulmonar o enfermedades neurológicas isquémicas. En estos casos, se puede establecer un nivel de activación de transfusión más alto para cada paciente. Estos pacientes pueden requerir especial atención al analizar las respuestas en los estudios clínicos. Las transfusiones por enfermedades intercurrentes (sangrado, procedimientos quirúrgicos, etc.) no deben tenerse en cuenta.

**Abreviaturas:**

Pacientes con NTD: Esta categoría incluye pacientes que no han recibido transfusiones dentro del periodo de selección de 16 semanas. En estos pacientes, un aumento de Hb (de al menos 1.5 g/dL 5 0.9 mmol/L) es el objetivo principal de los enfoques terapéuticos, como ya se había definido en los criterios IWG 2006.

Pacientes con LTB: Esta categoría incluye pacientes que recibieron de 3 a 7 RBC dentro del periodo de selección de 16 semanas, en al menos 2 fechas/momentos diferentes. Además, en estos pacientes, consideramos que lograr la independencia de la transfusión es un criterio de valoración clínicamente significativo, incluso en ausencia de un aumento de la Hb de al menos 1.5 g/dL (según lo definido por los criterios IWG 2006 actuales) si no hay modificación de la política de transfusión, especialmente del umbral de transfusión.

Pacientes con HTB: Esta tercera categoría incluye pacientes con HTB, que se superpone a la cohorte actual de TD del IWG 2006, es decir, definida como la cohorte que recibe \$8 U de RBC en 16 semanas (en lugar de \$4 RBC en 8 semanas), en al menos 2 episodios de transfusión

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



Tabla 3. Criterios modificados IWG 2018 sugeridos para la evaluación de la respuesta HI-N y HI-P

| Nuevas evaluaciones sugeridas: IWG 2018                                       |  | Criterios IWG 2006   |  |
|---|--|--|--|
| Tipo de respuesta   | Criterios  | Tipo de respuesta  | Criterios  |
| Respuesta de plaquetas (pretratamiento, <math>100 \times 10^9/L</math>), HI-P | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento absoluto de <math>30 \times 10^9/L</math> para pacientes que iniciaron con <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> PLT o</li> <li>Aumento de <math>&lt;20 \times 10^9/L</math> a <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> y al menos del 100%</li> </ul> Además, <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe tener en cuenta la evolución de los síntomas de sangrado</li> <li>Se deben reportar los incrementos de plaquetas también para los pacientes con un recuento de PLT pretratamiento de <math>&gt;100 \times 10^9/L</math></li> </ul>   | Respuesta de plaquetas (pretratamiento, $<100 \times 10^9/L$ ), HI-P   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento absoluto de <math>30 \times 10^9/L</math> para pacientes que iniciaron con <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> PLT o</li> <li>Aumento de <math>&lt;20 \times 10^9/L</math> a <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> y al menos del 100%</li> </ul> |
| Política de ajuste de dosis para el recuento de PLT durante el tratamiento    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Si el fármaco en investigación se suspende o su dosis se reduce en un paciente que responde por razones definidas en el protocolo que conducen a una pérdida de la respuesta, esto no debe figurar como tal si la reintroducción del fármaco a la misma dosis o a una más baja induce una nueva respuesta</li> <li>Cuando el fármaco en investigación se suspende o su dosis se reduce, se requieren hemogramas semanales para monitorear los niveles de PLT</li> <li>2 recuentos de PLT posteriores <math>&gt;450 \times 10^9/L</math> son una razón suficiente para interrumpir el tratamiento en el caso de tratamientos con agonistas de TPO</li> </ul> |  | Ninguno  |
| Respuesta de neutrófilos (pretratamiento, todos los pacientes), HI-N          | Por lo menos un aumento del 100% y un aumento absoluto $>0.5 \times 10^9/L$ (pretratamiento, $<1.0 \times 10^9/L$ )<br>Se deben reportar los incrementos de neutrófilos también para los pacientes con un ANC pretratamiento de $>1.0 \times 10^9/L$ .   | Respuesta de neutrófilos (pretratamiento, $<1.0 \times 10^9/L$ ), HI-N | Por lo menos un aumento del 100% y un aumento absoluto $>0.5 \times 10^9/L$  |
| Respuesta de plaquetas (pretratamiento, $<100 \times 10^9/L$ ), HI-P          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento absoluto de <math>30 \times 10^9/L</math> para pacientes que iniciaron con <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> PLT o</li> <li>Aumento de <math>&lt;20 \times 10^9/L</math> a <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> y al menos del 100%</li> </ul> Además, <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe tener en cuenta la evolución de los síntomas de sangrado</li> <li>Se deben reportar los incrementos de plaquetas también para los pacientes</li> </ul>   | Respuesta de plaquetas (pretratamiento, $<100 \times 10^9/L$ ), HI-P   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento absoluto de <math>30 \times 10^9/L</math> para pacientes que iniciaron con <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> PLT o</li> <li>Aumento de <math>&lt;20 \times 10^9/L</math> a <math>&gt;20 \times 10^9/L</math> y al menos del 100%</li> </ul> |

Enmienda No. 01 al Protocolo  
Fecha: 31-mar-2023



*Handwritten signatures and initials in blue ink.*

**Tabla 3. Criterios modificados IWG 2018 sugeridos para la evaluación de la respuesta HI-N y HI-P**

| Nuevas evaluaciones sugeridas: IWG 2018                                    |   | Criterios IWG 2006   |   |
|--|---|--|---|
| Tipo de respuesta  | Criterios   | Tipo de respuesta  | Criterios   |
|  | con un recuento de PLT pretratamiento de $>100 \times 10^9/L$   |  |   |
| Política de ajuste de dosis para el recuento de PLT durante el tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> <li>Si el fármaco en investigación se suspende o su dosis se reduce en un paciente que responde por razones definidas en el protocolo que dan lugar a una pérdida de la respuesta, esto no debe contarse como tal si la reintroducción del fármaco a una dosis igual o más baja induce una nueva respuesta</li> <li>Cuando el fármaco en investigación se suspende o su dosis se reduce, se requieren hemogramas semanales para monitorear los niveles de PLT</li> <li>2 recuentos de PLT posteriores <math>&gt;450 \times 10^9/L</math> son una razón suficiente para interrumpir el tratamiento en el caso de tratamientos con agonistas de TPO</li> </ul> |  | Ninguno   |
| Respuesta de neutrófilos (pretratamiento, todos los pacientes), HI-N       | <p>Por lo menos un aumento del 100% y un aumento absoluto <math>&gt;0.5 \times 10^9/L</math> (pretratamiento, <math>&lt;1.0 \times 10^9/L</math>)</p> <p>Se deben reportar los incrementos de neutrófilos también para los pacientes con un ANC pretratamiento de <math>&gt;1.0 \times 10^9/L</math>.</p>   | Respuesta de neutrófilos (pretratamiento, $<1.0 \times 10^9/L$ ), HI-N | Por lo menos un aumento del 100% y un aumento absoluto $>0.5 \times 10^9/L$ |

ANC, recuento absoluto de neutrófilos; PLT, plaqueta; TPO, trombopoyetina.

Fuente: Platzbecker, Fenaux P, Ades L, et al. *Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood* 2019;133(10):1020-30

A



Handwritten signature or scribble at the bottom left.

**Annex C:** Use of Resources / **Anexo C:** Uso de los Recursos.



*Mullu*

*CAS*



**ATTACHMENT A  
Payment Schedule**

**ANEXO A  
Calendario de Pagos**

TP CA056-025 /Site No. 0142 (Version PA01)  
Dra. María Roberta Demichelis Gómez /  
Attachment A1

TP CA056-025 / No. de Sitio 0142 (Versión PA01)  
Dra. María Roberta Demichelis Gómez / Anexo A1

This Payment Schedule is inclusive of all payments and costs –procedures and non-procedures- that SPONSOR (term includes SPONSOR's designee where applicable) agrees to pay/reimburse in connection with the conduct of the Study. SPONSOR has no other payment/reimbursement obligation in connection with the Study.

Este Calendario de Pagos incluye todos los pagos y costos –procedimientos y no procedimientos- que el PATROCINADOR (el término incluye a la persona designada por el PATROCINADOR, según corresponda) acuerda pagar/reembolsar en relación con la realización del Estudio. El PATROCINADOR no tendrá ninguna otra obligación de pago/reembolso en relación con el Estudio.

SPONSOR retains vendor, **IQVIA Clinical Trial Payments ('Sponsor designee')**, to administer and process payments, to Payee/s on behalf of SPONSOR.

El PATROCINADOR contrata al proveedor, **IQVIA Clinical Trial Payments ("Designado por el Patrocinador")**, para administrar y procesar los pagos al Beneficiario/s a nombre del PATROCINADOR.

**I Budget**

**I Presupuesto**

\* Budget includes 30% Overhead and \$ 1,000 Mexican pesos for Patient Transportation Expenses.

\* El presupuesto incluye el 30% de Overhead y \$ 1,000 pesos para Gastos de Transporte del Paciente.

**a) Table 1. Total Budget**

**a) Tabla 1. Presupuesto Total**

| Treatment Arms/ Brazos de Tratamiento | Arm Cost/<br>Costo del Brazo | # of<br>Subjects/<br># de<br>sujetos | Total Cost/<br>Costo Total (MXN) |
|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Luspatercept                          | \$ 454,428                   | 2                                    | \$ 908,856                       |
| Epoetin Alfa                          | \$ 461,318                   | 1                                    | \$ 461,318                       |

**b) Table 2. Payment Schedule/ Tabla 2. Calendario de Pagos:**

| Luspatercept                          |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| Visit / Visita                        | Cost / Costo (MXN) |
| Screening Visit / Visita de Selección | \$ 19,409          |
| Week 1 Day 1 / Semana 1 Día 1         | 12,779             |
| Week 2 Day 1 / Semana 2 Día 1         | 8,840              |
| Week 3 Day 1 / Semana 3 Día 1         | 8,840              |
| Week 4 Day 1 / Semana 4 Día 1         | 11,570             |
| Week 7 Day 1/ Semana 7 Día 1          | 10,270             |
| Week 10 Day 1 / Semana 10 Día 1       | 11,570             |
| Week 13 Day 1 / Semana 13 Día 1       | 11,154             |
| Week 16 Day 1/ Semana 16 Día 1        | 11,570             |



CADJ

*Handwritten signature*



|   |                   |
|---|-------------------|
| Week 19 Day 1 / Semana 19 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 22 Day 1 / Semana 22 Día 1                                   | 11,895            |
| Week 23 Day 1 / Semana 23 Día 1                                   | 4,355             |
| Week 24 Day 1 / Semana 24 Día 1                                   | 4,355             |
| Week 25 Day 1 / Semana 25 Día 1                                   | 11,154            |
| Week 28 Day 1 / Semana 28 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 31 Day 1 / Semana 31 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 34 Day 1 / Semana 34 Día 1                                   | 11,570            |
| Week 37 Day 1 / Semana 37 Día 1                                   | 11,154            |
| Week 40 Day 1 / Semana 40 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 43 Day 1 / Semana 43 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 46 Day 1 / Semana 46 Día 1                                   | 10,595            |
| Week 47 Day 1 / Semana 47 Día 1                                   | 4,355             |
| Week 48 MDS Assessment Visit / Semana 48 Visita de Evaluación MDS | 12,584            |
| Week 49 Day 1 / Semana 49 Día 1                                   | 11,154            |
| Week 52 Day 1 / Semana 52 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 55 Day 1 / Semana 55 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 58 Day 1 / Semana 58 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 61 Day 1 / Semana 61 Día 1                                   | 11,154            |
| Week 64 Day 1 / Semana 64 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 67 Day 1 / Semana 67 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 70 Day 1 / Semana 70 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 73 Day 1 / Semana 73 Día 1                                   | 12,779            |
| Week 76 Day 1 / Semana 76 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 79 Day 1 / Semana 79 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 82 Day 1 / Semana 82 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 85 Day 1 / Semana 85 Día 1                                   | 11,154            |
| Week 88 Day 1 / Semana 88 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 91 Day 1 / Semana 91 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 94 Day 1 / Semana 94 Día 1                                   | 10,270            |
| Week 96 MDS Assessment Visit / Semana 96 Visita de Evaluación MDS | 13,494            |
| EOT Visit / Visita EOT  | 13,624            |
| 42-day Follow-up / Seguimiento día 42                             | 5,200             |
| Long-term Follow-up / Seguimiento Largo Plazo                     | 6,630             |
| End of Study / Fin del Estudio                                    | 6,630             |
| <b>Total</b>  | <b>\$ 454,428</b> |

| Epoetin Alfa                          |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| Visit / Visita                        | Cost / Costo (MXN) |
| Screening Visit / Visita de Selección | \$ 19,409          |
| Week 1 Day 1 / Semana 1 Día 1         | 11,674             |
| Week 2 Day 1 / Semana 2 Día 1         | 10,270             |
| Week 3 Day 1 / Semana 3 Día 1         | 10,270             |
| Week 4 Day 1 / Semana 4 Día 1         | 10,465             |
| Week 7 Day 1 / Semana 7 Día 1         | 10,465             |
| Week 10 Day 1 / Semana 10 Día 1       | 10,465             |
| Week 13 Day 1 / Semana 13 Día 1       | 11,349             |
| Week 16 Day 1 / Semana 16 Día 1       | 10,465             |

*[Handwritten signature]*

*A*

*[Handwritten signature]*

*CAS*



|   |                   |
|---|-------------------|
| Week 19 Day 1 / Semana 19 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 22 Day 1 / Semana 22 Día 1                                   | 10,790            |
| Week 23 Day 1 / Semana 23 Día 1                                   | 8,255             |
| Week 24 Day 1 / Semana 24 Día 1                                   | 8,255             |
| Week 25 Day 1 / Semana 25 Día 1                                   | 11,349            |
| Week 28 Day 1 / Semana 28 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 31 Day 1 / Semana 31 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 34 Day 1 / Semana 34 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 37 Day 1 / Semana 37 Día 1                                   | 11,349            |
| Week 40 Day 1 / Semana 40 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 43 Day 1 / Semana 43 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 46 Day 1 / Semana 46 Día 1                                   | 10,790            |
| Week 47 Day 1 / Semana 47 Día 1                                   | 8,255             |
| Week 48 MDS Assessment Visit / Semana 96 Visita de Evaluación MDS | 11,284            |
| Week 49 Day 1 / Semana 49 Día 1                                   | 11,349            |
| Week 52 Day 1 / Semana 52 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 55 Day 1 / Semana 55 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 58 Day 1 / Semana 58 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 61 Day 1 / Semana 61 Día 1                                   | 11,349            |
| Week 64 Day 1 / Semana 64 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 67 Day 1 / Semana 67 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 70 Day 1 / Semana 70 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 73 Day 1 / Semana 73 Día 1                                   | 11,674            |
| Week 76 Day 1 / Semana 76 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 79 Day 1 / Semana 79 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 82 Day 1 / Semana 82 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 85 Day 1 / Semana 85 Día 1                                   | 11,349            |
| Week 88 Day 1 / Semana 88 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 91 Day 1 / Semana 91 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 94 Day 1 / Semana 94 Día 1                                   | 10,465            |
| Week 96 MDS Assessment Visit / Semana 96 Visita de Evaluación MDS | 11,284            |
| EOT Visit / Visita EOT  | 12,324            |
| 42-day Follow-up / Seguimiento día 42                             | 5,200             |
| Long-term Follow-up / Seguimiento Largo Plazo                     | 6,630             |
| End of Study / Fin del Estudio                                    | 6,630             |
| <b>Total</b>  | <b>\$ 461,318</b> |

| <b>Additional Visits/Cycles- Ciclos / Visitas adicionales - Luspatercept</b>   |           |
|--|-----------|
| Extension Phase - Week 97 every 3 cycles + Q3W (Except W109 and every Q12W thereafter) / Fase de Extensión - Semana 97 cada 3 ciclos + Q3W (Excepto W109 y cada Q12W a partir de entonces) | \$ 10,270 |
| Extension Phase - Week 109 and Q12W Thereafter (109, W121, etc.) / Fase de extensión: semana 109 y Q12W a partir de entonces (109, W121, etc.)   | \$ 10,790 |
| Survival Follow Up (Phone Call Visit) / Seguimiento de supervivencia (visita telefónica)   | \$ 4,030  |



*Handwritten signature or scribble at the bottom left of the page.*

|   |          |
|---|----------|
| Long-term Follow-up (In-clinic) / Seguimiento a largo plazo (en la clínica) | \$ 6,630 |
| End of Study (In-clinic) / Fin del estudio (en la clínica)                  | \$ 6,630 |

| Additional Visits/Cycles Ciclos / Visitas adicionales - Epoetin Alfa  |           |
|---|-----------|
| Additional In-Clinic Epoetin Alfa Visits, If Applicable (i.e. Week 5 and 6, Week 98 and 99, etc.) / Consultas adicionales de epoetina alfa en la clínica, si corresponde (es decir, semana 5 y 6, semana 98 y 99, etc.) | \$ 7,020  |
| Extension Phase - Week 97 every 3 cycles + Q3W (Except W109 and every Q12W thereafter) / Fase de Extensión - Semana 97 cada 3 ciclos + Q3W (Excepto W109 y cada Q12W a partir de entonces)                              | \$ 9,555  |
| Extension Phase - Week 109 and Q12W Thereafter (109, W121, etc.) / Fase de extensión: semana 109 y Q12W a partir de entonces (109, W121, etc.)  | \$ 10,985 |
| Survival Follow Up (Phone Call Visit) / Seguimiento de supervivencia (visita telefónica)  | \$ 4,030  |
| Long-term Follow-up (In-clinic) / Seguimiento a largo plazo (en la clínica)   | \$ 6,630  |

| c) Table 3. Site Costs/ Tabla 3. Costos del Sitio |                    |
|---|--------------------|
| Description / Descripción                         | Cost / Costo (MXN) |
| Start up Fee/ Cuota Inicial                       | \$70,000           |

| d) Table 4. Reimbursables/ Tabla 4. Reembolsables  |                   |
|--|-------------------|
| Description/ Descripción   | Cost/ Costo (MXN) |
| Bone Marrow Aspirate / Aspirado de Médula Ósea   | \$ 3,000          |
| Bone Marrow Biopsy / Biopsia de Médula Ósea  | \$ 3,500          |
| Serum Pregnancy Test / Prueba de embarazo en suero (local)   | \$ 300            |
| Urine Pregnancy Test / Prueba de embarazo en orina (local)   | \$ 300            |
| Serum Pregnancy Test / Prueba de embarazo en suero (central)<br>- Inclusive of shipping/handling / incluyendo el preparación y envío   | \$ 400            |
| HIV 1 and 2 antibody / anticuerpos VIH 1 y 2<br>- Local testing for participants with known HIV / prueba local para participantes con VIH pre-diagnosticado  | \$ 350            |
| Hepatitis B Surface Antigen / Antígeno de superficie para la hepatitis B<br>- Local testing for participants with known Hepatitis B  | \$ 500            |
| Hepatitis C Antibody / Anticuerpo de Hepatitis C<br>- Local testing for participants with known Hepatitis C / Pruebas locales para participantes con hepatitis C diagnosticada   | \$ 450            |
| Serum Chemistry /Hematology Panel – Química Sanguinea / Biometría Hemática (Central)<br>- Inclusive of shipping and handling / Incluye preparación y envío<br>- Local laboratories are allowed in cases when timely results are needed; a split sample should still be collected and sent to the central laboratory for analysis / Los laboratorios locales están permitidos en los casos en que se necesiten resultados oportunos; aún se debe recolectar una muestra dividida y enviarla al laboratorio central para su análisis.<br>Invoice if completed at discretion of investigator outside of table of events / Factura si se completa a discreción del investigador fuera de la tabla de eventos | \$ 500            |



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

|  |        |
|--|--------|
| Hematology Panel (Local) / Panel de hematología<br><i>Invoice if completed at discretion of investigator outside of table of events / Factura si se completa a discreción del investigador fuera de la tabla de eventos</i>                    | \$ 400 |
| Serum Chemistry Panel (Local) / Panel de Química del Suero (Local)<br><i>Invoice if completed at discretion of investigator outside of table of events / Factura si se completa a discreción del investigador fuera de la tabla de eventos</i> | \$ 320 |
| Urinalysis (Central) / Análisis de orina (central)<br><i>Invoice if completed at discretion of investigator outside of table of events / Factura si se completa a discreción del investigador fuera de la tabla de eventos</i>                 | \$ 300 |
| Urinalysis (Local) / Análisis de orina (local)<br><i>Invoice if completed at discretion of investigator outside of table of events / Factura si se completa a discreción del investigador fuera de la tabla de eventos</i>                     | \$ 200 |

\* Los costos de los procedimientos reembolsables serán pagados más el 30% de Cuota Institucional / The costs of reimbursable procedures shall be paid plus 30% of the Institutional fee.

**e) Table 5. Screen Failures/ Tabla 5. Fallas de Selección**

| Screen Failure/ Falla de Escrutinio | Randomized Patients/ Pacientes Aleatorizados | Cost/ Costo (MXN)                             |
|-------------------------------------|--|---|
| 1                                   | 4  | \$ 19,409 + 30% Institutional fee<br>\$ 5,823 |
| 2                                   | 8  |   |
| 3                                   | 12   |   |
| 4                                   | 16   |   |

**e) Table 6. Other Costs / Otros Costos**

| Description / Descripción   | Cost / Costo (MXN)  | Payment details / Detalles de pago   |
|---|---|--|
| Subject travel expenses for unscheduled visits / Gastos de viaje del sujeto para visitas no programadas | \$1,000   | Paid under Sponsor Approval for unscheduled and retest visits. / Pagado bajo la aprobación del patrocinador para visitas no programadas y de repetición de la laboratorio.   |
| Re-test sample collection / Repetición de toma de muestra   | \$500 + 30% Institutional fee<br>\$ 150                         | Paid under Sponsor Approval / Pagado bajo la aprobación del patrocinador   |
| Unscheduled visit / Visitas No programadas  | \$2,000 + 30% Institucional fee<br>\$ 600 + 1000 mexican pesos. | Paid upon sponsor approval (time and effort only; only applicable procedures will be considered Reimbursable and will be billed separately) *Includes patient transportation costs. / Pagado bajo la aprobación del patrocinador (tiempo y esfuerzo solamente; únicamente los procedimientos que apliquen se considerarán como Reembolsables y se facturarán por separado) *Incluye los gastos de transporte del paciente. |



|                                |           |   |
|--------------------------------|-----------|---|
| Close out fee / Tasa de cierre | \$ 15,000 | Site will be paid for Close-up Administrative Expense against receipted invoice after the closing visit of the Sponsor. / Se realizará un pago no reembolsable por concepto de gastos administrativos de cierre de centro una vez realizada la visita del cierre por el Patrocinador. |
|--------------------------------|-----------|---|

**II. Per Visit Costs**

- a. Payments will be made bimonthly for each subject visit based on SPONSOR's receipt of completed Electronic Case Report Forms (eCRF) or CRF as required by Protocol. (Note: Saving the eCRF/CRF implies that you have met the requirements of the form and consider your responses complete).
- b. Additional Study subjects beyond the number specified in the budget may be allowed upon prior written approval by SPONSOR. Associated subject costs will be reimbursed in accordance with the budget and no amendment to this Agreement will be necessary.
- c. Payment for additional visits/cycles will be reimbursed in accordance with the budget, upon SPONSOR's receipt of completed eCRFs/CRFs.
- d. SPONSOR is obligated to reimburse for completed visits for active and discontinued subjects, upon SPONSOR's receipt of completed eCRFs/CRFs.
- e. SPONSOR reserves the right to withhold subject visit payments in the event that INSTITUTION or INVESTIGATOR does not enter quality data in a timely manner. SPONSOR agrees to discuss with and inform INSTITUTION or INVESTIGATOR if that occurs.
- f. **Unscheduled Safety Visits**  
Unscheduled safety visits arising as a result of subject's participation in the Study will be

**II. Costos por Visita**

- a. Los pagos se realizarán de forma bimestral por cada visita del sujeto una vez que el PATROCINADOR reciba los Formularios de Reporte de Casos Electrónicos (Ecrf) o CRF, según lo requiera el Protocolo. (Nota: al guardar el Ecrf/CRF se asume que se ha cumplido con los requisitos del formulario y que considera que sus respuestas están completas).
- b. Se puede permitir la inclusión de más sujetos de estudio que el número especificado en el presupuesto con la aprobación previa por escrito del PATROCINADOR. Los costos de los sujetos asociados se reembolsarán de acuerdo con el presupuesto y no será necesario modificar este Acuerdo.
- c. El pago de visitas/ciclos adicionales se reembolsará de acuerdo con el presupuesto, una vez que el PATROCINADOR reciba los eCRFs/CRFs completos.
- d. El PATROCINADOR está obligado a reembolsar las visitas concluidas tanto de sujetos activos como retirados, una vez que el PATROCINADOR reciba los eCRFs/CRFs completos.
- e. El PATROCINADOR se reserva el derecho de retener los pagos de las visitas de los sujetos en caso de que la INSTITUCIÓN o el INVESTIGADOR no ingresen datos de calidad de manera oportuna. El PATROCINADOR acepta dialogar e informar a la INSTITUCIÓN o INVESTIGADOR si esto ocurre.
- f. **Visitas de Seguridad No Programadas**  
Las visitas de seguridad no programadas que surjan como resultado de la participación del

*A*

*mm*

*CS*



reimbursed, at the rate listed in the budget, which reflects time and effort only; Procedures and Travel Expenses should be invoiced separately.

sujeto en el Estudio se reembolsarán con la tarifa indicada en el presupuesto que refleje únicamente el tiempo y el esfuerzo; los Trámites y Gastos de Viaje deben facturarse por separado.

**g. Screen Failures**

- i. Payment for screen failures (as defined in the Protocol) will be reimbursed as designated in the budget, upon SPONSOR's receipt of completed eCRFs/CRFs. Invoiceable procedures performed at a paid screen failure visit, and required by Protocol, must be invoiced in accordance with the Reimbursable Subject Costs section of the budget. SPONSOR is not obligated to pay for additional screen failures unless SPONSOR provides prior written approval.
- h. Financial reconciliation will occur within forty-five (45) days of completion of the Study or within forty-five (45) days of termination of the Study at INSTITUTION. The final payment shall be paid upon receipt and approval of a valid invoice, provided:

- i. all completed eCRFs/CRFs are received by SPONSOR.
- ii. INSTITUTION or INVESTIGATOR has completed and submitted all required forms and logs reconciling receipt, dispensation, use, and return or destruction of Study Drug per SPONSOR's written instructions.
- iii. all data queries have been resolved to SPONSOR's reasonable satisfaction.

**g. Fallas de Selección**

- i. El pago por fallas de selección (como se define en el Protocolo) se reembolsará según lo designado en el presupuesto cuando el PATROCINADOR reciba los eCRFs/CRFs completos. Los procedimientos facturables realizados en una visita de falla de selección pagada, y requeridos por el Protocolo, deben facturarse de acuerdo con la sección del presupuesto Costos Reembolsables del Sujeto. El PATROCINADOR no está obligado a pagar por otras fallas selección a menos que el PATROCINADOR proporcione una aprobación previa por escrito.
- h. Se efectuará la conciliación financiera en la INSTITUCIÓN en los cuarenta y cinco (45) días posteriores a la finalización del Estudio o en los cuarenta y cinco (45) días posteriores a la cancelación del Estudio. El pago final se efectuará al recibir y aprobar una factura válida, siempre que:

- i. el PATROCINADOR reciba todos los eCRFs/CRFs completos.
- ii. La INSTITUCIÓN o el INVESTIGADOR haya llenado y enviado todos los formularios y registros requeridos que concilian la recepción, la dispensación, el uso y la devolución o destrucción del Medicamento del Estudio según las instrucciones escritas del PATROCINADOR.
- iii. todas las consultas de datos han sido resueltas a satisfacción razonable del PATROCINADOR.

AA



Handwritten signature or initials.

### III. Startup Fee

- a. Within thirty (30) days of site activation by SPONSOR, a one-time start-up fee shall be paid by SPONSOR upon receipt and approval of a valid invoice. This payment represents reimbursement (inclusive of overhead) for all activities supporting the activation of the Study at INSTITUTION.
- b. If the Study is terminated prior to activation and the termination is not the result of a violation by the INSTITUTION or INVESTIGATOR or Other contracting Party which is not SPONSOR of the Agreement, the Protocol or any applicable laws or regulations, SPONSOR may evaluate actual work performed towards activation and reimburse for applicable start-up costs.

### III. Cuota Inicial

- a. En los treinta (30) días posteriores a la activación del sitio por parte del PATROCINADOR, el PATROCINADOR deberá pagar una cuota única inicial al recibir y aprobar una factura válida. Este pago representa el reembolso (incluidos los gastos generales) de todas las actividades que respaldan la activación del Estudio en la INSTITUCIÓN.
- b. Si el Estudio finaliza antes de su activación y la finalización no se da por una infracción por parte de la INSTITUCIÓN o del INVESTIGADOR o de otra Parte contratante que no sea PATROCINADOR del Acuerdo, el Protocolo o cualquier ley o reglamento aplicable, el PATROCINADOR puede evaluar el trabajo real realizado para la activación y reembolsar los costos iniciales aplicables.

### IV. Study Related Costs and Reimbursable Subject Costs

- a. Payment will be made by SPONSOR in accordance with the budget.
- b. SPONSOR is not obligated to reimburse for items which have not been identified within the budget. Any exceptions require prior written approval by SPONSOR.
- c. Reimbursable Subject Costs not considered Standard of Care will be reimbursed in accordance with the budget.
- d. Payee/s will be reimbursed in accordance with the budget as incurred and invoiced even if/when the Estimated Reimbursable Subject Costs amount is exceeded. Any exceptions require prior written SPONSOR approval.
- e. SPONSOR reserves the right to withhold invoice payments in the event data is not entered in the eCRF/CRF in a timely manner. SPONSOR agrees to discuss with and

### IV. Costos Relacionados con el Estudio y Costos Reembolsables de los Sujetos

- a. El PATROCINADOR realizará el pago de acuerdo con el presupuesto.
- b. El PATROCINADOR no está obligado a reembolsar artículos que no se hayan identificado en el presupuesto. Cualquier excepción requiere la aprobación previa por escrito del PATROCINADOR.
- c. Los costos reembolsables de los sujetos que no se consideren Estándar de Atención se reembolsarán de acuerdo con el presupuesto.
- d. Los beneficiarios serán reembolsados de acuerdo con el presupuesto basándose en los gastos incurridos y facturados, incluso si/cuando se exceda el monto de los costos reembolsables estimados de los sujetos. Cualquier excepción requiere la aprobación previa por escrito del PATROCINADOR.
- e. El PATROCINADOR se reserva el derecho de retener los pagos de las facturas en caso de que los datos no se ingresen en el Ecrf/CRF de manera oportuna. El

inform INSTITUTION or INVESTIGATOR if that occurs.

PATROCINADOR acepta dialogar e informar a la INSTITUCIÓN o INVESTIGADOR si esto ocurre.

**f. Payment**

**f. Pago**

1. Payments will be generated within forty-five (45) days of receipt and approval of invoices

1. Los pagos se generarán en los cuarenta y cinco (45) días posteriores a la recepción y aprobación de las facturas.

2. Payments will be issued only after site activation for actual work performed.

2. Solo se emitirán los pagos después de la activación del sitio y por el trabajo real realizado.

3. Invoices will be issued to the following:

3. Se emitirán facturas a nombre de:

**Celgene Corporation**  
86 Morris Ave, Summit NJ 07901  
United States of America  
Tax ID: 22-2711928

**Celgene Corporation**  
86 Morris Ave, Summit NJ 07901  
United States of America  
Tax ID: 22-2711928

Attn: Site Payments

Atención: Pagos del Sitio

4. Invoices should include the following information:

4. Las facturas deberán incluir la siguiente información:

a. Invoice Number, Protocol Number, Site Number, Name of INSTITUTION, Name of INVESTIGATOR, Name and address of Payee, Payee/s VAT ID (if applicable) date, Sponsor name.

a. Número de Factura, Número de Protocolo, Número de Sitio, Nombre de la INSTITUCIÓN, Nombre del INVESTIGADOR, Nombre y Domicilio del Beneficiario, ID de VAT del Beneficiario (según corresponda) fecha, nombre del Patrocinador.

b. Supporting documentation of each procedure and cost (i.e., patient numbers, date of procedure, third party invoice).

b. Documentación de respaldo de cada procedimiento y costo (es decir, números de los pacientes, fecha del procedimiento, factura de terceros).

5. All invoices should be uploaded directly through SPONSOR designee's site portal at <http://ctp.solutions.iqvia.com>.

5. Todas las facturas deben subirse directamente a través del portal del sitio designado por el PATROCINADOR en <http://ctp.solutions.iqvia.com>.

a. Alternatively, invoices may be submitted electronically to [americas@ctp.solutions.iqvia.com] using the following subject line:

a. O bien, las facturas pueden enviarse electrónicamente a [americas@ctp.solutions.iqvia.com] usando la siguiente línea en el asunto:

[SPONSOR NAME]\_[Study #]\_[site number]\_[PI name]\_[country]

[NOMBRE DEL PATROCINADOR] [Estudio #]\_[número de sitio]\_[nombre de PI]\_[país]



A

CAJ

Handwritten signature on the left margin.

Handwritten signature at the bottom left.



- b. Payment inquiries must be submitted to SPONSOR via e-mail to: [americas@ctp.solutions.iqvia.com]
- b. Las solicitudes de pago deben enviarse al PATROCINADOR por correo electrónico a: [americas@ctp.solutions.iqvia.com]

- 6. Payments will be generated in the following currency: Mexican Pesos
- 6. Los pagos se generarán en la siguiente moneda: Pesos Mexicanos

- 7. Payments will be generated to the following Payee/s:
- 7. Los pagos se emitirán al/los siguiente/s Beneficiario/s:

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

Avenida Vasco de Quiroga número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 Ciudad de México  
TAX ID: INC710101RH7

Avenida Vasco de Quiroga número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 Ciudad de México  
R.F.C.: INC710101RH7

- 8. All outstanding invoices must be received by SPONSOR no later than forty-five (45) days after the Study Close-out visit at INSTITUTION.
- 8. El PATROCINADOR debe recibir todas las facturas pendientes a más tardar cuarenta y cinco (45) días después de la visita de cierre del estudio en la INSTITUCIÓN.

- 9. Site will be responsible for providing a completed Payment Intake Form ("PIF") upon execution of the Agreement and updated as needed during the conduct of the study. The completed PIF shall be immediately sent via e-mail to: [americas@ctp.solutions.iqvia.com]
- 9. El Sitio será responsable de proporcionar un Formulario de Solicitud de Pago ("PIF") cumplimentado al momento de celebrar el Acuerdo, y actualizarlo según sea necesario durante el curso del estudio. El PIF cumplimentado deberá enviarse inmediatamente por correo electrónico a: [americas@ctp.solutions.iqvia.com]

- 10. SPONSOR designee will issue proforma invoices for subject visits fees based on Ecrf/CRF completion, and subject visit invoices must match the proforma sites receive. There should be no deviations from the proforma.
- 10. La persona designada por el PATROCINADOR emitirá facturas proforma para las tarifas de las visitas de los sujetos una vez que se llenen los eCRFs/CRFs, y las facturas de las visitas en cuestión deben coincidir con las proformas que reciben los sitios. No debe haber desviaciones de las proformas.

- 11. SPONSOR designee will not issue proforma invoices for reimbursable costs. These will have to be tracked and invoiced proactively by sites. Reimbursable items must be invoiced separately.
- 11. La persona designada por el PATROCINADOR no emitirá facturas proforma por costos reembolsables. Estos deberán ser rastreados y facturados de manera proactiva por los Sitios. Los artículos reembolsables deben facturarse por separado.

- 12. SPONSOR designee will not accept or process invoices which contain both subject visit fees and reimbursable costs ("Mixed Invoices"). In the case that Mixed Invoices
- 12. La persona designada por el PATROCINADOR no aceptará ni procesará facturas que contengan tanto tarifas de visitas de sujetos como costos reembolsables



*A*

*mmmm*

*SVAS*

*[Handwritten signature]*

are submitted for payment, Payee/s will be notified of the rejection. Payee/s shall resubmit the invoice as two separate invoices.

("Facturas Mixtas"). En caso de que se presenten Facturas Mixtas para su pago, el/los Beneficiario/s será(n) notificados del rechazo. Los beneficiarios deberán volver a presentar la factura como dos facturas independientes.

13. SPONSOR designee will receive invoices from Payee/s and process payments on behalf of SPONSOR, unless otherwise agreed.

13. La persona designada por el PATROCINADOR recibirá las facturas del Beneficiario y procesará los pagos en nombre del PATROCINADOR, a menos que se acuerde lo contrario.

14. The fees referred to as "Study Related Costs and Reimbursable Subject Costs" (e.g., conditional procedures, pass through costs, etc.) due under this Agreement, have to be invoiced as per the budget by the Payee/s to SPONSOR designee. Invoices for any additional payments to those stated in the Agreement (i.e., additional reimbursements) must also be sent to SPONSOR designee and approved in writing by SPONSOR.

14. Las tarifas denominadas "Costos Relacionados con el Estudio y Costos Reembolsables de los Sujetos" (p. ej., procedimientos condicionales, transferencia de costos, etc.) adeudados en virtud de este Acuerdo, deben ser facturados según el presupuesto por el/los Beneficiario/s a la persona designada por el PATROCINADOR. Las facturas por cualquier pago adicional a los establecidos en el Acuerdo (es decir, reembolsos adicionales) también deben enviarse a la persona designada por el PATROCINADOR y ser aprobadas por escrito por el PATROCINADOR.

**g. Ethic Committee Fees**

Reasonable costs of EC/IRB fees shall be reimbursed by SPONSOR as a pass-through cost, upon receipt of valid invoice to the following:

**Celgene Corporation**  
86 Morris Ave, Summit NJ 07901  
United States of America  
Tax ID: 22-2711928

To the email  
GDL\_GMA\_CTA\_FIN\_MEX@bms.com

**g. Honorarios del Comité de Ética**

Los costos razonables de las tarifas del EC/IRB serán reembolsados por el PATROCINADOR como un costo transferido una vez que se reciba una factura válida a nombre de:

**Celgene Corporation**  
86 Morris Ave, Summit NJ 07901  
United States of America  
Tax ID: 22-2711928

Al correo  
GDL\_GMA\_CTA\_FIN\_MEX@bms.com

**h. Subject Expense Reimbursement**

i. Subjects' actual and reasonable travel expenses directly related to participation in the Study will be reimbursed by SPONSOR.

**h. Reembolso de Gastos a los Sujetos**

i. Los gastos de viaje reales y razonables de los sujetos directamente relacionados con la participación en el estudio serán reembolsados por el PATROCINADOR.



CMS

**1. Reimbursement by Invoice:**

For cases when third party is not used to reimburse the Subject expenses, Payee reimburses subject directly, based on receipts provided by the Study subject to Payee. Payee invoices SPONSOR bimonthly, including receipts as supporting documentation.

**1. Reembolso por Factura:**

En los casos en que no se utilice un tercero para reembolsar los gastos del Sujeto, el Beneficiario reembolsará al sujeto directamente, en función de los recibos proporcionados por el Sujeto del Estudio al Beneficiario. El Beneficiario facturará al PATROCINADOR bimestralmente, incluyendo recibos como documentación de respaldo.

**2. Allowable Limits and Guidelines:**

- a. Actual costs will be reimbursed, based on receipts provided by Payee, up to the allowable limits and guidelines noted below.
- b. Additional travel expensed beyond the below parameters will be approved in written by Sponsor on a case-by-case basis.

**2. Límites Permitidos y Pautas:**

- a. Los costos reales se reembolsarán, según los recibos proporcionados por el Beneficiario, hasta los límites permitidos y las pautas que se indican a continuación.
- b. El Patrocinador aprobará por escrito los gastos de viajes adicionales que excedan los siguientes parámetros caso por caso.

| Travel Expense (per patient/ per visit) / Gastos de viaje (por paciente/por visita) | Threshold/ Límite (MXN) |
|---|-------------------------|
| Travel & Meals/ Viáticos  | \$1,000                 |

**V. Tax Information**

All costs mentioned here are net costs, excluding tax (any value-added tax/good and services tax, turnover tax or any equivalent tax or duty required by any applicable law). The Payee/s shall be responsible for determining and applying any such tax on the services if required by law, and shall comply with any and all formal legal requirements in order to safeguard Sponsor's right to recover such tax under any relevant procedure, if any. In particular, and without prejudice to the foregoing, the Payee/s shall describe in detail the services provided on the relevant invoice in accordance with and to the extent required by law and shall separately and segregate out those on which tax is or is to be added or applied.

**V. Información Fiscal**

Todos los costos aquí mencionados son costos netos, sin incluir impuestos (cualquier impuesto al valor agregado/impuesto sobre bienes y servicios, impuesto sobre el volumen de negocios o cualquier impuesto o derecho equivalente requerido por cualquier ley aplicable). El/los Beneficiario/s serán responsables de determinar y aplicar dichos impuestos sobre los servicios si así lo requiere la ley, y deberán cumplir con todos y cada uno de los requisitos legales formales para salvaguardar el derecho del Patrocinador a recuperar dicho impuesto bajo cualquier procedimiento pertinente, si lo hubiere. En particular, y sin perjuicio de lo anterior, el/los Beneficiario/s deberán describir detalladamente los servicios prestados en la correspondiente factura de conformidad y en la medida en que lo exija la ley, y separará y segregará aquellos sobre los cuales se agregue o se aplique el impuesto.

**VI. Study Drug(s)**

- a. The following Study drug(s) will be provided or reimbursed by SPONSOR:

**VI. Fármaco(s) del Estudio**

- a. El PATROCINADOR proporcionará o reembolsará los siguientes medicamentos del estudio:



Provided: BMS 988256 30

Proporcionados: BMS 988256 30

Locally sourced and reimbursed:

Obtenidos y reembolsados a nivel local:

Those approved by the Sponsor.

Los que apruebe el Patrocinador.

- b. SPONSOR is not responsible to supply or reimburse the cost of any other drugs not mentioned above required by Protocol.

b. El PATROCINADOR no será responsable de suministrar o reembolsar el costo de cualquier otro medicamento no mencionado anteriormente requerido por el Protocolo.

## VII. Sponsor Data Expectations

- a. eCRF/CRF data entry is required to be completed within five (5) business days of subject visit completion in accordance with SPONSOR's instructions.
- b. Queries resolution is expected within five (5) business days of receipt (both during the Study and after completion of the Study).
- c. During the database lock process, query resolution is expected within twenty-four (24) hours.
- d. Where local lab data services (LLDS) are applicable, local lab reports are expected to be submitted to LLDS vendor within two (2) business days of receipt from local lab.

## VII. Requisitos del Patrocinador Relacionados con los Datos

- a. Se requiere que el ingreso de datos en el eCRF/CRF se realice en los cinco (5) días hábiles posteriores a la finalización de la visita del sujeto de acuerdo con las instrucciones del PATROCINADOR.
- b. Se espera que la resolución de consultas se realice en los cinco (5) días hábiles posteriores a la recepción (tanto durante el Estudio como después de la finalización del Estudio).
- c. Durante el proceso de cierre de la base de datos, se espera la resolución de consultas en un lapso de veinticuatro (24) horas.
- d. Cuando se utilicen servicios de datos de laboratorios locales (LLDS), se espera que los informes del laboratorio local se envíen al proveedor de LLDS dentro de los dos (2) días hábiles posteriores a la recepción del laboratorio local.



Handwritten signature in blue ink.

Handwritten initials 'CMAJ' in blue ink.

Handwritten signature in blue ink.

| <u>ATTACHMENT A1</u><br><br>SPONSOR-PROVIDED EQUIPMENT                                      | <u>ANEXO A1</u><br><br>EQUIPO PROPORCIONADO POR EL PATROCINADOR                                    |
|---|--|
| <i>SPONSOR is not providing any Equipment to INSTITUTION in connection with this Study.</i> | <i>El PATROCINADOR no proporciona ningún Equipo a la INSTITUCIÓN en relación con este Estudio.</i> |

*[Handwritten signature]*

*A*

*Munub*

*CAJ*



INCMN/XX/8/PI/XX/2024.

**Annex D:** Authorization from the Relevant Committees/ **Anexo D:** Autorización de los Comités Pertinentes

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



C-24



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México a 14 septiembre 2023  
No. OFICIO MCONTROL-1436/2023  
REG. CONBIOETICA-09-CEI-011-20160627

**DRA. ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
DEPTO. HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MEXICO, C.P. 14080  
**P R E S E N T E**

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: CA056025**

**"Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio ELEMENT-MDS"**

**REF. 4648**

Asi mismo se ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

| No. | Documento  | Versión | Fecha       |
|-----|--|---------|-------------|
| 1   | Protocolo Clínico CA056025, Enmienda 01 al Protocolo de fecha 31-mar-2023, en español e inglés                                   | 01      | 31-mar-2023 |
| 2   | Manual del Investigador ACE-536/BMS-986346 Luspatercept, versión 15 de fecha 23-jun-2022, en español e inglés                    | 15      | 23-jun-2022 |
| 3   | Formulario de consentimiento Informado FCI Principal Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023<br>Fecha original 06-abr-2023 | 01      | 01-ago-2023 |

Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

|    |   |     |             |
|----|---|-----|-------------|
| 4  | Formulario de Consentimiento Informado (FCI) Para la Pareja Embarazada Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023 Fecha original 06-Abr-2023 | 01  | 21-Jun-2023 |
| 5  | Carta Administrativa 02 de fecha 06-jun-2023, en español e inglés   | 02  | 06-jun-2023 |
| 6  | Cuestionario de salud EQ-5D-5L v1.0, español  | 1.0 | N/A         |
| 7  | FACT-An (4ª Versión) de fecha 18-jun-2012, en español (versión electrónica)   | 4ª  | 18-jun-2012 |
| 8  | FACT-An (4ª Versión) de fecha 18-jun-2012, en español (versión papel)   | 4ª  | 18-jun-2012 |
| 9  | B5350A-BMLV-PGIS Dizziness V0.1 Spanish Mexico de fecha 05-Jun-2023   | 0.1 | 05-jun-2023 |
| 10 | PGIS Fatigue v0.3 Spanish Mexico  | 0.3 | N/A         |
| 11 | B5350A-BMLV-PGIS SoB v0.1 Spanish Mexico de fecha 09-Jun-2023   | 0.1 | 09-jun2023  |
| 12 | B5350A-BMLV-PGIS Weakness v0.1-Spanish Mexico 05-Jun-2023   | 0.1 | 05-jun-2023 |
| 13 | CA056-025, ELEMENT-MDS, Diario de Transfusiones v3.0 de fecha 10-may-2023   | 3.0 | 10-may-2023 |
| 14 | Diario de EPO del participante-Binocrit v2.0 de fecha 17-may-2023   | 2.0 | 17-may-2023 |

AA



C.A.J.

*Handwritten signature*





**SALUD**  
SECRETARIA DE SALUD




INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

|    |  |     |             |
|----|--|-----|-------------|
| 15 | Guion del video (apoyo audiovisual para paciente)        | N/A | N/A         |
| 16 | Tarjeta de alerta para el sujeto Versión 2.0 13-abr-2023 | 2.0 | 13-abr-2023 |
| 17 | Póliza general 2023-2025                                 | N/A | 01-ene-2023 |


La vigencia de aprobación termina el día 14 de septiembre de 2024. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CONCLUSIÓN.

Sin más por el momento, quedemos de usted.

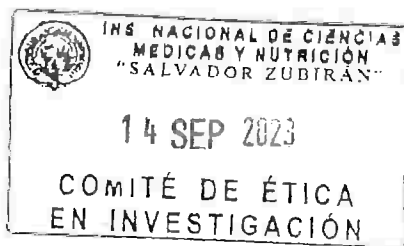
  
DR. CARLO ARTURO HINOJOSA BECERRIL  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,

  
DR. SERGIO C. HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN.

CAHB/SHJ/mrg



Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

INCMN/XX/8/PI/XX/2024.

**Annex E:** Informed Consent Form/ **Anexo E:** Consentimiento Informado

A

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten initials]*



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Número de protocolo:           | CA056-025   |
| Número de Centro (si procede): | 0142  |
| Título del Estudio:            | "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS." |
| Idioma:                        | Español   |

### Identificación del médico del estudio

Médico del estudio: Dra. María Roberta Demichelis Gómez  
 Institución: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,  
 Departamento de Hematología y Oncología  
 Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan,  
 Ciudad de México, México C.P. 14080.  
 Número de teléfono del centro: 55 54 87 09 00 ext. 2703 y 2700  
 Teléfono de emergencia 24 horas: 55 5501 8036

### Información de los Patrocinadores/Auditoría/Seguimiento:

Celgene Corporation  
 86 Morris Ave Summit, N.J. 07901, United States

Bristol-Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V.  
 Avenida Insurgentes Sur 1602, Piso 5, Col. Crédito Constructor, Alcaldía Benito Juárez,  
 C.P. 03940 Ciudad de México, México

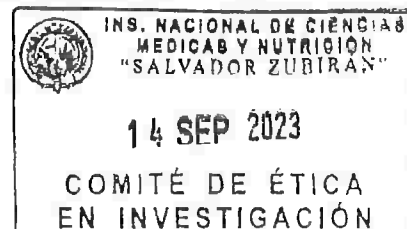
### Información del Comité de Ética de Investigación:

Nombre del Comité: Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
 Dirección del Comité: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México C.P. 14080.

En caso de que tenga preguntas acerca de sus derechos como participante favor de comunicarse con el Dr. Sergio César Hernández Jiménez, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" al teléfono 55 54870900 ext. 6101.

Se le ha entregado este documento para que lo lea y lo firme porque usted está interesado en participar en un estudio de investigación clínica (también conocido como ensayo clínico). En el resto de este documento, nos referiremos a este estudio de investigación clínica como "el estudio".

FCI Principal  
 Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
 Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



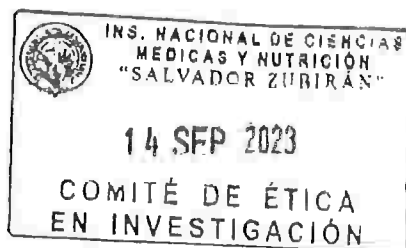
INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Entendemos que la decisión de participar en cualquier estudio de investigación clínica puede ser muy difícil y agradecemos que esté pensando en participar en este.

- Este documento, llamado *formulario de consentimiento informado*, puede ayudarlo a tomar su decisión.
- Es su decisión participar en este estudio. Una vez que haya decidido que quiere participar, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento informado. Este formulario le explica lo que puede esperar al participar en este estudio. Conserve este formulario de consentimiento informado como referencia. Se le dará una copia del formulario firmado para que la guarde.
- Tómese el tiempo que necesite para hacer preguntas al médico o al equipo del estudio y para decidir si participa o no. También puede aceptar participar en el estudio ahora y luego cambiar de opinión en cualquier momento.
- Si elige no unirse al estudio o si decide abandonarlo en cualquier momento, no se le aplicará ninguna penalidad y no perderá ningún beneficio.
- Tenga en cuenta que cada estudio tiene requisitos específicos para que las personas puedan participar. Incluso aunque usted acepte participar en este estudio, existe la posibilidad de que no cumpla con los requisitos para participar en él.

Antes de aceptar participar en este estudio, es importante que lea y comprenda toda la información de este formulario de consentimiento informado. Si decide participar, debe firmar la última página de este formulario de Consentimiento para informar al equipo del estudio de su decisión. El equipo del estudio incluye al médico del estudio, la enfermera y otras personas del centro de investigación clínica. Lo alentamos a que converse con su familia, sus cuidadores, su médico y el equipo del estudio sobre cómo este estudio encaja en su atención médica. El equipo del estudio trabajará con usted para responder cualquier pregunta que pueda tener sobre el estudio.

A



FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



e-MS

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



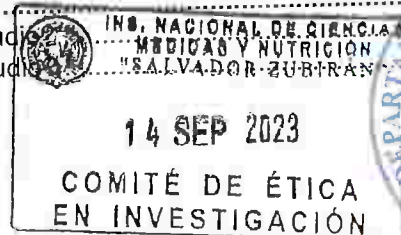
INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Asegúrese de leer todas las secciones de este **formulario** de consentimiento informado antes de tomar la decisión de participar.

### TABLA DE CONTENIDOS

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| <b>FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:</b> ..... |   | <b>1</b>  |
| <b>TABLA DE CONTENIDOS</b> .....  |   | <b>3</b>  |
| <b>1</b>  | <b>LO QUE NECESITA SABER SOBRE ESTE ESTUDIO</b> .....   | <b>5</b>  |
| 1.1   | ¿Por qué se realiza este estudio? .....   | 5         |
| 1.2   | ¿Por qué se lo invita a participar en este estudio?.....  | 5         |
| 1.3   | ¿Quién patrocina este estudio? .....  | 6         |
| 1.4   | ¿Cuáles son sus otras opciones si no participa en este estudio? .....   | 6         |
| 1.5   | ¿Cuántas personas participarán en el estudio y cuánto tiempo llevará el estudio?.....   | 6         |
| <b>2</b>  | <b>FLUJO DEL ESTUDIO Y COMPROMISO DE TIEMPO</b> .....   | <b>7</b>  |
| 2.1   | ¿Qué pasará en el estudio? .....  | 7         |
| 2.2   | Período de selección: ¿cómo sabe si puede participar en este estudio?.....  | 7         |
| 2.3   | ¿Cuántas visitas hay en el período de selección? .....  | 8         |
| 2.4   | ¿Qué pasará en la visita de selección? .....  | 8         |
| 2.5   | Período de tratamiento del estudio .....  | 10        |
| 2.6   | ¿Cuál es el tratamiento del estudio?.....   | 10        |
| 2.7   | ¿Cuántas visitas hay en el período de tratamiento del estudio? .....  | 11        |
| 2.8   | ¿Cómo recibirá el tratamiento del estudio?.....   | 12        |
| 2.9   | ¿Cómo funciona el tratamiento del estudio?.....   | 13        |
| 2.10  | ¿Qué ocurrirá en cada visita durante el período de tratamiento del estudio?.....  | 13        |
| 2.11  | Período de seguimiento Posterior al Tratamiento (aproximadamente 5 años desde la primera dosis del Tratamiento del Estudio o aproximadamente 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde) ..... | 15        |
| 2.12  | ¿Qué puede esperar durante el período de seguimiento? .....   | 16        |
| 2.13  | ¿Se realizarán pruebas genéticas y de biomarcadores en sus muestras?.....   | 16        |
| 2.14  | ¿Qué pasará con las muestras que se recolectan en este estudio? .....   | 17        |
| <b>3</b>  | <b>RIESGOS Y BENEFICIOS</b> .....   | <b>18</b> |
| 3.1   | ¿Cuáles son los riesgos que podría enfrentar en este estudio?.....  | 18        |
| 3.2   | ¿Por qué el tratamiento del estudio podría causar efectos secundarios? .....  | 18        |
| 3.3   | ¿Cómo saben los investigadores que efectos secundarios podría causar el tratamiento del estudio? .....  | 19        |
| 3.4   | ¿Cuándo podría experimentar efectos secundarios?.....   | 19        |
| 3.5   | ¿Qué debe hacer si experimenta efectos secundarios? .....   | 19        |
| 3.6   | ¿Cuáles son los efectos secundarios conocidos de Luspatercept? .....  | 19        |
| 3.7   | ¿Existe algún riesgo o molestia relacionados con la forma en que se realizan las pruebas y los procedimientos? .....  | 22        |
| 3.8   | Riesgos de las pruebas de biomarcadores.....  | 23        |
| 3.9   | Riesgos de privacidad .....   | 24        |
| 3.10  | Riesgos desconocidos.....   | 24        |
| 3.11  | Riesgos reproductivos .....   | 24        |
| 3.12  | ¿Qué puede hacer para evitar el embarazo, evitar embarazar a su pareja o evitar riesgos reproductivos?.....   | 25        |
| 3.13  | ¿Hay algún beneficio por participar en este estudio? .....  | 27        |
| <b>4</b>  | <b>COSTOS Y REEMBOLSOS</b> .....  | <b>28</b> |
| 4.1   | ¿Le pagarán por participar en este estudio?.....  | 28        |
| 4.2   | ¿Le costará algo participar en este estudio?.....   | 28        |

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

|     |  |           |
|-----|--|-----------|
| 5.3 | ¿El patrocinador del estudio le reembolsará los costos? .....  | 28        |
| 5   | <b>COMPENSACIÓN POR LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO .....</b>   | <b>28</b> |
| 5.1 | ¿Qué pasa si se lesiona durante este estudio? .....  | 29        |
| 6   | <b>RECOPIACIÓN DE DATOS Y PRIVACIDAD .....</b>   | <b>29</b> |
| 6.1 | ¿Qué información se recopilará de usted para este estudio? .....   | 29        |
| 6.2 | ¿Cómo se mantendrá la privacidad de su nombre e identidad? .....   | 30        |
| 6.3 | ¿Quién verá sus datos y cómo serán utilizados? .....   | 30        |
| 6.4 | ¿Quién verá y utilizará mi información? .....  | 30        |
| 6.5 | ¿Se le devolverá alguno de los resultados de las pruebas durante este estudio? .....   | 32        |
| 6.6 | Su Derecho a sus datos de estudio .....  | 32        |
| 7   | <b>DERECHOS Y RESPONSABILIDADES .....</b>  | <b>33</b> |
| 7.1 | ¿Cuáles son sus derechos si decide participar? .....   | 33        |
| 7.2 | ¿Cuáles son sus responsabilidades si decide participar? .....  | 33        |
| 7.3 | ¿Qué pasará si falta a sus visitas o si el equipo del estudio no puede comunicarse con usted? .....  | 34        |
| 7.4 | ¿Puede abandonar el estudio en cualquier momento? .....  | 34        |
| 7.5 | ¿Qué debe hacer para dejar de participar en el estudio? .....  | 35        |
| 7.6 | ¿Puede alguien más poner fin a su participación en el estudio? .....   | 35        |
| 8   | <b>DÓNDE ENCONTRAR MÁS INFORMACIÓN .....</b>   | <b>36</b> |
| 8.1 | ¿Qué palabras clave debe utilizar si desea buscar los resultados de este estudio en línea? .....   | 36        |
| 8.2 | ¿Con quién debe ponerse en contacto si tiene preguntas sobre como participante en el estudio o sobre una lesión relacionada con el mismo? .....  | 36        |
| 8.3 | Si usted o sus representantes tienen alguna pregunta sobre el estudio, o en caso de una lesión relacionada con el mismo, deben llamar al médico del estudio al número de teléfono que aparece en la primera página. .... | 36        |
| 9   | <b>CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR .....</b>  | <b>37</b> |

INS. NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

14 SEP 2023

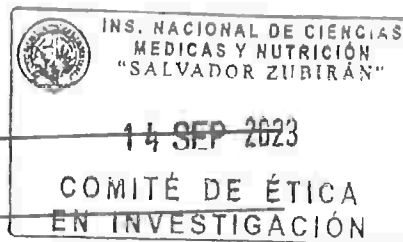
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

A



Handwritten signature

Handwritten signature



### 1.1 ¿Por qué se realiza este estudio?

Al realizar este estudio, los investigadores esperan aprender más sobre las diferencias de cómo el medicamento puede evitar o retrasar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (RBC por sus siglas en inglés) entre el nuevo medicamento en investigación, desarrollado por el patrocinador, en comparación con la epoetina alfa. Además, los investigadores quieren evaluar el efecto del medicamento en investigación sobre su nivel de hemoglobina y, en consecuencia, sobre su anemia (disminución de glóbulos rojos). En este estudio también se evaluará la seguridad del medicamento en investigación.

El tratamiento en estudio, luspatercept, es experimental, lo que significa que no se ha establecido su seguridad y eficacia, y no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) y tampoco está aprobado su uso en México por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), para tratar la anemia en pacientes con Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS por su sigla en inglés *Myelodysplastic syndrome*) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, que nunca han sido tratados con un *Agente Estimulante de la Eritropoyesis* ESA [(llamados medicamentos ESA por sus siglas en inglés (*Erythropoiesis-stimulating agents*))] y no son dependientes de la transfusión.

### 1.2 ¿Por qué se lo invita a participar en este estudio?

Se le invita a participar porque usted padece Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio. La Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) se trata de un trastorno sanguíneo para el que puede requerir terapia de transfusión de sangre de forma esporádica para tratar su anemia que puede causar fatiga, debilidad, falta de aire y/o mareos. También se considera que actualmente no necesita transfusiones regulares de glóbulos rojos.

El objetivo principal de este estudio es comprobar si el medicamento en investigación luspatercept funciona para aumentar la hemoglobina de las personas con su enfermedad en comparación con la epoetina alfa y, por tanto, no depender de las transfusiones frecuentes de glóbulos rojos y, además, experimentar menos infecciones recurrentes.

En este documento, se hará referencia a luspatercept y a epoetina alfa como el *Tratamiento del Estudio*.

El estudio incluirá un Período de Selección (5 semanas), un Período de Tratamiento (96 semanas), y una Fase de Extensión (una vez terminado el Período de Tratamiento), seguido de un Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento (aproximadamente 5 años a partir de la primera dosis del Tratamiento del Estudio o alrededor de 3 años a partir de la última dosis, lo que ocurra más tarde).

Su elegibilidad para participar en este estudio se decidirá con base en los procedimientos de selección descritos a continuación y otros criterios de elegibilidad. Si no es elegible para participar en el estudio, el médico del estudio le explicará las razones. Antes de que forme parte de este estudio, es importante que entienda en qué consiste el estudio. Por favor, lea atentamente esta información y haga cualquier pregunta que pueda tener. Un Comité de Ética en Investigación y un Comité de Investigación (un grupo de profesionales de una institución de investigación en el ámbito de la salud o de otro sector, que revisan, aprueban y supervisan los proyectos de investigación) han revisado los objetivos y los procedimientos propuestos para este estudio y han

FCI Principal

Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023

Fecha original 06-abr-2023





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

emitido una aprobación del mismo. Sin embargo, esto no significa que el estudio esté exento de riesgos, y usted tendrá que decidir si quiere participar en él.

### 1.3 ¿Quién patrocina este estudio?

Este estudio es patrocinado por Celgene Corporation, una empresa de Bristol Myers Squibb, una compañía biofarmacéutica global cuya misión es descubrir, desarrollar y ofrecer medicamentos que ayuden a los pacientes a superar enfermedades graves.

Su médico u hospital del estudio recibirá un pago por incluirlo en este estudio. Basado en un presupuesto inicial como parte de la retribución al esfuerzo, tiempo y experiencia que dedica su médico del estudio en aras de la investigación clínica y sus cuidados de salud.

### 1.4 ¿Cuáles son sus otras opciones si no participa en este estudio?

Depende totalmente de usted si desea participar en el estudio. Si decide no participar en este estudio, o si no cumple con los requisitos para participar, sus otras opciones pueden incluir:

- Ser monitoreado por su médico, sin tratamiento adicional. (En caso de no participar en el estudio usted como paciente continuará con su manejo y tratamiento habituales [agentes estimulantes de eritropoyesis] para su padecimiento)
- Recibir epoetina alfa o un Agente Estimulante de la Eritropoyesis (ESA por sus siglas en inglés) diferente.
- Recibir transfusiones regulares de glóbulos rojos.
- Recibir medicamentos para prevenir infecciones
- Recibir medicamentos y suplementos nutricionales que promuevan el crecimiento celular
- Participar en un estudio diferente, si hay alguno disponible.

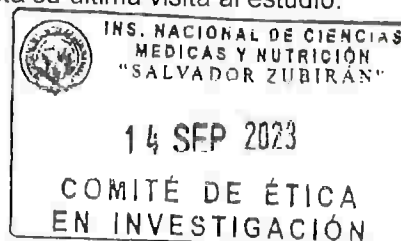
Quizá desee hablar con su médico o equipo del estudio sobre sus otras opciones antes de decidir si desea participar en este estudio. El equipo del estudio podrá brindarle más información sobre los riesgos y beneficios de todas sus opciones.

### 1.5 ¿Cuántas personas participarán en el estudio y cuánto tiempo llevará el estudio?

Se espera que alrededor de 360 participantes en este estudio, de los cuales aproximadamente 10 serán de México.

El tiempo que permanecerá en el estudio dependerá de cómo responda al tratamiento del estudio, y podrá seguir recibiendo el tratamiento del estudio hasta por 96 semanas. Si está respondiendo bien al Tratamiento del Estudio, puede seguir recibiéndolo después de 96 semanas. Usted o su médico pueden decidir interrumpir el tratamiento antes en caso de que el tratamiento no mejore su padecimiento, no pueda tolerar el Tratamiento del Estudio, su enfermedad Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) empeore, o si retira su consentimiento. Permanecerá en este estudio durante aproximadamente 6 años. Esto se cuenta a partir de la fecha en que usted firma este documento, hasta su última visita al estudio.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



6 de 39





2.1 ¿Qué pasará en el estudio?

El estudio se divide en 4 períodos separados y se espera que dure aproximadamente 6 años en total.

- 1) Período de Selección (5 semanas). El Periodo de Selección del estudio puede durar hasta 35 días en concluir.
- 2) Período de Tratamiento (96 semanas). El tiempo previsto de Tratamiento del Estudio puede variar desde aproximadamente 96 semanas (22 meses) hasta el momento en que el médico del estudio determine que usted deja de recibir beneficios del Tratamiento del Estudio o que su enfermedad empeora.
- 3) Fase de Extensión (Acceso Continuo al Tratamiento del Estudio): Si su médico del estudio determina que usted se está beneficiando del medicamento del estudio después de que termine el Período de Tratamiento, usted puede ser elegible para continuar recibiendo el medicamento del estudio asignado durante la Fase de Extensión.
- 4) Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento (PTFP): Durante este tiempo, usted ya no recibirá el Tratamiento del Estudio, pero seguirá en contacto con su equipo de estudio por teléfono o en persona para que puedan supervisar su salud. El Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento durará hasta 5 años a partir de la primera dosis del Tratamiento del Estudio o 3 años a partir de la última dosis (lo que ocurra más tarde).

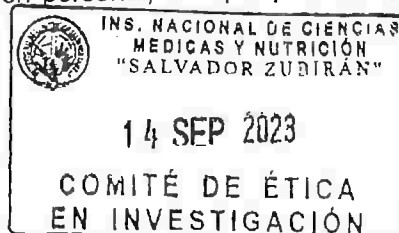


2.2 Período de selección: ¿cómo sabe si puede participar en este estudio?

Este estudio tiene algunas pruebas y procedimientos iniciales que ayudarán al médico del estudio a determinar si usted cumple con los requisitos para participar en este estudio. El tiempo que lleva realizar estas pruebas y revisar los resultados se denomina el "Periodo de Selección". Durante este tiempo, es posible que tenga varias visitas al hospital o la clínica para recopilar su historial médico y realizar las pruebas y procedimientos. El equipo del estudio analizará toda su información y los resultados de las pruebas para ver si el estudio es adecuado para usted. Durante el Período de Selección, quizá le informen que no podrá continuar participando en el estudio. Si no puede pasar al Período de Tratamiento del estudio, su médico del estudio platicará los motivos con usted.

Es importante saber que, antes de que el médico del estudio pueda realizar cualquier prueba o procedimiento relacionado con este estudio, usted debe aceptar que se realicen firmando este documento en la SECCIÓN 9: Consentimiento para participar.

Para este estudio, el patrocinador utilizará ciertas tecnologías y aplicaciones en línea para mejorar su experiencia como participante del estudio y mejorar la calidad de los datos del estudio. Al hacerlo, el patrocinador se asocia con terceros, incluidos los proveedores de tecnología, que accederán, pero no compartirán su información personal, excepto para cumplir con las leyes aplicables.



A

Nulla

0142

[Handwritten signature]



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Su elegibilidad para participar en este estudio se decidirá con base en los procedimientos de selección descritos a continuación y otros criterios de elegibilidad. Antes de que pueda participar en este estudio, es importante que comprenda en qué consiste. Recibirá una copia en papel del formulario de consentimiento firmado y fechado para sus registros.

### 2.3 ¿Cuántas visitas hay en el período de selección?

El período de selección puede llevar hasta 5 semanas en completarse e incluirá una o más visitas dependiendo del tiempo que el médico del estudio y su equipo tengan para realizar las evaluaciones requeridas.

De acuerdo con las regulaciones nacionales y locales, algunas de las actividades descritas a continuación pueden realizarse en su domicilio, en el centro de estudio o de forma remota, a través de contacto telefónico o de tecnología digital aprobada con datos recopilados digital o virtualmente (ver la SECCIÓN 2.12, 6.1 y 6.2).

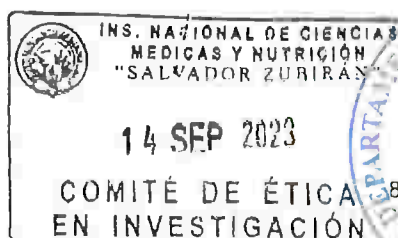
Puede volver a someterse a la selección dependiendo de la opinión del médico del estudio para entrar en el estudio si la primera visita de selección no ha sido superada. Si se somete a una nueva selección, deberá volver a otorgar su consentimiento.

### 2.4 ¿Qué pasará en la visita de selección?

El equipo del estudio conversará con usted para revisar:

- Video resumen de la *Descripción General del Estudio*
- El formulario de consentimiento informado (FCI)
- Las razones por las que puede o no puede participar en el estudio.
- Información sobre su estilo de vida y características generales (por ejemplo, fecha de nacimiento, sexo, raza, grupo étnico).
- Historial de sus Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) (por ejemplo, fecha del diagnóstico original, tipo de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) cuando se le diagnosticó por primera vez, tratamientos anteriores y actuales para los Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS).
- Revisión de sus antecedentes médicos, incluyendo, pero sin limitarse a las condiciones médicas pasadas y presentes que no sean Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS), historial de enfermedades y tratamientos (incluyendo transfusiones), cirugías y alergias
- Condiciones cancerosas o precancerosas.
- Revisión de los medicamentos que está tomando actualmente y que ha tomado en el pasado, considerando también medicamentos herbolarios.
- Eventos adversos y eventos adversos graves que haya experimentado (se documentarán desde el momento en que firme este formulario de consentimiento informado y de forma continua hasta el final del estudio).

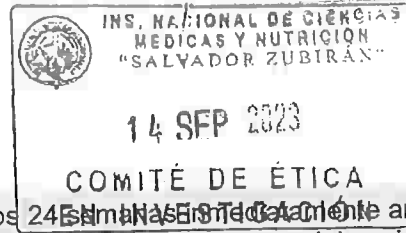
FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



mmmm



INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN



- Historial de todas las transfusiones (durante al menos 24 semanas antes de ser incluido en el estudio. Se le proporcionará un diario de transfusiones del paciente en el que documentará cualquier transfusión recibida en el centro del estudio o en cualquier institución fuera del estudio. Este diario le facilitará el seguimiento en caso de que lo requiera. Si es así, solicite también una copia de los registros de las transfusiones para que pueda compartirla con el médico del estudio en su próxima visita programada o que el centro externo envíe estos registros al personal del estudio. Además, su médico del estudio o la enfermera de investigación también pueden solicitar más información a su clínica, hospital o banco de sangre local donde recibió la transfusión o transfusiones de Glóbulos Rojos y/o plaquetas. Es posible que tenga que firmar una autorización de revelación de datos médicos para facilitar esta solicitud).
- Estado menstrual en el caso de las mujeres y asesoramiento si es mujer y puede quedar embarazada.

El equipo del estudio realizará las siguientes pruebas y procedimientos:

- Examen físico incluyendo la medición de su estatura y peso.
- Signos vitales, incluyendo la temperatura corporal, el número de respiraciones por minuto, presión arterial y pulso.
- Evaluación de cómo afecta su enfermedad a sus actividades de la vida diaria, es decir su estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
- Un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones para comprobar la actividad eléctrica de su corazón (un solo ECG es suficiente si el médico del estudio lo considera de buena calidad).
- Cuestionarios (FACT-An, PGI-S-F, EQ-5D-5L): se le pedirá que responda a cuestionarios en papel o electrónicamente para evaluar su calidad de vida y cómo se siente en relación con su anemia.

Todas las pruebas y procedimientos anteriores se repetirán en caso de que se vuelva a someter a la selección.

El equipo del estudio tomará las siguientes muestras:

- 44 mililitros de sangre (*aproximadamente 3 cucharadas*) para realizar pruebas de laboratorio que se utilizarán para las siguientes evaluaciones:
- Conteo sanguíneo,
- Química sanguínea (una medida de los niveles de diferentes sustancias en su sangre, como los electrolitos),
- Nivel de eritropoyetina (EPO), la eritropoyetina es una hormona del organismo que ayuda a estimular la producción de glóbulos rojos.
- Ferritina sérica (revela la cantidad de hierro almacenada en su cuerpo) y otros marcadores relacionados con el hierro (por ejemplo, el hierro sérico total).
- Estado del VIH y de la hepatitis B/ hepatitis C (si tiene antecedentes y no se ha hecho la prueba en las 5 semanas previas a la fecha de la firma del Consentimiento Informado).
- Biomarcadores (los Biomarcadores son sustancias como proteínas o genes que pueden indicar una enfermedad o decirnos cómo responde el cuerpo a un tratamiento), los biomarcadores incluyen la citogenética [pruebas sobre partes de las células que tienen que ver con la genética y que se realizan de forma rutinaria cuando se diagnostica/evalúa el

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023

9 de 39





INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS)] y análisis de material genético (ADN: es una molécula larga y serpenteante que contiene material con la información genética necesarias para producir y mantener células; y, ARN: es una molécula que copia, transcribe, la información y estructuras de un gen), metabolitos (sustancia que produce el cuerpo para descomponer alimentos, medicamentos u otras sustancias).

- Prueba de embarazo (si es una mujer con posibilidad de quedar embarazada). La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la recepción de la primera dosis del medicamento del estudio. Los resultados de la prueba de embarazo deben ser negativos para que pueda participar en este estudio.
- Una muestra de orina para evaluar la función renal y para prueba de embarazo (si es una mujer en edad fértil)
- Aspirados de médula ósea (BMA por sus siglas en inglés) para la evaluación de la enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) y para el análisis exploratorio de biomarcadores de aberraciones genómicas y celulares asociadas a Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) (pruebas en las células que buscan cambios en el ADN, ARN y proteínas). Los biomarcadores son señales moleculares y celulares, como tipos de células, proteínas y/o cambios genéticos, que pueden indicar una enfermedad o decirnos cómo responde el cuerpo a un tratamiento. La médula ósea es la zona del hueso que produce los glóbulos rojos; si no se puede obtener un aspirado de médula ósea, el médico del estudio puede realizar una biopsia de médula ósea. El aspirado de médula ósea es esencial para diagnosticar y clasificar la enfermedad Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) subyacente.

1

Selección

2

Tratamiento del Estudio

3

Fase de Extensión

4

Seguimiento

## 2.5 Período de tratamiento del estudio

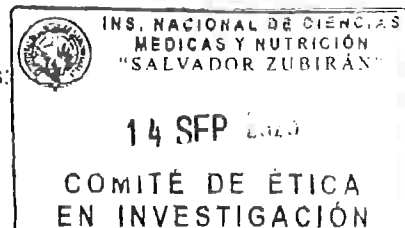
Si usted cumple con los requisitos de elegibilidad y decide participar en el estudio, ingresará en el *Período de Tratamiento del Estudio* y posteriormente tendrá la posibilidad de participar en la *Fase de Extensión*, en la que seguirá recibiendo el tratamiento asignado. Durante este período, recibirá el tratamiento del estudio luspatercept o epoetina alfa, y se le realizarán pruebas y procedimientos.

## 2.6 ¿Cuál es el tratamiento del estudio?

El tratamiento que está en estudio es luspatercept. Si usted elige participar en el estudio, recibirá luspatercept o epoetina alfa:

Los participantes del estudio se distribuirán en partes iguales en 2 grupos:

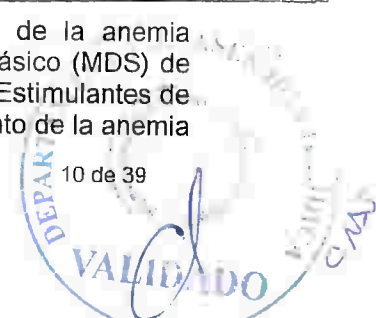
- 1) Grupo experimental (*recibirá luspatercept*)
- 2) Grupo de control (*recibirá epoetina alfa*)



Luspatercept está disponible desde hace poco tiempo para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones en adultos con Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de bajo riesgo que no responden al tratamiento con epoetina alfa u otros Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA). La epoetina alfa se utiliza por lo general para el tratamiento de la anemia

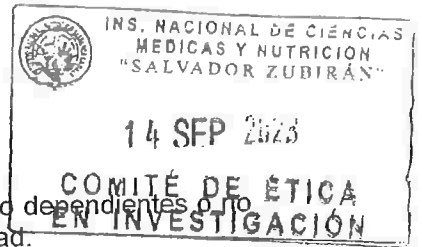
FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023

10 de 39





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



En adultos con Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de bajo riesgo de la transfusión. Luspatercept aún no ha sido aprobado para su enfermedad.

Un programa informático le asignará a uno de los siguientes grupos: *grupo experimental* o *grupo control*. El estudio es abierto, lo que significa que tanto usted como el equipo del estudio sabrán a qué grupo será asignado y cuántas dosis recibirá de Luspatercept o epoetina alfa.

**2.7 ¿Cuántas visitas hay en el período de tratamiento del estudio?**

Como participante en el estudio, puede encontrarse con diferentes tipos de visitas, como en su domicilio, o a distancia por contacto telefónico, o en persona en un hospital/clínica. El participante regresará a las visitas periódicas al centro del estudio para sus evaluaciones requeridas por el investigador, evaluaciones con dosis o para evaluaciones de seguridad.

Si se le asigna al grupo de luspatercept, acudirá al hospital o al centro de estudio cada semana a partir del Día 1 de la Semana 1 (visita 1) durante las primeras 4 semanas y, a partir de entonces, cada 3 semanas, excepto en las semanas 22 a 24 y 46 a 48, en las que también tendrá que acudir al hospital o al centro de estudio cada semana.

Recibirá luspatercept cada 3 semanas. La dosis de luspatercept que recibirá se basa en su peso corporal en kilogramos. Después de las primeras 48 semanas, su médico del estudio determinará si puede continuar el Tratamiento del Estudio confirmando que está recibiendo beneficios del Tratamiento del Estudio y que su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) no está empeorando.

En la visita de la Semana 96 se realizarán evaluaciones adicionales para comprobar si se está beneficiando del Tratamiento del Estudio. Si su médico del estudio considera que el Tratamiento del Estudio sigue siendo beneficioso para usted, y si no se ha alcanzado ninguna condición para interrumpir el tratamiento (por ejemplo, si el tratamiento no mejora su estado, si no tolera el Tratamiento del Estudio, si su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) empeora o si retira su consentimiento), podrá seguir recibiendo luspatercept en la Fase de Extensión de este estudio o en un estudio de continuación. Tendrá que seguir acudiendo al hospital o al centro de estudio cada 3 semanas para recibir el tratamiento. Si su médico del estudio considera que no está recibiendo beneficios del Tratamiento del Estudio o que su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) ha empeorado, interrumpirá el Tratamiento del Estudio y entrará en el Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento.

Si se le asigna al grupo de epoetina alfa, acudirá al hospital o al centro de estudio cada semana a partir del día 1 de la semana 1 (visita 1) durante las primeras 4 semanas, y después cada 3 semanas a partir de entonces, o con mayor frecuencia dependiendo de si es posible que reciba algunas dosis en casa. La dosis de epoetina alfa que recibirá se basa en su peso corporal en kilogramos. Después de las primeras 48 semanas, su médico del estudio determinará si puede continuar el Tratamiento del Estudio confirmando que está recibiendo beneficios del Tratamiento del Estudio y que su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) no está empeorando.

En la visita de la Semana 96 se realizarán evaluaciones adicionales para comprobar si se está beneficiando del Tratamiento del Estudio. Si su médico del estudio considera que el Tratamiento del Estudio sigue siendo beneficioso para usted, y si no se ha alcanzado ninguna condición para la interrupción del tratamiento (por ejemplo, si el tratamiento no mejora su estado, si no tolera el Tratamiento del Estudio, si su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS)



A

Muller

SNAS

[Handwritten signature]



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

empeora o si retira su consentimiento) podrá seguir recibiendo epoetina alfa, y tendrá que seguir acudiendo al hospital o al centro de estudio cada 3 semanas. Si el médico del estudio considera que usted no está recibiendo beneficios del Tratamiento del Estudio o su enfermedad de Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) ha empeorado, usted dejará el Tratamiento del Estudio y entrará en el Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento. Se permite la autoadministración o la administración por parte de un servicio de enfermería entre las visitas al centro de dosificación (es decir, Semana 5, Día 1 y Semana 6 Día 1; Semana 8 Día 1 y Semana 9 Día 1, etc.) a criterio de su médico del estudio y si se ajusta a la práctica de su centro de estudio. Durante este tiempo, sólo tomará epoetina alfa.

El período total de Tratamiento del Estudio es de 96 semanas, pero el tratamiento puede durar más si participa en la Fase de Extensión del Estudio.

Permanecerá más o menos de 96 semanas dependiendo de cómo responda al tratamiento del estudio. Si el médico del estudio determina que usted se está beneficiando del medicamento del estudio una vez terminado el Período de Tratamiento, podrá ser elegible para seguir recibiendo el tratamiento del estudio asignado después de 96 semanas (Fase de Extensión del estudio o estudio de continuación).

Es importante saber que la duración de sus visitas al estudio dependerá de las pruebas, los procedimientos y la preparación que haya que realizar. Puede hablar con el equipo del estudio para saber cómo prepararse para cada visita.

## 2.8 ¿Cómo recibirá el tratamiento del estudio?

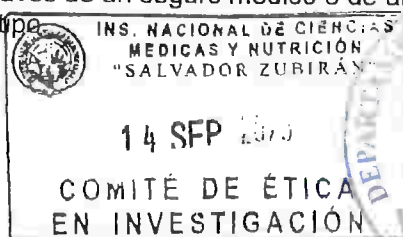
Usted recibirá el tratamiento del estudio en el centro de estudio, o posiblemente en su domicilio (sólo si recibe epoetina alfa). La epoetina alfa será administrada por una enfermera u otro integrante del personal capacitado. El Tratamiento del Estudio se administrará mediante una inyección subcutánea (*inyección bajo la piel*) en la parte superior del brazo, el abdomen y/o el muslo. Cada inyección durará menos de un minuto.

Cuando el estudio finalice, si el médico del estudio ha determinado que usted se está beneficiando del Tratamiento del Estudio, puede ser elegible para continuar recibéndolo si no está disponible comercialmente y es reembolsable en su país. Para continuar recibiendo el Tratamiento del Estudio, quizá deba incluirse en otro estudio, permanecer en el estudio actual (a través de la extensión del estudio) o participar en un programa que no es parte de un estudio clínico. Debe comprender que no hay garantía de que pueda continuar recibiendo el Tratamiento del Estudio una vez finalizado este.

Si ocurre alguna de las siguientes condiciones, no podrá seguir recibiendo el Tratamiento del Estudio. Su médico podrá recetarle otros medicamentos disponibles para tratar su afección.

- El estudio se interrumpe por motivos de seguridad.
- Usted ha tenido efectos secundarios graves y/o su médico considera que continuar con el tratamiento no es lo mejor para usted.
- El patrocinador decide interrumpir el desarrollo del Tratamiento del Estudio por cualquier motivo.
- Puede recibir el Tratamiento del Estudio a través de un seguro médico o de un programa de salud patrocinado por el gobierno o de otro tipo.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



12 de 39

Handwritten signature

Handwritten signature 'A'

Handwritten signature

Handwritten signature 'C.M.S.'



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

## ¿Cómo funciona el tratamiento del estudio?

El luspatercept ayuda a la médula ósea a terminar de fabricar los glóbulos rojos que han empezado a formarse. La epoetina alfa es una versión artificial de la eritropoyetina, una proteína producida naturalmente por el riñón. La epoetina alfa estimula la médula ósea para que produzca glóbulos rojos.

### 2.10 ¿Qué ocurrirá en cada visita durante el período de tratamiento del estudio incluyendo la fase de extensión?

Se le realizarán diferentes pruebas y procedimientos durante cada visita. Además, el médico del estudio puede pedirle que asista a visitas adicionales, si es necesario por su seguridad.

Su equipo del estudio conversará con usted para revisar:

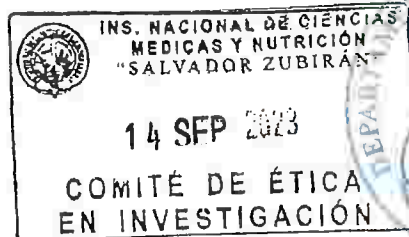
- Medicamentos anteriores y actuales
- Eventos adversos graves y adversos que haya presentado
- Cualquier progresión de su Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) (por ejemplo, a Anemia por Síndrome Mielodisplásico o Leucemia Mieloide Aguda de mayor riesgo)
- Cáncer o condición/afección precancerosa
- Un historial completo de todas las transfusiones. El personal del sitio también debe preguntarle acerca de las transfusiones que haya recibido en instalaciones externas antes de cada administración del fármaco del estudio. Si recibe transfusiones en lugares que no sean este centro, asegúrese de informar al personal del estudio en su próxima visita programada. Si recibe una transfusión en otro centro, se recomienda que solicite una copia de los registros de transfusión para compartir con el personal del estudio en su próxima visita programada o que el centro externo envíe estos registros al personal del estudio. Además, su médico del estudio o enfermera de investigación también puede solicitar más información de su clínica, hospital o banco de sangre local donde recibió la(s) transfusión(es). Es posible que deba firmar una divulgación de registros médicos para ayudar con esta solicitud.
- Se le entregará un diario de transfusiones del paciente para anotar cualquier transfusión que pueda recibir fuera del hospital del estudio. Este diario le facilitará llevar un registro si lo necesita. En este caso, solicite también una copia de los registros de transfusión para poder compartirla con el médico del estudio en su próxima visita programada.
- Orientación médica si es mujer y puede quedar embarazada.

Su equipo del estudio puede realizar los siguientes análisis y procedimientos durante el Período del Tratamiento del estudio y la fase de Período de Extensión (según corresponda):

#### Si está asignado al grupo de luspatercept:

- Examen físico que incluye estatura y peso
- Toma de signos vitales que incluye la temperatura corporal, pulso, el número de respiraciones por minuto y la presión sanguínea
- Estado de desempeño ECOG
- Evaluación del MDS

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



CAAG

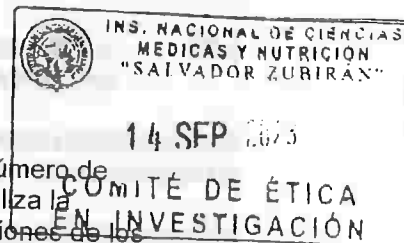


INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

- Cuestionarios (FACT-An, PGI-S-F, EQ-5D-5L): se le solicitará que diligencie cuestionarios impresos o electrónicos para evaluar su calidad de vida y cómo se siente en relación con su anemia en cada visita
- Aspiración de la médula ósea (BMA por sus siglas en inglés) si no es posible la aspiración de la médula ósea, el médico del estudio puede llevar a cabo una biopsia de la médula ósea

#### Si está asignado al grupo de epoetina alfa:

- Examen físico que incluye estatura y peso
- Toma de signos vitales que incluye la temperatura corporal, pulso, el número de respiraciones por minuto y la presión sanguínea los días cuando se realiza la administración por fuera del sitio del estudio, no se requieren las mediciones de los signos vitales y del peso.
- Estado de desempeño ECOG
- Evaluación del MDS
- Cuestionarios (FACT-An, PGI-S-F, EQ-5D-5L): se le solicitará que diligencie cuestionarios impresos o electrónicos para evaluar su calidad de vida y cómo se siente en relación con su anemia.
- Aspiración de la médula ósea (BMA por sus siglas en inglés) si no es posible la aspiración de la médula ósea, el médico del estudio puede llevar a cabo una biopsia de la médula ósea
- De acuerdo con la regulación nacional y local, es posible que pueda autoadministrarse la epoetina alfa en casa si es que tiene posibilidad de administrarse usted mismo la epoetina alfa en su hogar o que la administre una enfermera a domicilio, para EPO adicionales (semana 5/6, 8/9, etc.) que se presenten entre las visitas cada 3 semanas. En caso de dosificación en el hogar, no es necesario medir la presión arterial ni el peso



El equipo del estudio podrá toma las siguientes muestras durante el Periodo de Tratamiento y la Fase de Extensión (según corresponda):

#### Si se le asigna al grupo de luspatercept se evaluarán:

- Química Sanguínea
- Farmacocinética (medir la cantidad de medicamento en su sangre)
- Anticuerpos antifármaco (anticuerpos producidos por el organismo contra el medicamento)
- Biomarcadores
- Citogenética
- Recuentos sanguíneos
- Ferritina sérica y los marcadores relacionados con el hierro
- Nivel de eritropoyetina (la eritropoyetina es una hormona de su cuerpo que ayuda a estimular la producción de glóbulos rojos)
- Se obtendrá una muestra de orina para evaluar su función renal
- Se Analizará el material genético ADN (el ADN es una molécula larga y serpenteante que contiene material con la información genética necesarias para producir y mantener células)
- Se obtendrá muestra de orina o suero para realizar una prueba de embarazo (si usted es una mujer en edad fértil)
- Se obtendrá aspirado de médula ósea, si no se puede obtener un aspirado de médula ósea, el médico del estudio puede realizar una biopsia de médula ósea

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023







INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

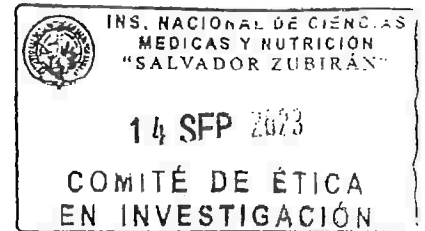
**Si se le asigna al grupo de epoetina alfa se evaluará:**

- Química Sanguínea
- Biomarcadores
- Citogenética
- Recuento sanguíneo
- Ferritina sérica y los marcadores relacionados con el hierro
- Nivel de eritropoyetina (la eritropoyetina es una hormona de su cuerpo que ayuda a estimular la producción de glóbulos rojos)
- Se obtendrá muestra de orina para evaluar su función renal
- Analizará el material genético ADN (el ADN es una molécula larga y serpenteante que contiene material con la información genética necesarias para producir y mantener células)
- Se obtendrá muestra de orina o suero para realizar una prueba de embarazo (si usted es una mujer en edad fértil)
- Se obtendrá aspirado de médula ósea, si no se puede obtener un aspirado de médula ósea, el médico del estudio puede realizar una biopsia de médula ósea

Es importante saber que pueden extraerse diferentes cantidades de sangre en diferentes días. Durante la Selección y el Período de Tratamiento del Estudio se le extraerá un total de aproximadamente 500 mililitros de sangre (*aproximadamente de 34 cucharadas*) si se le asigna al grupo de luspatercept, o se le extraerán 460 mililitros de sangre (*alrededor de 31 cucharadas*) si se le asigna al grupo de EPO. Quizá se necesiten muestras adicionales de sangre y/o aspirados de médula ósea (BMA por sus siglas en inglés) y/o biopsia. Por ejemplo, quizá se necesiten muestras de sangre adicionales si el médico del estudio lo considera necesario o si es necesario repetir alguna de las pruebas o si sigue participando en la Fase de Extensión del estudio.

*Handwritten signature/initials*

**Fase de Extensión (acceso continuado al tratamiento del estudio).**



Al finalizar el Período de Tratamiento, si su médico del estudio ha determinado que usted se está beneficiando del medicamento del estudio, puede ser elegible para continuar recibiendo el tratamiento del estudio asignado en la Fase de Extensión. Durante este período, su médico del estudio seguirá evaluando su estado de salud. Los procedimientos que se realizarán y/o las muestras que se obtendrán durante la Fase de Extensión se mencionan anteriormente junto con las evaluaciones del Período de Tratamiento. Si sigue participando en el estudio, se le extraerán aproximadamente 11 ml de sangre durante las visitas de la Fase de Extensión para realizar un recuento de células sanguíneas, una Química Sérica y una evaluación de la eritropoyetina.

**2.11 Período de seguimiento Posterior al Tratamiento (aproximadamente 5 años desde la primera dosis del Tratamiento del Estudio o aproximadamente 3 años desde la última dosis, lo que ocurra más tarde)**

El Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento comienza después la última dosis del tratamiento del estudio, ya sea después del Período de Tratamiento del Estudio o de la Fase de Extensión, según corresponda. Durante este tiempo, usted ya no recibirá el Tratamiento del Estudio, pero seguirá en contacto con el equipo del estudio, por teléfono o en persona, para que puedan monitorear su estado de salud.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023

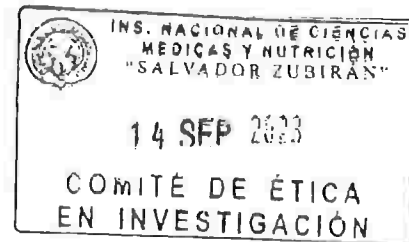


*Handwritten signature/initials*

*Handwritten signature*



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN



## ¿Qué puede esperar durante el período de seguimiento?

El Período de Seguimiento Posterior al Tratamiento durará 5 años desde la primera dosis del Tratamiento del Estudio o 3 años desde la última dosis (lo que ocurra más tarde) y puede incluir hasta 12 visitas a su hospital o centro de estudio.

Las visitas de seguimiento de supervivencia pueden realizarse por teléfono, tecnología digital (incluido el correo electrónico y el portal del paciente) o en el consultorio de su médico. Estas visitas se realizarán cada 6 meses y posiblemente con mayor frecuencia. Se le harán las mismas preguntas sobre su estado de salud que respondió mientras tomaba los medicamentos del estudio. Durante este período, el médico del estudio seguirá evaluando su estado de salud.

El equipo del estudio conversará con usted para revisar:

- Medicamentos anteriores y actuales.
- Eventos adversos y eventos adversos graves que haya experimentado.
- Cáncer o afección precancerosa.
- Un historial completo de todas las transfusiones. El personal del centro también debe preguntarle sobre cualquier transfusión que haya recibido en centros externos. Si recibe alguna transfusión en lugares distintos a este centro, asegúrese de comunicárselo al personal del estudio en su próxima visita programada. Si recibe una transfusión en otro centro, se recomienda que solicite una copia de los registros de la transfusión para compartirlas con el personal del estudio en su próxima visita programada o que el centro externo envíe estos registros al personal del estudio. Además, el médico del estudio o la enfermera de investigación también pueden solicitar más información a la clínica, hospital o banco de sangre local donde recibió la(s) transfusión(es). Es posible que tenga que firmar una autorización de revelación de su historial médico para facilitar esta solicitud.
- Se le entregará un diario de transfusiones del paciente para que anote cualquier transfusión que reciba fuera del hospital del estudio. Este diario le facilitará el seguimiento en caso de que lo necesite. En este caso, solicite también una copia de los registros de transfusiones para que pueda compartirla con el médico del estudio en su siguiente visita programada.
- Terapias y respuestas para Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) posteriores al tratamiento. Información que incluya la duración de la siguiente terapia para Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS), la respuesta a la siguiente terapia y el valor de hemoglobina en el momento del inicio de la nueva terapia farmacológica. También pueden recabarse otros datos de laboratorio y niveles de eritropoyetina realizados como estándar de atención.
- Seguimiento de la Supervivencia.

Durante este periodo, el equipo del estudio realizará las siguientes pruebas y procedimientos:

- Llenado de Cuestionarios (FACT-An, PGI-S, EQ-5D-5L) en papel o electrónicamente, o por teléfono, realizadas en el lugar del estudio o a distancia

El equipo del estudio tomará las siguientes muestras:

- Orina o suero para realizar una prueba de embarazo si usted es una mujer en edad fértil

## 2.13 ¿Se realizarán pruebas genéticas y de biomarcadores en sus muestras?

Sus muestras podrán usarse para realizar pruebas de biomarcadores a fin de responder las preguntas que se hagan en este estudio. Las pruebas de biomarcadores pueden ayudar a los



CMS

mmmm



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Investigadores a comprender cómo funcionan los tratamientos del estudio, cómo responde su cuerpo a ellos y cómo afectan la enfermedad. La información de las pruebas de biomarcadores también se podrá utilizar para ayudar a informar los nuevos estudios a medida que se desarrollen, ayudar a elegir el medicamento adecuado para los pacientes, y crear o mejorar las pruebas que puedan ayudar a predecir cómo pueden responder los pacientes y su enfermedad al tratamiento. Debido a que la información que los investigadores obtendrán de las pruebas de biomarcadores es muy importante, dichas pruebas son necesarias para que usted pueda participar en este estudio.

Las pruebas de biomarcadores analizan sustancias de las muestras, como proteínas, material genético (ADN: es una molécula larga y serpenteante que contiene material con la información genética necesarias para producir y mantener células; y, ARN: es una molécula que copia, transcribe, la información y estructuras de un gen), metabolitos (sustancia que produce el cuerpo para descomponer alimentos, medicamentos u otras sustancias) y otras sustancias. Las pruebas de biomarcadores de este estudio podrán revelar información genética sobre usted y podrán analizar parte o todo su ADN [(secuenciación de exoma completo (método de laboratorio que se usa para conocer el orden exacto de todas las porciones de componentes básicos del ADN que contienen la información para la elaboración de proteínas) o de genoma completo (conjunto completo de material genético, ADN, en un organismo))].

Estas muestras se limitarán al análisis para respaldar los objetivos del protocolo.

Las pruebas genéticas se realizan con fines exploratorios y no están destinadas a proporcionar información que le sea útil a usted o a su médico del estudio. Estos resultados no tienen la fiabilidad científica suficiente para utilizarse en la toma de decisiones médicas sobre su salud.

### 2.14 ¿Qué pasará con las muestras que se recolectan en este estudio?

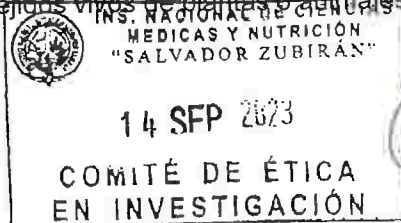
Las muestras recolectadas en este estudio podrán almacenarse hasta 20 años después de que se complete el estudio. Si así lo requiere una agencia regulatoria, existe la posibilidad de que sus muestras se almacenen durante más de 20 años. Las muestras se almacenarán en una instalación segura o en instalaciones aprobadas por el patrocinador. Todas las muestras estarán etiquetadas con un código único (tal como una serie de números o letras) y no incluirán su nombre ni ninguna otra información que lo identifique directamente. Para obtener más información sobre cómo sus muestras se mantendrán confidenciales, consulte la sección sobre "Recopilación de Datos y Privacidad" en este consentimiento informado.

Para realizar el análisis de sus muestras, Bristol Myers Squibb contrata laboratorios ubicados fuera de México. Las muestras que se recolectan para este estudio de investigación son enviadas por personal certificado asignado por su médico a través de un servicio de mensajería en México a LabCorp, Indianapolis, en Estados Unidos, y Munich Leukemia Laboratory (MLL) ubicado en Munich, Alemania.

Además, el centro de investigación utilizará los servicios de laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ubicados en Ciudad de México; como laboratorios locales para el procesamiento de muestras e imágenes relacionadas con este estudio. Ni el investigador ni el patrocinador pueden comercializar sus muestras.

Las muestras recolectadas sólo se utilizarán para este estudio. Sus muestras no se utilizarán para líneas celulares permanentes o inmortales. Las líneas celulares permanentes o inmortales son células que se cultivan a partir de células de tejidos vivos de plantas o animales e incluso de

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

seres humanos. Estas células se tratan para que puedan crecer en un contenedor específico en un laboratorio; pueden utilizarse para estudiar enfermedades o para el descubrimiento de nuevos tratamientos médicos.

Si usted abandona el estudio antes de tiempo o su participación se interrumpe por cualquier otro motivo, sus muestras se seguirán utilizando para completar las pruebas y análisis necesarios para el estudio y para cumplir con los requisitos regulatorios. Si usted decide abandonar el estudio, debe notificarlo al médico del estudio. Si abandona el estudio y desea que sus muestras sean destruidas, puede solicitarlo al médico del estudio.

Podrá participar en este estudio independientemente de la opción que elija a continuación:

**SÍ ACEPTO** toma de muestras opcionales adicionales (Aspirado de médula ósea y/o Biopsia de médula ósea) en las visitas correspondientes a la semana 48, 96 y Terminación Temprana del tratamiento del estudio.

**NO ACEPTO** toma de muestras opcionales adicionales (Aspirado de médula ósea y/o Biopsia de médula ósea) en las visitas correspondientes a la semana 48, 96 y Terminación Temprana del tratamiento del estudio.

### 3 RIESGOS Y BENEFICIOS

#### 3.1 ¿Cuáles son los riesgos que podría enfrentar en este estudio?

Tenga en cuenta que la experiencia de cada persona es diferente. Usted puede enfrentar los siguientes tipos de riesgos:

- 1) Los riesgos del Tratamiento del Estudio, llamados efectos secundarios, pueden ser causados por el Tratamiento del Estudio en sí,
- 2) Los riesgos de los procedimientos del estudio pueden ser causados por procedimientos como:

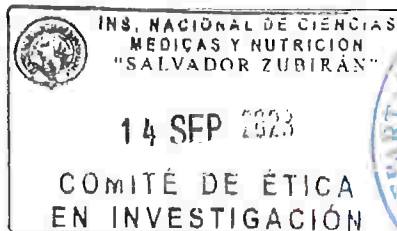
*Extracción de sangre*  
*Aspirado de médula ósea/Toma de biopsia*  
*Electrocardiograma (ECG)*  
*Inyección de luspatercept*  
*Inyección de epoetina alfa*

- 3) Riesgos de privacidad
- 4) Riesgos reproductivos para usted y para su pareja
- 5) También puede haber riesgos desconocidos porque el Tratamiento del Estudio aún se está investigando. Estos pueden incluir riesgos por tomar otros medicamentos al mismo tiempo.

#### 3.2 ¿Por qué el tratamiento del estudio podría causar efectos secundarios?

A veces, su sistema inmunitario puede reaccionar de forma desproporcionada a la presencia del Tratamiento del Estudio y atacar a los tejidos y órganos sanos, lo que podría causar efectos secundarios.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



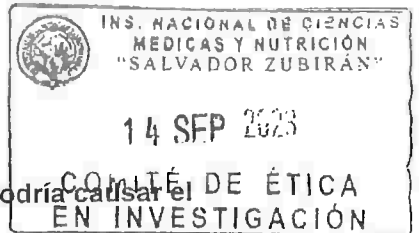
Handwritten signature in blue ink.

Handwritten signature in blue ink.

Handwritten signature in blue ink.



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN



**¿Cómo saben los investigadores qué efectos secundarios podría causar el tratamiento del estudio?**

Ya se han realizado algunos ensayos clínicos, junto con investigaciones de laboratorio, para evaluar la seguridad de luspatercept y epoetina alfa. A partir de estos estudios, los investigadores pudieron conocer algunos de los posibles efectos secundarios. También puede haber otros efectos secundarios que los investigadores aún no conocen.

**3.4 ¿Cuándo podría experimentar efectos secundarios?**

Algunas personas pueden experimentar los efectos secundarios, mientras que otras no. Los efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento después de someterse a un procedimiento o de comenzar el Tratamiento del Estudio o incluso después de que este o del procedimiento finalice. Algunos efectos secundarios pueden desaparecer, mientras que otros pueden permanecer durante largo tiempo. Algunos efectos secundarios pueden ser potencialmente mortales.

**3.5 ¿Qué debe hacer si experimenta efectos secundarios?**

Debe realizar un seguimiento de su salud e informar de inmediato al equipo del estudio sobre cualquier cambio en su salud que sea nuevo, diferente o que lo afecte.

Usted conoce su cuerpo mejor que nadie y puede compartir información sobre cómo se siente con el equipo del estudio. Es importante informar al equipo del estudio sobre cualquier efecto secundario o cambio en su salud lo antes posible. Aunque le preocupe que lo retiren del Tratamiento del Estudio o que deba ir al hospital, es importante para su salud y seguridad que informe los efectos secundarios o cambios en su salud de inmediato porque el equipo del estudio puede brindarle atención médica para tratar de evitar que el problema empeore. Informar sus efectos secundarios también ayuda al equipo del estudio a comprender mejor cómo funciona el Tratamiento del Estudio y qué pueden esperar otros participantes.

**3.6 ¿Cuáles son los efectos secundarios conocidos de Luspatercept?**

El Tratamiento del Estudio puede causar uno o más efectos secundarios, que se enumeran en las secciones siguientes:

**Para Luspatercept:**

Hasta el 25 de abril de 2022, alrededor de 1153 adultos recibieron este medicamento, incluidos 24 sujetos sanos y 1129 sujetos con una de las enfermedades de la sangre: Síndromes Mielodisplásicos, con  $\beta$ -Talasemia (B-Thal) o Mielofibrosis (MF).. Luspatercept se administra en forma de inyección bajo la piel.

Los efectos secundarios, las complicaciones y/o las lesiones (tanto las conocidas como las desconocidas) son posibles en cualquier estudio en humanos. Estas reacciones pueden producirse por causas ajenas a usted o al médico del estudio. Los efectos secundarios que pueden producirse se describen en este formulario de consentimiento.

Mientras participe en el estudio, tiene el riesgo de experimentar efectos secundarios. Debe conversar con su médico del estudio sobre sus inquietudes. También puede haber otros



A

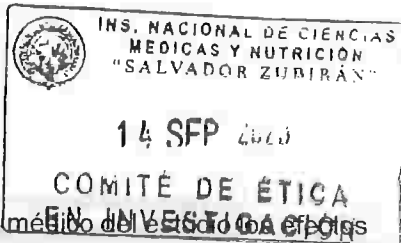
mmmm

CAAS

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN



efectos secundarios que no podemos predecir. Comuníquese a su médico del estudio los efectos secundarios que experimente. El médico del estudio puede administrarle otros medicamentos para que los efectos secundarios sean menos graves o para que usted se sienta más cómodo. Muchos de los efectos secundarios desaparecen después de suspender la dosis del medicamento del estudio pero, en algunos casos, estos efectos secundarios pueden ser graves y/o duraderos. En raras ocasiones, los efectos secundarios pueden ser fatales.

No conocemos todos los efectos secundarios que puede provocar el luspatercept, ni los efectos secundarios cuando se utiliza con otros medicamentos. El uso con otros medicamentos podría provocar reacciones graves o incluso que pongan en peligro la vida. Por este motivo, debe avisar a su médico del estudio sobre el uso de alcohol o de cualquier otro medicamento (de venta libre, medicamentos recetados por su médico, ilegales, herbolarios o vitaminas) mientras participe en este estudio. Se espera un aumento en el conteo de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito con el tratamiento de luspatercept. Esto puede provocar un aumento de su presión arterial. Tanto su conteo de glóbulos rojos como su presión arterial serán monitoreados por el médico del estudio durante el desarrollo del estudio. Es posible que se retrase o se reduzca la dosis del medicamento del estudio para minimizar este riesgo.

Los adultos que participan en los estudios en curso notaron los siguientes efectos secundarios:

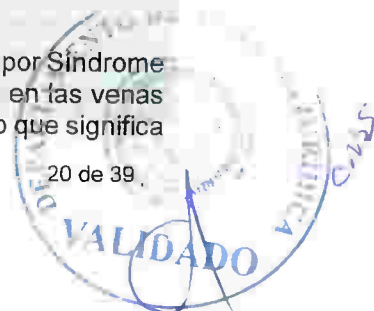
- **Muy frecuentes:** Estos son efectos secundarios experimentados por al menos 1 de cada 10 personas. Estos se denominan efectos secundarios más frecuentes.

Diarrea (Diarrea); Sensación de malestar estomacal (Náuseas); Sensación de debilidad y falta de energía (Astenia); Sensación de cansancio (Fatiga); Enfermedad similar a la influenza (enfermedad similar a la influenza); Inflamación de los pulmones (Bronquitis); Gripe (Influenza); Síntomas de resfriado como congestión nasal, estornudos, dolor de garganta (Infección de las vías respiratorias superiores); Infección del tracto urinario (Infección del tracto urinario); Dolor en las articulaciones (Artralgia); Dolor en los huesos (Dolor óseo); Dolor de espalda (Dolor de espalda); Mareos (Vértigo); Dolor de cabeza (Cefalea); Dificultad para conciliar o mantener el sueño (Insomnio); Tos (Tos); Dificultad para respirar (Disnea); Presión arterial alta (Hipertensión); y Presión arterial ligeramente alta (Prehipertensión).

- **Menos frecuentes:** Estos son efectos secundarios experimentados por al menos 5 de cada 100 personas, pero menos de 1 de cada 10. Estos ocurren con menos frecuencia que los efectos secundarios Muy Frecuentes.

Se han observado masas en el cuerpo (hematopoyesis extramedular) en pacientes con B-Thal; Sensación de movimiento o rotación (Vértigo, Vértigo Posicional); Enrojecimiento, picor, hinchazón y/o erupción en el lugar de la inyección (Reacciones en el lugar de la inyección); Reacción alérgica (Hipersensibilidad: estornudos, ojos llorosos y pruriginosos, secreción nasal, picor en la piel y erupción cutánea); Fractura debida a una lesión (Fractura traumática); niveles altos de ácido úrico en la sangre (Hiperuricemia); Dolor pulsante en la cabeza (Migraña); desmayo (sensación de pérdida de conciencia, mareo, o desvanecimiento); y Sangrado de la nariz (pérdida de sangre del tejido que recubre la nariz).

En otros estudios de luspatercept en adultos, que tratan B-Thal [no tratan Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) o Mielofibrosis (MF)], se produjeron coágulos de sangre en las venas o las arterias. Los coágulos de sangre son frecuentes en los sujetos con B-Thal, lo que significa



*Mullu*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

que los coágulos de sangre ocurren entre 1 y 10 de cada 100 sujetos. Algunos ejemplos son los coágulos de sangre en las extremidades, las venas abdominales, los pulmones o los vasos sanguíneos del cerebro. En el estudio BELIEVE de B-Thal, algunos sujetos tuvieron coágulos sanguíneos. Estos sujetos tenían dos o más riesgos, como la extirpación del bazo, el aumento del número de células que provocan la coagulación (plaquetas), la terapia con hormonas sexuales y el tabaquismo. Los sujetos que tomaron luspatercept (alrededor de 3 a 4 de cada 100 sujetos) tuvieron más coágulos de sangre que los que tomaron placebo (alrededor de 1 de cada 100 sujetos).

Converse con su médico del estudio y analicen si usted tiene riesgo de coagulación y las formas de reducir este riesgo.

Los pacientes con B-Thal tienen un mayor riesgo de desarrollar masas (masas hematopoyéticas extramedulares) en el cuerpo. En el estudio BEYOND de B-Thal, los sujetos con B-Thal no dependientes de transfusiones que tomaban luspatercept (aproximadamente 3 a 4 de cada 100 sujetos) tenían más de estas masas que los que tomaban placebo (alrededor de 1 de cada 100 sujetos). También se han observado masas hematopoyéticas extramedulares en pacientes con B-Thal dependientes de transfusiones que toman luspatercept a largo plazo. En algunos pacientes (alrededor de 2 de cada 100) estas masas provocaron la compresión de la columna vertebral.

Durante este estudio, se le vigilará estrechamente para detectar los efectos secundarios; además, el médico del estudio le realizará controles rutinarios.

El luspatercept es un medicamento que es una proteína. Esta proteína puede considerarse extraña para el organismo, y el cuerpo puede reaccionar a ella produciendo una sustancia química llamada anticuerpos. En general, algunos anticuerpos pueden causar daño al cuerpo o pueden impedir que el medicamento funcione. En los estudios clínicos se observaron anticuerpos contra el luspatercept; sin embargo, no perjudicaron a los sujetos. Durante el estudio, es posible que se le hagan pruebas para detectar anticuerpos contra el luspatercept y el médico del estudio le examinará para ver si hay efectos secundarios relacionados con los anticuerpos.

En un estudio sobre el luspatercept realizado en ratas muy jóvenes, se encontraron cánceres en algunas ratas a las que se les administraron dosis más altas que las utilizadas en humanos. En estudios similares realizados en ratas y monos adultos, no se encontraron cánceres causados por el luspatercept; sin embargo, aún no se conoce la importancia de este hallazgo para las personas.

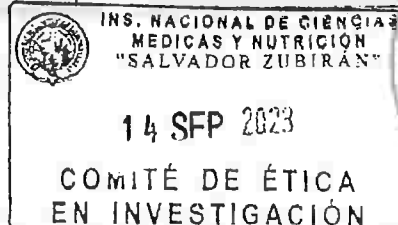
#### Para Epoetina alfa:

- **Muy frecuentes:** Estos son efectos secundarios experimentados por al menos 1 de cada 10 personas. Estos se denominan efectos secundarios Muy Frecuentes.

Diarrea; Sensación de malestar estomacal; Vómitos; Fiebre; Se ha reportado congestión de las vías respiratorias, como congestión nasal y dolor de garganta, en pacientes con enfermedad renal que aún no están en diálisis.

- **Frecuentes:** Estos son efectos secundarios experimentados por hasta 1 de cada 10 personas. Estos ocurren con menos frecuencia que los efectos secundarios

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



A

mm

CMS

[Handwritten signature]



INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Aumento de la presión arterial (los dolores de cabeza, sobre todo los repentinos y punzantes, parecidos a las migrañas, la sensación de confusión o tener convulsiones pueden ser signos de un aumento repentino de la presión arterial. Esto requiere un tratamiento urgente. El aumento de la presión arterial puede requerir un tratamiento con medicamentos [o un ajuste de los medicamentos que ya toma para la presión arterial alta]); Coágulos de sangre (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia) que pueden requerir un tratamiento urgente. Puede presentar como síntomas dolor en el pecho, disnea e hinchazón y enrojecimiento dolorosos, generalmente en la pierna; Tos; Erupciones cutáneas, que pueden ser consecuencia de una reacción alérgica; Dolor óseo o muscular; Síntomas gripales (como dolor de cabeza, dolores en las articulaciones, sensación de debilidad, escalofríos, cansancio y mareos. Pueden ser más frecuentes al inicio del tratamiento); Enrojecimiento, ardor y dolor en el lugar de la inyección; Hinchazón de los tobillos, los pies o los dedos; Dolor de brazos o piernas

- **Poco Frecuentes:** Estos son efectos secundarios experimentados *por hasta* 1 de cada 100 personas. Estos ocurren con menos frecuencia que los efectos secundarios Frecuentes.

Niveles elevados de potasio en la sangre que pueden causar un ritmo cardíaco anormal (este es un efecto secundario muy frecuente en pacientes en diálisis); convulsiones; Congestión nasal o de las vías respiratorias; Reacción alérgica; Urticaria.

- **Raros:** Estos son efectos secundarios experimentados *por hasta* 1 de cada 1,000 personas. Estos ocurren con menos frecuencia que los efectos secundarios Poco Frecuentes.

Síntomas de Aplasia Pura de Células Rojas (PRCA). La aplasia pura de células rojas (PRCA) significa que la médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos. La PRCA provoca una anemia repentina y grave. Los síntomas son cansancio inusual, sensación de mareo y falta de aire. La aplasia pura de células rojas (PRCA) se ha reportado en muy raras ocasiones, sobre todo en pacientes con enfermedad renal después de meses o años de tratamiento con epoetina alfa y otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos; puede producirse un aumento de los niveles de células sanguíneas pequeñas (llamadas plaquetas), que normalmente participan en la formación de un coágulo sanguíneo, sobre todo al iniciar el tratamiento.

El médico del estudio lo comprobará reacción alérgica severa que puede incluir:

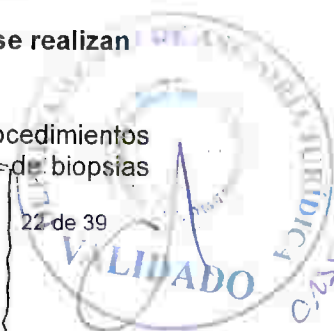
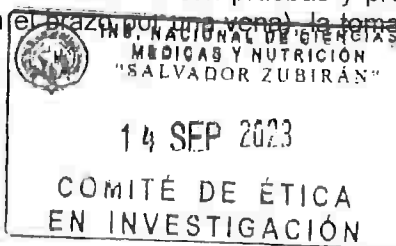
- Hinchazón de cara, labios, boca, lengua o garganta
- dificultad para deglutir o respirar
- erupción cutánea con picor (urticaria); Problema con la sangre que puede causar dolor, orina de color oscuro o aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar (porfiria)

También debe saber que la epoetina alfa es un factor de crecimiento de los glóbulos rojos y puede hacer que algunos tipos de cáncer crezcan más rápido.

### 3.7 ¿Existe algún riesgo o molestia relacionados con la forma en que se realizan las pruebas y los procedimientos?

En este estudio, puede sufrir riesgos o molestias relacionados con pruebas y procedimientos como la extracción de sangre (toma de sangre en el brazo por una vena) la toma de biopsias

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023







INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

son pequeños pedacitos de tejido, dependiendo del lugar de la toma) o aspirado de médula ósea (es una muestra que se le toma de una parte central de la cadera o la pelvis, coloquialmente se le puede conocer como el tuétano o relleno de los huesos), el electrocardiograma (ECG) (una forma de medir los impulsos eléctricos de su corazón), la inyección de luspatercept y la inyección de epoetina alfa. Los posibles riesgos o molestias pueden incluir:

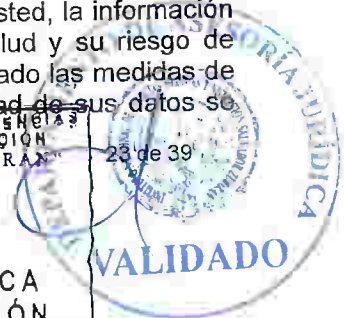
- Las punciones (ingreso de una aguja para sacar sangre) con agujas tienen algunos riesgos como desmayos, sangrados, moretones, molestias, mareos, infecciones y/o dolor en el lugar de la punción (lugar donde se extrae la sangre).
- La médula ósea (relleno suave que produce más tipos de células dentro del hueso, para este caso del hueso de la pelvis o la cadera) se extrae con una aguja bajo anestesia local para aspirar (extraer) el tejido de la médula del interior del hueso (normalmente el hueso de la pelvis o la cadera). Los riesgos de la biopsia y la aspiración de médula ósea son el dolor, sangrado, moretones y/o molestias en el lugar de la biopsia. La infección también es posible, pero es poco frecuente.
- El Electrocardiograma (ECG) consiste en colocar parches adhesivos en la piel, para medir los impulsos eléctricos de su corazón. Puede aparecer un ligero enrojecimiento o inflamación debido a una reacción alérgica al adhesivo utilizado para colocar los parches.
- Como ocurre con cualquier medicamento administrado de esta forma, (subcutáneo o por debajo de la piel) es posible que se produzca enrojecimiento, moretones o una ligera inflamación en el lugar de la inyección. En personas sanas, se ha observado sangrado y/o un color más oscuro de la piel en el lugar de la inyección. Puede sentir algo de dolor cuando se inserta la aguja en la piel o después. Aunque no ocurre a menudo, podría desmayarse o contraer una infección en el lugar donde se inserta la aguja.
- La cubierta de la aguja de las jeringas precargadas de epoetina alfa (medicamento con el que se compara el luspatercept) contiene goma de látex que puede causar reacciones alérgicas severas en personas sensibles al látex. Las reacciones alérgicas severas son efectos secundarios poco frecuentes y pueden incluir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o la garganta; dificultad para deglutir (tragar) o respirar; y escozor (ronchas). Informe a su médico si sabe que sufre o ha sufrido una alergia al látex. Erupciones cutáneas (urticarias o ronchas) graves que incluyen:  
Se ha notificado el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento con epoetina. (son dos formas de enfermedad en la piel que produce que algunas células de la piel y las mucosas mueran, algunas veces puede surgir por una alergia a medicamentos) Estos pueden aparecer como máculas rojizas (manchas rojas en la piel) en forma de diana o parches circulares a menudo con ampollas (saquitos llenos de líquido en la capa externa de la piel) centrales en el tronco, descamación (perdida de la capa de la piel), úlceras (llaga) en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y pueden ir precedidos de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Deje de usar epoetina alfa si desarrolla estos síntomas y contacte a su médico del estudio o busque atención médica inmediatamente.

### 3.8 Riesgos de las pruebas de biomarcadores

Las pruebas de biomarcadores que revelan información genética son exclusivas de usted y su familia, y brindan información de salud personal incluso aunque no aparezca su nombre u otro dato que lo identifique. Si su información genética se pudiera vincular con usted, la información personal suya y sus familiares, incluida los datos relacionados con su salud y su riesgo de enfermedades, podría ser conocida por otras personas. La empresa ha tomado las medidas de seguridad administrativas, técnicas y físicas para asegurar que la privacidad de sus datos se

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023

14 SEP 2023  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



A

Muller

ENAS



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

mantenga siempre y para que los mismos únicamente sean utilizados para las finalidades que usted ha autorizado. En el remoto caso que exista alguna vulneración a estas medidas, se les informará de inmediato a efectos de que pueda tomar las acciones correspondientes para proteger sus derechos. Para obtener información sobre cómo sus datos se mantienen confidenciales, consulte la SECCIÓN 6.

### 3.9 Riesgos de privacidad

Su privacidad es muy importante. El equipo del estudio y el patrocinador tomarán precauciones para proteger su privacidad, como se describe en este formulario de consentimiento, pero no pueden garantizar que su identidad nunca sea revelada. Por ejemplo, pueden producirse violaciones de seguridad de los sistemas informáticos utilizados para almacenar los códigos que vinculan su información médica y sus muestras con usted. También puede haber otros riesgos de privacidad que no se han previsto. Para obtener información sobre cómo sus datos se mantienen confidenciales, consulte la sección 6.

### 3.10 Riesgos desconocidos

Puede haber riesgos o efectos secundarios que se desconocen en este momento. Esto se debe a que el Tratamiento del Estudio aún se está investigando.

Algunas áreas adicionales de riesgos desconocidos pueden incluir la manera en que el Tratamiento del Estudio puede:

- interactuar con otros medicamentos,
- interactuar con alimentos o suplementos, incluidos los suplementos a base de hierbas
- afectar a personas de diferentes edades,
- afectar el embarazo y la reproducción, y
- afectar al embrión o al feto.
- afectar la forma en que la vacuna contra la enfermedad COVID causada por el virus SARS-CoV-2, funciona en su cuerpo (también tenga en cuenta que aún se desconoce la forma en que la vacuna contra la COVID puede afectar al medicamento del estudio)

### 3.11 Riesgos reproductivos

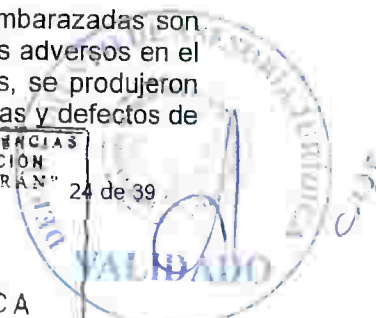
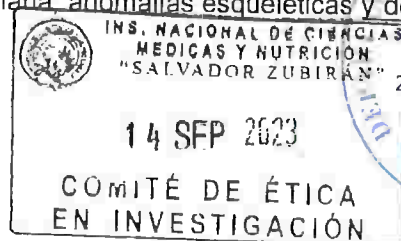
Los términos masculino, femenino, hombre y mujer (y las formas plurales de estos términos) que se describen a continuación se refieren al sexo asignado al individuo al nacer.

La información que tenemos sugiere que luspatercept y epoetina alfa podrían causar problemas durante el embarazo o el desarrollo del bebé.

**Información sobre defectos de nacimiento y sobre daños al bebé en desarrollo:** Hasta el momento se desconocen los riesgos de luspatercept para el feto o el niño lactante. En estudios con animales, luspatercept fue perjudicial para el desarrollo del feto.

Los datos limitados disponibles sobre el uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar un riesgo asociado al medicamento de resultados adversos en el desarrollo. En estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales, se produjeron efectos fetales adversos, incluyendo muerte embrionaria, anomalías esqueléticas y defectos de

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

recimiento, cuando las ratas preñadas recibieron epoetina alfa a dosis aproximadas a las dosis oficiales clínicas recomendadas

Por lo tanto, las mujeres que puedan quedar embarazadas deben tener una prueba de embarazo negativa en orina y en sangre para confirmar que no están embarazadas; esta prueba debe realizarse antes y durante su participación en cualquier estudio con tratamiento de estudio.

**Información sobre daños que pueden resultar de la lactancia materna:** Si está embarazada, o planea quedar embarazada o está amamantando a un bebé, no puede participar en este estudio. No puede reanudar la lactancia hasta 3 meses después de la última administración de luspatercept o epoetina alfa.

Esta sección trata sobre la actividad sexual que puede llevar a un embarazo o potencialmente dañar al feto cuando se produce penetración peneana (vaginal, oral o anal).

Si usted es una mujer sexualmente activa en edad fértil, no debe estar embarazada ni amamantar, y debe evitar quedar embarazada. Si usted es hombre, no debe procrear un hijo.

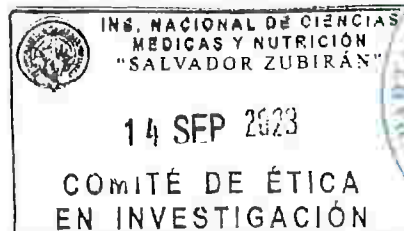
### 3.12 ¿Qué puede hacer para evitar el embarazo, evitar embarazar a su pareja o evitar riesgos reproductivos?

#### A. Para participantes mujeres en edad fértil que pueden quedar embarazadas:

Si usted y su(s) pareja(s) eligen tener actividad sexual que pueda causar un embarazo, o potencialmente dañar al feto en desarrollo, donde se produce penetración peneana (vaginal, oral o anal), debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz (vea la tabla a continuación) desde el momento en que comienza el Tratamiento del Estudio hasta 3 meses después de la última dosis del Tratamiento del Estudio. Debe informar a su pareja sobre los requisitos de control de la natalidad. Además, su pareja siempre debe usar preservativo. Si usted queda embarazada desde el momento en que comienza el Tratamiento del Estudio hasta 3 meses después de la última dosis del Tratamiento del Estudio su embarazo y el resultado de este serán informados al equipo del estudio, el que luego reportará la información al patrocinador del estudio. El médico del estudio hablará con usted sobre el embarazo (sujeto a cualquier consentimiento adicional que pueda ser requerido por la ley aplicable), así como sobre las opciones para la atención adicional adecuada para su condición. Su médico del estudio debe entonces pedirle que deje de tomar el medicamento del estudio. También, su médico del estudio la revisará durante el embarazo y le hará preguntas sobre el embarazo y el resultado final del mismo. Es posible que se le pida que firme un formulario de consentimiento separado para este seguimiento. Su médico del estudio le hará un seguimiento hasta 28 días después del nacimiento del bebé para comprobar su estado de salud. Después de los 28 días, usted y su bebé pueden seguir siendo vigilados por el médico del estudio si su bebé tiene una afección que se cree que se debe al medicamento del estudio.

Si queda embarazada durante este estudio, se le retirará del mismo y el medicamento del estudio se suspenderá inmediatamente y se le remitirá para que reciba atención obstétrica. Se le seguirá vigilando para detectar cualquier efecto secundario (reacciones adversas) al tratamiento del estudio. El médico del estudio hablará con usted acerca de esto, así como de las opciones de tratamiento adecuadas para su enfermedad y su embarazo. El Patrocinador no será responsable de ningún aspecto financiero de la atención obstétrica, infantil o relacionada, pero en el caso de que usted o su hijo sufran lesiones físicas como resultado directo de la administración del fármaco en investigación y de cualquier procedimiento relacionado que requiera el estudio, el Patrocinador cubrirá los gastos médicos necesarios para tratar dichas lesiones de acuerdo con la regulación aplicable.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



Handwritten initials and text: AA, mullu, CAAS

Handwritten signature



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

## B. Para participantes masculinos:

### Si usted es hombre:

Si su pareja queda embarazada mientras usted está en el estudio, su médico del estudio le pedirá a su pareja que firme un consentimiento por separado para permitir reunir información sobre el embarazo, el estado de salud de su bebé al nacer y posiblemente hasta un año después del nacimiento.

Pequeñas cantidades de Luspatercept pueden estar presentes en el líquido seminal. Desde el momento en que comienza el Tratamiento del Estudio hasta 12 semanas después de la última dosis del Tratamiento del Estudio, si usted y su(s) pareja(s) eligen tener una actividad sexual en la que se produzca penetración peneana (vaginal, oral o anal), siempre debe usar un preservativo y su pareja debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz (ver la tabla a continuación sobre "*métodos anticonceptivos altamente eficaces*"), incluso aunque ella esté embarazada o usted se haya sometido a una vasectomía.

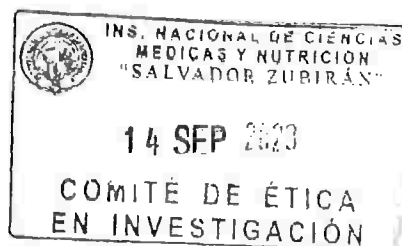
Su(s) pareja(s) debe(n) estar informada(s) sobre su participación en este estudio y sobre el requisito de utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz. Usted también debe abstenerse de donar esperma durante este tiempo. Si su(s) pareja(s) queda(n) embarazada(s) durante este tiempo, el equipo del estudio les proporcionará un formulario de consentimiento por separado para pedirles que proporcionen información sobre el embarazo (sujeto a cualquier consentimiento adicional que pueda ser requerido por la ley aplicable). Si su pareja está embarazada o amamantando, usted debe aceptar la abstinencia o usar un preservativo masculino durante cada episodio de penetración peneana (vaginal, oral o anal).

El médico del estudio está familiarizado con las diferentes formas de anticoncepción aceptables para usted y su(s) pareja(s) sexual(es) (consulte la tabla a continuación) y podrá aconsejarle sobre qué método podría ser necesario para participar en este estudio.

**Los siguientes se consideran métodos anticonceptivos altamente eficaces:**

#### Para mujeres en edad fértil:

- someterse a una cirugía para ligar las trompas de Falopio,
- tomando hormonas (que pueden ser en forma de píldoras, un anillo vaginal, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos)
- dispositivos intrauterinos no hormonales
- abstinencia completa
- tener una pareja vasectomizada (siempre y cuando la pareja sea su única pareja sexual masculina y se haya confirmado la ausencia de espermatozoides. De no ser así, se debe usar un método anticonceptivo adicional altamente efectivo)



FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



nuuuuu



INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

### Para los hombres:

- someterse a una cirugía en la que se cierran los conductos que transportan el esperma desde los testículos (vasectomía).
- abstinencia completa o
- Debe usar un condón masculino de látex o un condón que no sea de látex durante las relaciones sexuales para evitar un embarazo:
- en cualquier momento mientras esté tomando el fármaco del estudio,
- Durante los retrasos o interrupciones de la dosis, y
- Durante al menos 12 semanas después de tomar la última dosis del fármaco del estudio.
- El condón que no sea de látex NO debe estar hecho de membrana natural (animal); debe estar hecho de un material como el poliuretano. Si tiene alguna pregunta sobre esta información, consulte a su médico del estudio.

Los siguientes métodos anticonceptivos NO son aceptables: esponja vaginal, píldoras de progestina solamente, capuchón cervical con espermicida, abstinencia periódica (métodos del calendario, hipotérmico, posovulación), abstinencia (*coitus interruptus*), espermicida solamente y lactancia materna como anticoncepción (método de amenorrea durante la lactancia).

### Informe a su médico del estudio si:

- Hay un cambio en su(s) método(s) para evitar el embarazo
- Comienza cualquier medicamento recetado u otro medicamento (incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos a base de hierbas) no recetados por el médico del estudio
- Tiene dificultades para seguir los consejos de anticoncepción del médico del estudio

### Para las mujeres en edad fértil participantes:

- su período normal está retrasado o se ha perdido
- cree que por cualquier otra razón podría estar embarazada, como si sospecha un embarazo o si no tuvo su período o se le hizo tarde, o si tiene un cambio en su ciclo menstrual habitual (p. ej., sangrado más abundante durante su período o sangrado entre periodos)

### Para participantes masculinos:

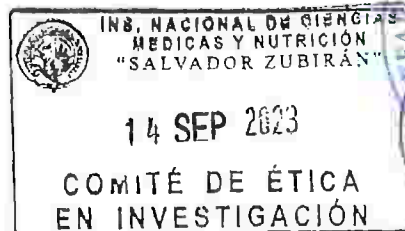
- su pareja queda embarazada durante el estudio
- su pareja ya está embarazada y usted participó en la penetración del pene (vaginal, oral, anal) sin usar condón

El patrocinador no planea pagar por ningún aspecto de la atención obstétrica, pediátrica o relacionada.

### 3.13 ¿Hay algún beneficio por participar en este estudio?

Es posible que participar en este estudio no le aporte ningún beneficio directo. Es posible que su afección no mejore en absoluto, y es posible que su afección empeore.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Los investigadores esperan que la información que recopilen de este estudio los ayude a comprender mejor el tratamiento del estudio. Los resultados de este estudio pueden ayudar a los investigadores a encontrar beneficios para las personas en el futuro.

#### 4 COSTOS Y REEMBOLSOS

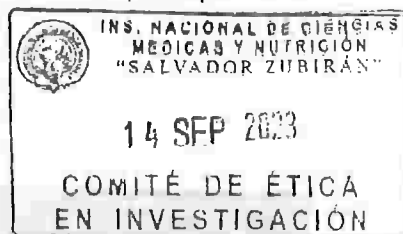
##### 4.1 ¿Le pagarán por participar en este estudio?

No, no se le pagará por participar en este estudio. Tampoco recibirá ningún derecho ni pago por ningún descubrimiento, desarrollo, invención o patente que pueda resultar de su participación en este estudio.

##### 4.2 ¿Le costará algo participar en este estudio?

Usted no tendrá que pagar por:

- el tratamiento y las visitas del estudio, ni por
- cualquier prueba médica específicamente necesaria para este estudio (estas son las pruebas que no realizaría como parte de la atención habitual para su enfermedad).



Es posible que desee hablar con el equipo del estudio sobre la diferencia entre las pruebas médicas para su atención habitual y las pruebas médicas que se necesitan específicamente para este estudio, así como cualquier otra pregunta que pueda tener sobre los costos.

Quizá deba hacerse cargo de otros costos. Algunos ejemplos de ellos pueden incluir:

- gastos por viáticos asociados con el traslado a las visitas
- pruebas médicas que recibiría como parte de la atención habitual para su enfermedad (que pueden estar cubiertas por su seguro médico), y
- pérdida de ingresos para los participantes del estudio y sus cuidadores (como ausentarse del trabajo para asistir a las visitas).

##### 4.3 ¿El patrocinador del estudio le reembolsará los costos?

Se le reembolsarán los gastos adicionales en los que incurra por su participación en este estudio (por ejemplo, gastos de transporte, comidas, etc), por un monto de hasta \$1,000.00 MXN por cada visita del estudio. Estos reembolsos le serán entregados a través de su médico tratante directamente a ud como parte de los gastos de viáticos esperados durante su participación en el estudio.

No recibirá ningún pago por su participación en el estudio.

#### 5 COMPENSACIÓN POR LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO



Handwritten scribbles at the bottom left of the page.

Handwritten signature or initials on the right side of the page.

Handwritten initials 'CMB' on the right side of the page.



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**¿Qué pasa si se lesiona durante este estudio?**  
Si usted resulta lesionado durante su participación en este estudio, debe comunicarse con la persona indicada a continuación lo antes posible, en persona o en el siguiente número de teléfono:

Nombre del investigador:  
Número de teléfono 24 horas:

Dra. María Roberta Demichelis Gómez  
55 5501 8036

y recibirá asistencia médica inmediata.

En caso de ser necesario, su médico le indicará si necesita acudir a la unidad de atención de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán ubicado en Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México CDMX, México C.P. 14080 para su atención, la cual cuenta con las instalaciones necesarias para la atención de cualquier eventualidad que se pudiera presentarse durante el desarrollo del protocolo, disponible las 24 horas del día, los 365 días del año.

Si sufre una lesión relacionada con el estudio, los costos del tratamiento médico necesario para el tratamiento de la lesión serán reembolsados o pagados por el patrocinador del estudio a través del proceso establecido para ello, así como cualquier indemnización a la que el paciente tuviera derecho a recibir legalmente.

Una lesión relacionada con el estudio es una lesión física causada directamente por el fármaco del estudio o por procedimientos médicos que fueron necesarios únicamente para el estudio.

Los costos de las lesiones relacionadas con el estudio serán cubiertos por el presupuesto del estudio si ha seguido las indicaciones de su médico.

Usted no renuncia a ningún derecho al firmar este formulario de consentimiento, por lo que seguirá recibiendo el tratamiento de acuerdo con la regulación.

Su participación en este estudio está cubierta por una póliza de seguro obtenida por Bristol-Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V., que cubre a todos los sujetos del estudio que participan en dicho Estudio, de acuerdo con la legislación aplicable y que está vigente durante la duración del ensayo.

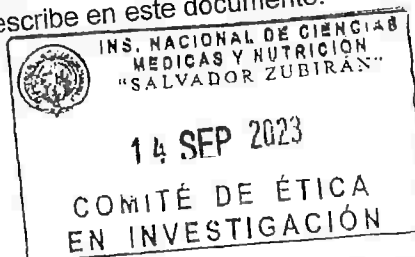
Usted no renuncia a ningún derecho legal al firmar este formulario de consentimiento.

## 6 RECOPIACIÓN DE DATOS Y PRIVACIDAD

### 6.1 ¿Qué información se recopilará de usted para este estudio?

El equipo del estudio en el centro recopilará información sobre su salud como parte del estudio. Por ejemplo, esta información incluye su nombre, dirección, origen étnico, historial médico, muestras biológicas e imágenes, y cualquier resultado de pruebas y procedimientos realizados durante este estudio. Al aceptar ser examinado o participar en este estudio y firmar este documento, usted acepta que sus proveedores de atención médica compartan información sobre su tratamiento, salud y afecciones, como se describe en este documento.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Durante este estudio, se conectará a una plataforma digital operada por Medable Inc., una empresa con sede en los Estados Unidos que trabaja con el patrocinador para brindarle una experiencia en línea durante su participación en este estudio.

### 6.2 ¿Cómo se mantendrá la privacidad de su nombre e identidad?

Su privacidad es muy importante, y los investigadores harán todos los esfuerzos razonables para mantenerla. El acceso a su información se manejará de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables. Esto puede incluir acuerdos escritos que requieran que los datos se mantengan confidenciales y seguros, y que se utilicen solo para los fines permitidos por este documento o las leyes y regulaciones aplicables.

Su información de salud se describirá a continuación de dos maneras diferentes:

- 1) **Información que lo identifica directamente**, incluidos sus registros médicos. Esta información permanecerá el centro de estudio y se compartirá solo en circunstancias limitadas, como se describe a continuación.
- 2) Información que no lo identifica directamente, sino que tiene un código o identificador único que vincularse con información que lo identifica directamente. A esto se le llama **"datos codificados"**. Los datos codificados también incluyen información como la edad y el sexo que podría ser utilizada por alguien para identificarlo. Además, aquellas personas que pueden tener acceso a información que lo identifica directamente conocerán el enlace específico que conecta los datos codificados con la información que lo identifica directamente.

### 6.3 ¿Quién verá sus datos y cómo serán utilizados?

Es probable que sus datos codificados sean transferidos a personas o empresas ubicadas fuera del país o la región donde usted vive, siguiendo las medidas de seguridad apropiadas definidas por la ley aplicable, como se explica a continuación. Además, su información podrá usarse en publicaciones científicas, presentaciones o bases de datos utilizadas para investigación científica, pero no se incluirá su nombre ni otra información que pueda usarse para identificarlo directamente.

El **Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** es un grupo de personas que ha revisado esta investigación en su centro de estudio y cuya responsabilidad es salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes de este estudio; este comité también tendrá acceso a su información.

### 6.4 ¿Quién verá y utilizará mi información?

| ¿Quién verá y utilizará mi información?  | Tipo de información | ¿Para qué se utilizará esta información?  | ¿Cuánto tiempo se almacenará esta información?  |
|--|---------------------|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- El equipo del estudio</li> <li>- El patrocinador del estudio y sus socios de investigación, que incluyen a los</li> </ul> | Datos codificados   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para análisis en este estudio</li> <li>- Para supervisión del estudio</li> <li>- Para reportar efectos secundarios y otros eventos adversos</li> </ul> | Esta información será almacenada por el patrocinador hasta por 20 años después de completarse el estudio. El tiempo de conservación puede ser |

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

14 SEP 2023

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

30 de 39

VALIDADO

Handwritten mark

Handwritten mark





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

| <u>¿Quién verá y utilizará mi información?</u>  | <u>Tipo de información</u>   | <u>¿Para qué se utilizará esta información?</u>   | <u>¿Cuánto tiempo se almacenará esta información?</u>   |
|---|--|---|---|
| <p>proveedores del patrocinador, colaboradores de investigación y/u otros investigadores externos</p>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para respaldar presentaciones regulatorias nacionales o extranjeras</li> <li>- Para investigaciones relacionadas con el tratamiento del estudio, su enfermedad o enfermedades relacionadas</li> <li>- Para desarrollar nuevas pruebas o tratamientos relacionados con el tratamiento del estudio o su enfermedad, o enfermedades relacionadas</li> </ul>                         | <p>más largo si su información se incluye en presentaciones que se utilizan para obtener aprobaciones.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- El centro del estudio</li> <li>- El patrocinador del estudio y sus socios de investigación</li> </ul>  | <p>Información que lo identifica directamente</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con fines de seguimiento y para comprobar que el estudio se esté realizando correctamente y de acuerdo con las leyes y regulaciones locales.</li> <li>- Esta revisión de su información identificable puede realizarse en el centro del estudio o de forma remota, en otro lugar.</li> </ul>   | <p>Esta información se almacenará en el centro del médico del estudio durante al menos el tiempo que exija la ley local.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoridades y agencias de salud nacionales y extranjeras (incluidos los inspectores de las agencias sanitarias, como la Agencia Europea de Medicamentos o la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los E.E.U.U.) u otras personas según lo requiera la ley</li> </ul> | <p>Datos o información codificada que lo identifique directamente y permanezca en centro del estudio</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para verificar su información y los procedimientos del estudio para asegurarse de que el estudio se esté ejecutando de acuerdo con las leyes y regulaciones locales. Esta revisión de su información identificable puede realizarse en el centro del estudio o de forma remota, en otro lugar.</li> <li>- Para informar efectos secundarios y otros eventos adversos.</li> </ul> | <p>El patrocinador del estudio conservará esta información durante al menos 20 años después de completarse el estudio. El tiempo de conservación puede ser mayor si su información codificada se incluye en las presentaciones que se utilizan para obtener aprobaciones.</p> |

*[Handwritten signature]*

FCI Principal  
 Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
 Fecha original 06-abr-2023

INS. NACIONAL DE BIENIAS MÓDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
 14 SEP 2023  
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

DEPARTAMENTO DE ASesoría JURÍDICA  
 31 de 39  
 VALIDADO

*[Handwritten initials and signature]*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

| ¿Quién verá y utilizará mi información?  | Tipo de información | ¿Para qué se utilizará esta información?  | ¿Cuánto tiempo se almacenará esta información?  |
|--|---------------------|---|---|
| - Monitores y auditores del estudio que se aseguran de que el estudio se esté realizando correctamente.  |                     |   |   |
| - Investigadores externos que pueden no estar trabajando en colaboración con el patrocinador del estudio | Datos codificados   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para investigaciones relacionadas con el tratamiento del estudio, su enfermedad y enfermedades relacionadas</li> <li>- Para futuras investigaciones científicas que ayuden a comprender y tratar enfermedades</li> </ul> | Esta información se conservará indefinidamente; una vez que la información se proporcione externamente, el patrocinador del estudio no podrá eliminarla y podrá compartirse con otras partes. |

**6.5 ¿Se le devolverá alguno de los resultados de las pruebas durante este estudio?**

Usted tiene derecho a pedirle a su equipo del estudio que le muestren y le entreguen una copia de sus registros médicos relacionados con el estudio. Sin embargo, al firmar este consentimiento, usted comprende que es posible que no pueda revisar o recibir copias de ciertos registros relacionados con el estudio hasta que se haya completado todo el estudio.

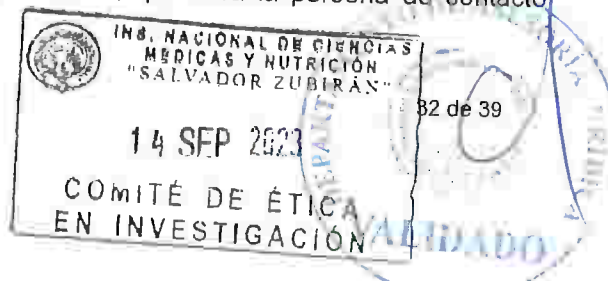
Los resultados obtenidos de las pruebas de biomarcadores, incluidas las pruebas genéticas, generalmente no se le devolverán a usted ni a su médico del estudio. Estas pruebas se realizan únicamente con fines de investigación y no están destinadas a proporcionar información que sea útil para usted o su médico del estudio. Sin embargo, en la medida en que lo exija la ley, el patrocinador entregará esta información a su investigador a petición suya, quien la compartirá con usted. Usted entiende que en ciertos casos los resultados pueden no estar disponibles hasta el final del estudio y que en casos específicos pueden no estar disponibles incluso después, todo lo cual será informado al revisar cada solicitud.

**6.6 Su Derecho a sus datos de estudio**

Tiene derecho a acceder, rectificar, modificar (en la medida en que sea posible sin afectar al estudio) y rechazar (en la medida en que dicha información no sea necesaria para los resultados adecuados del estudio) sus datos y solicitar la corrección de cualquier error. Sin embargo, para garantizar la correcta evaluación de los resultados del estudio, parte de su información personal no estará disponible hasta después de la conclusión del estudio. Para ejercer los derechos aquí contemplados, deberá enviar una solicitud por escrito al Patrocinador a la dirección especificada en la portada de este documento, que será contestada en un plazo no superior a 30 días hábiles.

Además, puede hablar de ello con su médico del estudio, que será la persona de contacto principal para sus derechos de acceso.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Usted tiene derecho a obtener, sin costo alguno para usted, cualquier información inicial y actualizada de los datos del estudio que lo identifique, así como el derecho de acuerdo con la ley local "Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares" y los procedimientos para requerir la corrección de cualquier error. Si tiene alguna inquietud o queja respecto al acceso a sus datos de estudio, puede presentar una queja formal ante el "Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales - INAI".

Cualquier cambio en este documento le será notificado por el Patrocinador, que se lo comunicará personalmente por escrito.

## 7 DERECHOS Y RESPONSABILIDADES

### 7.1 ¿Cuáles son sus derechos si decide participar?

Como participante de este estudio, tiene derecho a:

- abandonar o dejar de participar en cualquier momento, porque su participación es completamente voluntaria,
- actualizar, ver y compartir la información sobre usted que le proporcionó al equipo del estudio, a menos que las leyes locales no lo permitan, y sujeto a las restricciones descritas en las Secciones 6.4 y 6.5.

Es posible que surja nueva información que podría cambiar su decisión de participar en el estudio. Si el médico del estudio se entera de algún nuevo hallazgo significativo que pueda afectar su voluntad de continuar participando en este estudio, discutirá la información con usted para que usted pueda decidir si aún desea participar en el estudio.

### 7.2 ¿Cuáles son sus responsabilidades si decide participar?

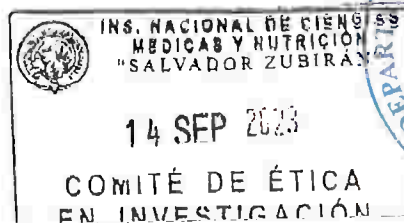
Antes de comenzar este estudio, debe:

- hablar con el médico del estudio sobre todos los medicamentos que está tomando actualmente, incluidos los remedios a base de hierbas, los medicamentos de venta libre y las vitaminas, y
- dejar de tomar cualquier medicamento que NO haya sido recetado o recomendado por el equipo del estudio (como preparaciones a base de hierbas y medicamentos de venta libre).

Durante el estudio, debe:

- seguir las instrucciones del médico o del personal del estudio.
- asistir a todas sus visitas y seguir todas las instrucciones que le dé el equipo del estudio.
- informar al equipo del estudio si no puede programar una visita.
- informar al médico del estudio sobre cualquier efecto secundario o malestar que experimente.
- tomar el tratamiento del estudio según las indicaciones del equipo del estudio.
- hablar con el equipo del estudio antes de comenzar cualquier medicamento o tratamiento nuevo (como una cirugía electiva o radiación).

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



A

mm

CMAS

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

- informar al equipo del estudio si cambia su dirección, número de teléfono u otra información de contacto.
- si visita o recibe atención médica de otro médico, informarle que está participando de un estudio.
- no participar en ningún otro estudio de investigación mientras esté en este estudio
- no compartir el tratamiento del estudio con nadie.
- devolver todo el tratamiento del estudio que no haya utilizado y los envases vacíos cuando visite al médico del estudio

Es importante que siempre debe llevar consigo su Tarjeta de Alerta de Participante.

La Tarjeta de Alerta de Participante se le entregará al comienzo de este estudio. La Tarjeta de Alerta de Participante ayudará a explicar este estudio a cualquier otro médico o profesional de la salud que pueda participar en su atención (como médicos del servicio de emergencias o médicos de cabecera).

### 7.3 ¿Qué pasará si falta a sus visitas o si el equipo del estudio no puede comunicarse con usted?

Si usted no asiste a una visita, el equipo del estudio se comunicará con usted para informarle cómo esto afectará su futura participación en este estudio. Quizá usted desee hablar con el equipo del estudio con anticipación sobre lo que podría suceder si falta a una o más de sus visitas.

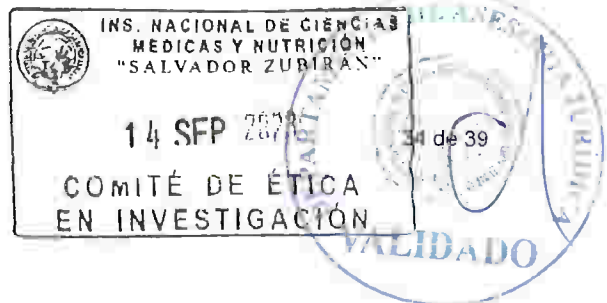
Si el equipo del estudio no puede comunicarse con usted, utilizará la información de contacto secundaria que usted proporcionó. Si no pueden comunicarse con usted a través de sus contactos secundarios, el equipo del estudio puede solicitar la ayuda de un representante externo y puede compartir con ese representante información limitada sobre usted, como su nombre y última dirección conocida. El representante consultará fuentes públicas, como registros y bases de datos de salud pública, para obtener su información de contacto actual para ayudar al equipo del estudio a volver a ponerse en contacto con usted con el fin de determinar su estado de salud actual y la información relacionada con la salud en lo que respecta a este estudio. Solo el equipo del estudio se comunicará con usted directamente. Usted no será contactado por ningún representante externo.

Puede ser necesario acceder a información sobre su estado de salud para evaluar la seguridad o la eficacia del fármaco en estudio. El médico del estudio puede intentar obtener información relacionada con el estudio sobre su salud de parte de usted o de otras fuentes, incluido su médico de cabecera y fuentes públicas como registros nacionales de pacientes (por ejemplo, registros de pacientes con cáncer), cuando y según lo permita la ley aplicable.

### 7.4 ¿Puede abandonar el estudio en cualquier momento?

Sí, su participación en este estudio es completamente voluntaria. Incluso si decide participar en el estudio ahora, puede poner fin parcial o totalmente a su participación en el estudio y retirar su consentimiento en cualquier momento. Un ejemplo de finalización parcial de su participación sería dejar de recibir el tratamiento del estudio, pero seguir participando en el período de seguimiento.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*Handwritten signature*



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Puede dejar de recibir el tratamiento del estudio o retirar su consentimiento para participar en el estudio en cualquier momento sin dar una razón. Si retira su consentimiento por completo, ya no será elegible para participar en este estudio, pero esto no afectará su tratamiento fuera del estudio o su elegibilidad para los beneficios a los que tiene derecho. Su decisión de no participar en este estudio no afectará negativamente su derecho a cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Si finaliza su participación, cualquier información que ya haya sido recopilada de usted (como los datos de la investigación) se seguirá utilizando para completar el estudio y el patrocinador del estudio seguirá conservándola, además se seguirá utilizando para los propósitos descritos en la tabla en la Sección 6.3. Además, es muy importante que recopilemos datos adicionales con respecto a su estado de salud. Como se indica en la Sección 7.3, si el médico del estudio no puede determinar su estado de salud después de que se haya retirado, puede solicitar ayuda de un representante externo.

### 7.5 ¿Qué debe hacer para dejar de participar en el estudio?

**Si deja el estudio durante el período de selección:**

- Informe al equipo del estudio que quiere dejar de participar.

**Si deja el estudio durante el período de tratamiento del estudio:**

- Debe informar al equipo del estudio tan pronto como tome la decisión de dejar de participar.
- También informe al equipo del estudio qué actividades desea detener y qué actividades desea continuar.
- Si hay alguna actividad del estudio que desee continuar, infórmeleselo al equipo del estudio. Si continúa con alguna de las actividades del estudio, el equipo del estudio lo colocará automáticamente en el período de seguimiento.

**Si deja el estudio durante el período de seguimiento:**

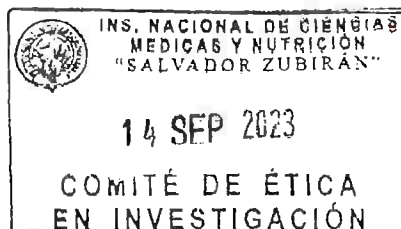
- Debe informar al equipo del estudio tan pronto como tome la decisión de dejar de participar.

### 7.6 ¿Puede alguien más poner fin a su participación en el estudio?

El médico o el patrocinador del estudio pueden poner fin a su participación en el estudio en cualquier momento, por varias razones, que incluyen, pero no se limitan a:

- El médico del estudio considera que lo mejor para usted es dejar de participar en el estudio.
- Usted experimenta efectos secundarios que son difíciles de controlar.
- El estudio finaliza anticipadamente.
- Usted o su pareja queda embarazada.
- Cualquier otra razón que pueda afectar su salud general.
- Usted no puede asistir a sus visitas programadas.
- Razones administrativas, tales como que el patrocinador deje el desarrollo del medicamento del estudio.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Tenga en cuenta que incluso si su participación finaliza antes de tiempo, cualquier información que ya haya sido recopilada de usted (como los datos de la investigación) se seguirá utilizando para completar el estudio y será conservada por el patrocinador del estudio.

## 8 DÓNDE ENCONTRAR MÁS INFORMACIÓN

Habrà una descripción de este ensayo clínico disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>, conforme a lo que requiere la ley de EE. UU. Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo a usted. Puede buscar en este sitio web en cualquier momento. Sin embargo, en este momento esta información sólo está disponible en inglés. Puede pedir al investigador que le ayude a encontrar cualquier información en este sitio. Igualmente, puede encontrar información en español sobre el estudio, en el "Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC)" de la COFEPRIS. La página para acceder a esta información es: <http://siiipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp>

**Número de protocolo del estudio: CA056-025**

**Título del estudio:** "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS"

**Número de registro del ensayo clínico de la UE: 2022-500430-29-00**

### 8.1 ¿Qué palabras clave debe utilizar si desea buscar los resultados de este estudio en línea?

Hemos proporcionado a continuación, algunos ejemplos de los términos de búsqueda que puede utilizar.

Estos términos pueden incluir: *luspatercept*, *epoetina alfa*, *Anemia por Síndrome Mielodisplásico*, *MDS*, *eritrocitos*, *transfusión*

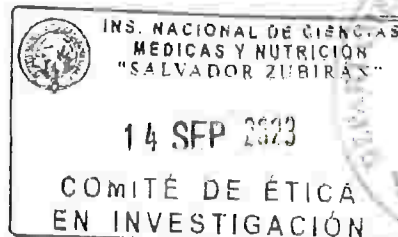
### 8.2 ¿Con quién debe comunicarse si tiene preguntas sobre este estudio?

**Nombre / función:** Dra. María Roberta Demichelis Gómez/Médico del Estudio  
**Dirección:** Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México CDMX, México C.P. 14080  
**Contacto:** 55 5501 8036

### 8.3 ¿Con quién se debe comunicar si tiene preguntas sobre sus derechos como participante del estudio?

**Nombre / función:** Dr. Sergio César Hernández Jiménez  
**Comité de Ética en Investigación** Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México CDMX, México C.P. 14080  
**Contacto:** 55 54870900 ext. 6101

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



CIA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

### ¿Con quién se debe comunicar si tiene preguntas sobre una lesión relacionada con el estudio?

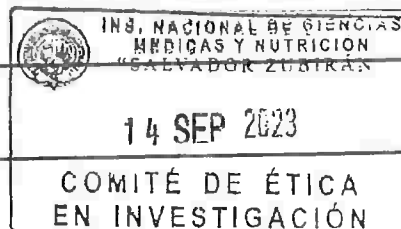
**Nombre / función:** Dra. María Roberta Demichelis Gómez/Médico del Estudio  
**Contacto:** 52 55 5501 8036

Si usted o sus representantes tienen preguntas sobre sus derechos como paciente, en relación con el estudio, deben llamar a:

Si necesita atención de urgencia u hospitalización, debe informar a su médico tratante de que está participando en un estudio clínico.

Si durante el estudio surgen nuevos datos que puedan afectar a su voluntad de participar, se le informará de ello.

### 9 CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR



Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído todo el documento de consentimiento informado y he entendido la información que contiene.
- Entiendo que no estoy renunciando a mis derechos legales al firmar este consentimiento informado.
- He tenido tiempo suficiente para hacer preguntas, y el equipo del estudio respondió a todas ellas.
- Entiendo que se me entregará una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.
- Recibí una Tarjeta de Alerta del Participante que tiene la información de contacto de mi médico del estudio.
- Llevaré la Tarjeta de Alerta del Participante conmigo en todo momento.
- Entiendo que no obtendré ningún beneficio económico de los nuevos medicamentos que se desarrollen ni de la información que provenga de este estudio.
- Entiendo que la investigación puede no beneficiarme directamente, aunque podría ayudar a hacer avanzar los tratamientos disponibles para otros pacientes en el futuro.
- Elijo voluntariamente participar en este estudio, incluida cualquier prueba asociada de biomarcadores y genética como se describe en este documento.
- Autorizo el uso y la divulgación de mi información personal, registros médicos y datos codificados (información que no me identifica directamente, sino que tiene un código o identificador único que puede vincularse con información que me identifica directamente) como se describe en este documento.
- Entiendo que puedo retirarme de este estudio en cualquier momento y que no será penalizado ni perderé ningún beneficio al que tenga derecho.

Estoy de acuerdo en que el médico del estudio pueda informarle a mi médico personal que estoy participando en este estudio.

No quiero que el médico del estudio le informe a mi médico personal que estoy participando en este estudio.

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**ACEPTO MI PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN ESTE ESTUDIO.**

Debe ser firmado simultáneamente (es decir, en la misma fecha) por todas las partes:

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
FIRMA / HUELLA DACTILAR DEL PARTICIPANTE

Sólo aplica en el caso de los participantes que no saben leer y/o escribir. Un testigo, el Investigador y/o la persona designada por el médico del estudio debe leer el documento al participante para que éste pueda dar su consentimiento a través de su huella dactilar.

Sólo se debe firmar este apartado en el caso de que se trate de un menor de edad o de una persona que no esté facultada debido a una discapacidad:

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DE LA MADRE Y DEL PADRE O DEL TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

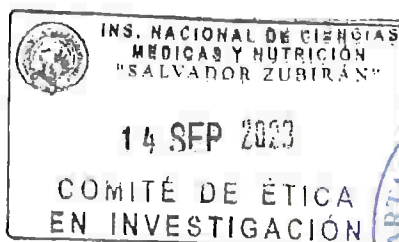
\_\_\_\_\_  
FIRMA DE LA MADRE Y DEL PADRE O DEL TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL INVESTIGADOR  
(o persona delegada que realiza el proceso de consentimiento)

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL INVESTIGADOR  
(o persona delegada que realiza el proceso de consentimiento)

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN


\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL TESTIGO (1)      FIRMA DEL TESTIGO (1)      FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN DEL TESTIGO (1)      RELACIÓN

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL TESTIGO (2)      FIRMA DEL TESTIGO (2)      FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN DEL TESTIGO (2)      RELACIÓN

*AA*

 INS. NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"  
  
14 SEP 2023  
  
COMITÉ DE ÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN

*[Handwritten signature]*

FCI Principal  
Versión 01 para sitio 0142, fecha 01-ago-2023  
Fecha original 06-abr-2023



*CAAS*



## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FCI) DE BMS PARA LA PAREJA EMBARAZADA

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Número de Protocolo:                  | CA056-025   |
| Número de Centro (según corresponda): | 0142  |
| Título del Estudio:                   | "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD): Estudio "ELEMENT-MDS." |

### Identificación del Médico del Estudio:

Médico del estudio: Dra. María Roberta Demichelis Gómez

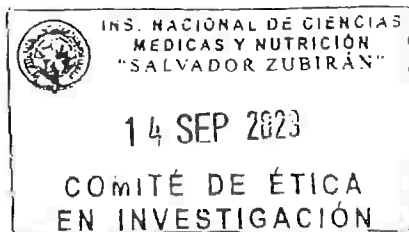
Institución: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,

Departamento de Hematología y Oncología

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México C.P. 14080.

Número de teléfono del centro: 55 54 87 09 00 ext. 2703 y 2700

Teléfono de emergencia 24 horas: 55 5501 8036



### Información de los Patrocinadores/Auditoría/Seguimiento:

Celgene Corporation

86 Morris Ave Summit, N.J. 07901, United States

Bristol-Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1602, Piso 5, Col. Crédito Constructor, Alcaldía Benito Juárez, C.P. 03940 Ciudad de México, México

### Información del Comité de Ética de Investigación:

Nombre del Comité: Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección del Comité: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México C.P. 14080.

En caso de que tenga preguntas acerca de sus derechos como participante favor de comunicarse con el Dr. Sergio César Hernández Jiménez, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" al teléfono 55 54870900 ext. 6101.

### 1) Participación

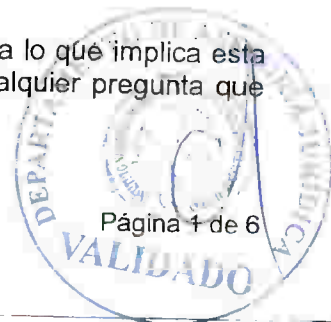
Se le pide que participe en una recopilación de datos relacionados con un estudio de investigación en el cual su pareja es participante. Esta recopilación de datos no es un estudio de tratamiento. Se recopilará información de los registros médicos sobre su embarazo y, si se considera importante, sobre la salud de su feto o hijo. Proporcionar esta información es completamente voluntario y puede retirarse en cualquier momento.

Antes de que pueda proporcionar su información, es importante que comprenda lo que implica esta recopilación de datos. Por favor, lea atentamente esta información y haga cualquier pregunta que

FCI Para la Pareja Embarazada

Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023

Fecha original 06-Abr-2023





# FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FCI) DE BMS PARA LA PAREJA EMBARAZADA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

tenga. Un Comité de Ética o Consejo de Revisión Institucional independiente ha revisado los objetivos y la conducción propuesta para la obtención de su información y ha dado su opinión favorable al respecto. Encontrará información más detallada en este formulario de consentimiento.

## 2) Finalidad de la recopilación de datos

Se le pide que participe en esta recopilación de datos de la pareja embarazada porque el padre biológico de su hijo está (o estuvo) participando en un estudio clínico llamado "CA056-025 "Estudio de Fase 3, Abierto, Aleatorizado, para Comparar la Eficacia y la Seguridad de Luspatercept (ACE-536) versus Epoetina Alfa para el Tratamiento de la Anemia por Síndrome Mielodisplásico (MDS) de Riesgo Muy Bajo, Bajo o Intermedio Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) en Participantes sin Tratamiento Previo con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) que No Dependen de Transfusiones (NTD). Estudio: ELEMENT-MDS." El objetivo de la recopilación de datos de la pareja embarazada es reunir información médica relacionada con el (los) fármaco(s) del estudio y su embarazo, así como con el nacimiento y la salud de su hijo.

Antes de que pueda proporcionar su información, es importante que comprenda lo que implica esta recopilación de datos. Lea esta información con atención y realice todas las preguntas que tenga. Un Comité de Ética independiente o una Junta de Revisión Institucional ha revisado los objetivos y el proceso propuesto para recopilar su información y ha otorgado una opinión favorable de este. Este formulario de consentimiento contiene información más detallada.

Si está de acuerdo en permitirnos obtener datos, el investigador reunirá y revisará los registros médicos relativos a su embarazo y a su embrión/hijo durante 28 días después del nacimiento del bebé para comprobar su salud. Después de los 28 días, si su bebé tiene una afección que se cree que se debe al fármaco del estudio, usted y su bebé podrían seguir siendo monitoreados por el médico del estudio, para determinar si hay algún problema de salud.

## 3) Riesgos

La participación en esta recopilación de datos no implica ningún riesgo físico. Esta recopilación de datos no requiere que usted tome ningún medicamento. Sus datos se mantendrán resguardados de acuerdo a lo establecido en el inciso 7 cumpliendo con la normatividad vigente en el país. La empresa ha tomado las medidas de seguridad administrativas, técnicas y físicas para asegurar que la privacidad de sus datos se mantenga siempre y para que los mismos únicamente sean utilizados para las finalidades que Usted ha autorizado. En el remoto caso que exista alguna vulneración a estas medidas, se le informará de inmediato a efectos de que pueda tomar las acciones correspondientes para proteger sus derechos.

En este momento se desconocen los riesgos de luspatercept para el embrión o el niño lactante. En estudios con animales, luspatercept fue perjudicial para el embrión en desarrollo. Los limitados datos disponibles sobre el uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar un riesgo asociado al medicamento de resultados adversos en el desarrollo. En los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales, se produjeron efectos fetales adversos, incluyendo muerte embriofetal, anomalías esqueléticas y defectos de crecimiento, cuando las ratas preñadas recibieron epoetina alfa a dosis aproximadas a las dosis clínicas iniciales recomendadas.

*[Handwritten signature]*

FCI Para la Pareja Embarazada  
Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023  
Fecha original 06-Abr-2023

INS. NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
14 SEP 2023  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

DEPARTAMENTO DE ASESORIA JURÍDICA  
Página 2 de 6  
VALIDADO

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FCI) DE BMS PARA LA PAREJA EMBARAZADA

### 4) Beneficios

Esta es una recopilación de datos y no es un estudio de tratamiento. La información de esta recopilación de datos de la pareja embarazada puede llevar a una mayor comprensión de la seguridad del medicamento, pero no se espera que reciba ningún beneficio(s) directo(s) de esta recopilación de datos.

### 5) Costos y reembolsos

Debido a que no se espera que haya ningún costo para usted por participar en esta recopilación de datos, no se le reembolsará ningún gasto.

### 6) Compañía patrocinadora

La compañía farmacéutica que patrocina la recopilación de datos de la pareja embarazadas y el estudio clínico correspondiente es Celgene Corporation, una subsidiaria propiedad de Bristol-Myers Squibb (BMS), al cual se hará referencia en todo el documento de consentimiento informado como el Patrocinador.

### 7) Confidencialidad, recopilación y uso de datos

#### ¿Mi participación en esta recopilación de datos se mantendrá confidencial?

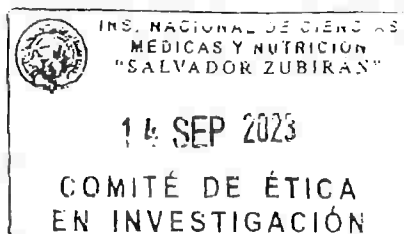
Se han adoptado estrictos procedimientos de privacidad y confidencialidad para esta recopilación de datos. Como se indicó anteriormente, el médico del estudio de su pareja recopilará información sobre usted e información médica sobre su embarazo y la salud de su feto/hijo. A estos datos se les asignará un código único y solo el médico del estudio o su persona designada podrán vincular estos datos codificados con usted y los registros médicos.

Para asegurarse de que los datos recopilados sean correctos, puede ser necesario que un representante del Patrocinador o las autoridades nacionales/internacionales lo comparen directamente con la información pertinente en sus registros médicos. Dichas verificaciones solo serán realizadas por personal calificado y autorizado.

#### ¿Quién puede ver o utilizar la información codificada sobre mi embarazo y feto/hijo?

- Autoridades de salud (COFEPRIS), Comités de Ética u otros, según lo exijan las leyes o regulaciones locales para revisar la información para evaluar la seguridad del medicamento.
- El Patrocinador y otros investigadores, incluidos los socios o agentes actuales o futuros del Patrocinador o los colaboradores de la investigación, u otros investigadores externos como los centros académicos que firmen un contrato con el patrocinador ("Investigadores").

Los investigadores y otras personas que utilizan los datos codificados pueden estar ubicados fuera del país (por ejemplo, la Unión Europea) o región en el que vive. Sin embargo, su información se mantendrá confidencial y segura.



FCI Para la Pareja Embarazada  
Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023  
Fecha original 06-Abr-2023



## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FCI) DE BMS PARA LA PAREJA EMBARAZADA

### ¿Cómo se utilizará la información sobre mi embarazo y feto/hijo?

El Patrocinador y otros Investigadores pueden utilizar la información codificada que se recopila para la evaluación científica de las parejas embarazadas o para otra investigación actual o futura que involucre el(los) mismo(s) medicamento(s) o para otra investigación de salud relevante.

También se puede utilizar en publicaciones sobre el estudio en el que participa su pareja; sin embargo, no será identificado por su nombre en ninguna compilación, informe del estudio o publicación en ningún momento.

### ¿Puedo revisar la información recopilada sobre mi embarazo y feto/hijo?

Tiene derecho a acceder a cualquier información recopilada sobre su embarazo y su feto/hijo y a solicitar la corrección de cualquier error. Sin embargo, para asegurar la evaluación adecuada de los datos recopilados sobre las parejas embarazadas, es posible que su información personal no esté disponible hasta después de que se haya completado el estudio. Puede analizar esto más a fondo con el médico del estudio, quien será su persona de contacto principal para preguntas sobre su derecho a revisar su información.

### 8) Participación voluntaria/Retiro de la recopilación de datos de la pareja embarazada

Su participación en esta recopilación de datos de la pareja embarazada es voluntaria. Puede retirar este consentimiento en cualquier momento sin afectar la participación de su pareja en el estudio clínico. Para retirar su consentimiento, debe comunicarse con el médico del estudio (consulte la página 1 para obtener la información de contacto).

Cuando retire su permiso, no se recopilará nueva información de la salud sobre usted o su feto/hijo. El Patrocinador tendrá derecho a conservar y utilizar cualquier información que se haya obtenido antes de que retire su consentimiento. El médico del estudio conservará los registros que lo vinculan (por ejemplo, su nombre e información de contacto) con su información de salud codificada.

Usted no renuncia a ningún derecho legal al firmar este formulario de consentimiento.

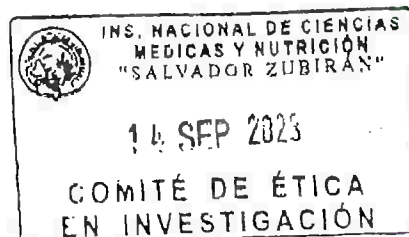
### Preguntas/Información

Si usted o su(s) representante(s) tiene alguna pregunta con respecto a la información anterior, debe comunicarse con el Médico del estudio al número de teléfono que se encuentra en la página 1 de este formulario.

### FIRMA

- He leído la información presentada en este Formulario de consentimiento informado. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este Consentimiento informado.

FCI Para la Pareja Embarazada  
Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023  
Fecha original 06-Abr-2023





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

# FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FCI) DE BMS PARA LA PAREJA EMBARAZADA

## ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTA RECOPIACIÓN DE DATOS DE PAREJAS EMBARAZADAS

Deben firmarlo simultáneamente (es decir, en la misma fecha) todas las partes:

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DE LA PAREJA EMBARAZADA  
DEL PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
FIRMA / HUELLA DE LA PAREJA EMBARAZADA  
PARTICIPANTE

Si aplica.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL PADRE Y MADRE  
Y/O TUTOR Y/O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

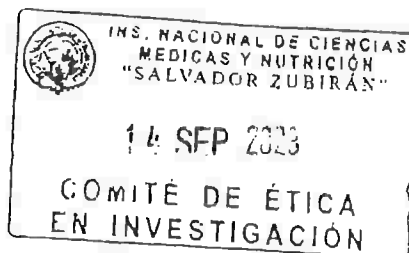
\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PADRE Y MADRE  
Y/O TUTOR Y/O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL INVESTIGADOR  
(o persona delegada que realiza el proceso de consentimiento)

\_\_\_\_\_  
FECHA (dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL INVESTIGADOR  
(o persona delegada que realiza el proceso de consentimiento)

FCI Para la Pareja Embarazada  
Versión 01 para México, fecha 21-Jun-2023  
Fecha original 06-Abr-2023



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



CONFIRMADO

A

