
Protocolo de estudio

ESTUDIO AUXOGROWTH

Estudio Exploratorio para la Utilización del Programa de Crecimiento AuxoLog en Pacientes con Déficit de Hormona de Crecimiento tratados con Hormona de Crecimiento Recombinante Biosimilar

Código
SAN-2014-01

Versión 4.0
Fecha 13 de Agosto de 2014

CONFIDENCIAL

Este documento es propiedad de Sandoz Farmacéutica SA y contiene información confidencial que no debe ser divulgada o publicada a personas o instituciones distintas a las arriba mencionadas. Queda totalmente prohibido copiar, reproducir o transmitir la información contenida en este documento sin el consentimiento previo de Sandoz Farmacéutica SA.

Páginas de firmas del Protocolo

ESTUDIO AUXOGROWTH

Estudio Exploratorio para la Utilización del Programa de Crecimiento AuxoLog en Pacientes con Déficit de Hormona de Crecimiento tratados con Hormona de Crecimiento Recombinante Biosimilar

Aprobado por:

Francisco Laserna Rebollo
Gerente Medico

Zurine Bañuelos Valderrama
Responsable de Farmacovigilancia

Gracia Espuelas
Directora del Departamento Farmacéutico

Resumen del estudio

| | |
|---|--|
| Nombre | AUXOGROWTH |
| Título | Estudio Exploratorio para la Utilización del Programa de Crecimiento AuxoLog en Pacientes con Déficit de Hormona de Crecimiento tratados con Hormona de Crecimiento Recombinante Biosimilar |
| Promotor | Sandoz Farmacéutica SA Av. de la Osa Mayor nº 4 28023 Aravaca, Madrid |
| CRO (Contract Research Organization) | 3D Health Balmes 152, 6º, 2º 08008 Barcelona España |
| Centros participantes | 4 servicios de Endocrinología Pediátrica |
| Ámbito | Servicios de Pediatría españoles con actividad en Endocrinología Pediátrica que traten pacientes con diagnóstico de Déficit de Hormona de Crecimiento (DHC) con Omnitrope®. |
| Investigadores | Médicos pediatras que trabajen en servicios de Pediatría con actividad en Endocrinología Pediátrica. Centro involucrados a seleccionar. |
| Investigador Coordinador | Profesor Antonio Carrascosa Servicio de Pediatría Hospital Universitario Vall d'Hebron Paseo Val d'Hebron 119, 08035 Barcelona |
| Tipo de estudio | Observacional, retrospectivo, multi céntrico. |
| Población | Pacientes púberes o pos púberes con DHC tratados con Omnitrope® al menos 2 años antes del inicio de la pubertad y con datos de al menos una prueba de estimulación de producción de hormona del crecimiento (HC). Consentimiento informado firmado de todos los pacientes y responsables legales (si aplica). Criterios de inclusión: a) Diagnóstico de DHC con datos de al menos una prueba de estimulación de producción de HC b) Pubertad o pos pubertad c) Tratamiento con Omnitrope® al menos 2 años antes del inicio de la pubertad d) Normalidad en las funciones renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, tiroidea y metabólica e) Sin tratamiento previo con otra HC o agentes anabólicos Criterios de exclusión: a) DHC de etiología conocida b) Lesión cerebral neonatal c) Síndromes cromosómicos incluyendo el Síndrome de Turner d) Síndromes mal formativos graves e) Enfermedades músculo esqueléticas f) Enfermedades crónicas g) Terapias con hormonas esteroides N = 30 pacientes. |

| | |
|-------------|---|
| Objetivos | <p>Objetivo principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el incremento de la estatura (talla, desviación estándar de la talla, Velocidad de Crecimiento, desviación estándar de la Velocidad de Crecimiento) en pacientes púberes o pos púberes con DHC tratados con Omnitrope® durante un mínimo de 2 años. <p>Objetivos secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar el momento de inicio del brote de crecimiento puberal. - Clasificar los pacientes según el momento de inicio del brote de crecimiento puberal. - Evaluar el incremento de la estatura (talla, desviación estándar de la talla, Velocidad de Crecimiento, desviación estándar de la Velocidad de Crecimiento) en pacientes púberes o pos púberes con DHC tratados con Omnitrope® en un período de tratamiento completo. |
| Metodología | <p>El estudio utilizará como herramienta base de trabajo el programa informático "online" AuxoLog.</p> <p>AuxoLog es un programa que permite evaluar los datos referentes a parámetros auxológicos y determinar patrones de crecimiento. Los datos a recoger por los se incluirán en el cuaderno de recogida de datos. Los datos recogidos serán introducidos en el programa AuxoLog y evaluados por el centro coordinador.</p> <p>A continuación serán transferidos a la CRO que hará el análisis y el informe estadístico, posteriormente revisado por el investigador coordinador.</p> <p>El investigador coordinador hará finalmente la confección o revisión (si la CRO lo escribe) del informe final.</p> |
| Calendario | <p>Presentación del protocolo de estudio para probación interna en Sandoz Farmacéutica: Noviembre de 2013.</p> <p>Presentación del protocolo de estudio a las autoridades regulatorias y centros para aprobación: Enero de 2014.</p> <p>Período de inclusión de pacientes: Septiembre 2014 a Mayo de 2015</p> <p>Procesamiento de los datos, análisis estadístico y redacción de resultados: Octubre a Diciembre de 2015.</p> <p>Informe final de resultados: Febrero de 2016.</p> <p>Se permite al calendario del estudio una flexibilidad de 3/4 meses para cada uno de los apartados.</p> |

Información general

Promotor

Sandoz Farmaceútica SA
Centro Empresarial Osa Mayor
Av/ Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
España

Contactos del Promotor

- Dr. Francisco J Rebollo

Francisco.rebollo@sandoz.com

Gerente Medico

- Dra. Margarida Palla García

margarida.pallagarcia@sandoz.com

Medico de Producto

Coordinación del proyecto

CRO (Contract Research Organization)

- Dra. Carmen Santos

Dirección Médica

3D Health

Balmes 152, 6º, 2º

08008 Barcelona

España

Centros e investigadores participantes

Centro e investigador Coordinador

Profesor Antonio Carrascosa Lezcano

Jefe de Servicio de Pediatría

Catedrático de Pediatría

Director del Departamento

Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Paseo Val d'Hebron 119-129,

08035 Barcelona

ancarrascosa@vhebron.net

Dra. Ana Gómez Gila

Servicio de Pediatra

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot s/n

41013 Sevilla

analucia.gomez.sspa@juntadeandalucia.es

Dr. J. Revorio González
Hospital San Pedro
Calle Piqueras, 98
26006 Logroño
jjrevorio@riojasalud.es

Dr. Alfonso Lechuga Sancho
Profesor Contratado Doctor de Pediatría
Universidad de Cádiz
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avda. Ana de Viya 21
11009 Cádiz
alfonso.lechuga@uca.es

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Fundamentos del estudio | 9 |
| 2. Objetivos | 13 |
| 2.1 Objetivo Principal | 13 |
| 2.2 Objetivos secundarios | 13 |
| 3. Métodos | 13 |
| 3.1 Tipo de estudio y cronograma | 13 |
| 3.2 Población | 14 |
| 3.2.1 Criterios de selección | 14 |
| 3.2.2 Período de inclusión y recogida de datos | 14 |
| 3.2.3 Retirada de los pacientes del estudio | 15 |
| 3.2.4 Numero de pacientes requeridos | 15 |
| 3.3 Selección de centros participantes | 15 |
| 3.3.1 Selección de centros participantes | 15 |
| 3.3.2 Actividades para el inicio del estudio | 15 |
| 3.4 Tratamiento | 16 |
| 3.5 Recogida de datos | 16 |
| 3.5.1 Recogida de datos por medio de un CRD | 16 |
| 3.5.2 Metodología de recogida de datos | 16 |
| 3.5.3 Período de evaluaciones y recogida de datos | 16 |
| 3.5.4 Selección de centros y procedimientos de inclusión | 17 |
| 3.6 Evaluación de seguridad | 17 |
| 3.6.1 Acontecimiento Adversos | 17 |
| 3.6.2 Registro de Acontecimientos Adversos | 18 |
| 3.6.3 Procedimiento para la notificación de Acontecimientos Adversos | 18 |
| 3.6.4 Embarazo | 19 |
| 4. Enmiendas al protocolo | 19 |
| 5. Manejo de datos y procedimientos de control de calidad | 19 |
| 5.1 Manejo de datos | 19 |
| 5.2 Procedimientos de control de calidad | 19 |
| 6. Análisis estadístico | 20 |
| 6.1 Consideraciones estadísticas | 20 |
| 6.2 Análisis del objetivo principal | 20 |
| 6.3 Análisis de los objetivos secundarios | 20 |
| 6.4 Análisis de seguridad | 20 |
| 7. Referencias | 21 |
| 8. Procedimientos e instrucciones | 23 |
| 8.1 Instrucciones relacionadas con la seguridad | 23 |
| 8.1.1 Responsabilidad de notificación de Acontecimientos Adversos | 23 |
| 8.1.2 Procedimientos para la notificación | 23 |
| 8.1.3 Instrucciones para la notificación de Acontecimientos Adversos en el CRD | 23 |
| 8.2 Procedimientos administrativos | 23 |
| 8.2.1 Enmiendas al protocolo | 23 |
| 8.2.2 Procedimientos de monitorización | 23 |
| 8.2.3 Archivo de la documentación | 23 |
| 8.2.4 Procedimientos sobre auditorías | 24 |
| 8.2.5 Manejo de la medicación de estudio | 24 |
| 8.2.6 Comunicación de los resultados | 24 |
| 8.2.7 Confidencialidad del investigador | 24 |
| 8.2.8 Cierre precoz del estudio | 24 |
| 9. Consideraciones éticas y legales | 24 |

| | | |
|--------|---|----|
| 9.1 | Disposiciones legales vigentes | 24 |
| 9.2 | Aprobación ética | 25 |
| 9.3 | Consentimiento del paciente | 25 |
| 9.4 | Confidencialidad de los datos | 25 |
| 10. | Calendario | 26 |
| 11. | ANEXOS | 27 |
| 11.1 | ANEXO 1: Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente | 27 |
| 11.1.1 | Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente mayor de 18 años | 27 |
| 11.1.2 | Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente menor de 18 años y mayor de 12 años | 30 |
| 11.1.3 | Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente menor de 12 años | 34 |
| 11.2 | Anexo 2: Cuaderno de Recogida de Datos | 38 |
| 11.3 | Anexo 3: Formulario de reporte de Acontecimiento Adverso Grave /Reacción Adversa | 42 |
| 11.4 | Anexo 4: Formulario de reporte de embarazo | 45 |
| 11.5 | Anexo 5: Formulario de reporte de incidente con dispositivo medico | 49 |
| 11.6 | Anexo 6 3: Compromiso del Investigador Principal | 54 |

1. Fundamentos del estudio

A. Deficiencia de la hormona del crecimiento

La deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) es la ausencia o la deficiencia de la hormona del crecimiento producida por la glándula pituitaria para estimular el crecimiento corporal. El síntoma principal de la deficiencia de la hormona del crecimiento en niños es un crecimiento lento importante (menos de cinco centímetros por año), a pesar de que se mantienen proporciones corporales normales ^{1,2}.

Además de jugar un importante papel en el crecimiento lineal, influencia y regula la actividad metabólica sistémica y composición corporal ^{3,4}.

Las causas más frecuentes de DHC son las idiopáticas ¹.

Las anomalías de la síntesis, secreción y actividad de la HC habitualmente son esporádicas y heterogéneas, comprendiendo síndromes genéticos con base molecular o no (el 3% de los niños tiene un hermano con el mismo déficit, siendo más frecuentes en el sexo masculino), causas mal formativas, alteraciones en el desarrollo embrionario, traumatismos, procesos hipóxicos, infecciones, tumores de la región hipotálamo-hipofisaria o cerebrales y sus tratamientos con cirugía o radioterapia, e insensibilidad periférica a la HC ¹.

El déficit de hormona del crecimiento puede asociarse a otros déficits hormonales de origen hipofisario sobre todo al de hormonas sexuales, cuyo diagnóstico y tratamiento la mayoría de las veces no se realiza hasta la pubertad, que es cuando se detecta ¹.

El objetivo del tratamiento de los niños con DHC es principalmente lograr un rápido crecimiento hacia la altura objetivo (desviación estándar de la talla para la edad y sexo), seguido por una fase de mantenimiento, un aumento de altura puberal apropiada y una estatura adulta cerca de su máximo potencial ^{1,2}.

B. Omnitrope

Somatropina, rhGH (hormona de crecimiento humano recombinante)

El tratamiento con hormona de crecimiento se ha utilizado desde hace varias décadas, sin embargo en un principio el uso de hormona de crecimiento aislada de cadáveres se asoció a graves casos de enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

A partir del final de los años 80 se pudo reemplazar esta hormona por una recombinante gracias a la tecnología de ADN recombinante asegurando la cantidad necesaria y sobre todo la seguridad adecuada para estos pacientes con DHC.

La hormona de crecimiento humano recombinante (HCh) es hoy una sustancia biológica recombinante bien conocida, con eficacia y perfil de seguridad firmemente establecidos ^{5,6}.

Las patentes de los medicamentos biotecnológicos que se lanzaron a finales del siglo XX, entre ellos la de la HCh, han expirado en los últimos 10 años o lo harán próximamente. Como ocurre con los productos de síntesis química, superado el periodo legal de protección, se abre la posibilidad de lanzar al mercado reproducciones de los medicamentos biotecnológicos.

Anticipándose a otras agencias regulatorias, la EMA fue pionera en establecer las recomendaciones para que en esas reproducciones se garantizara su seguridad y eficacia en la misma medida en que lo están para los productos originales ⁷.

Las directrices de la EMA no podían ser las mismas que las que rigen en el desarrollo de copias de productos de síntesis química, conocidos como genéricos, porque, si bien es posible hacer una copia virtualmente idéntica estructuralmente a un producto de síntesis química, no lo es hacerla de un medicamento obtenido por biotecnología por su complejidad conformacional y de manufactura ⁸.

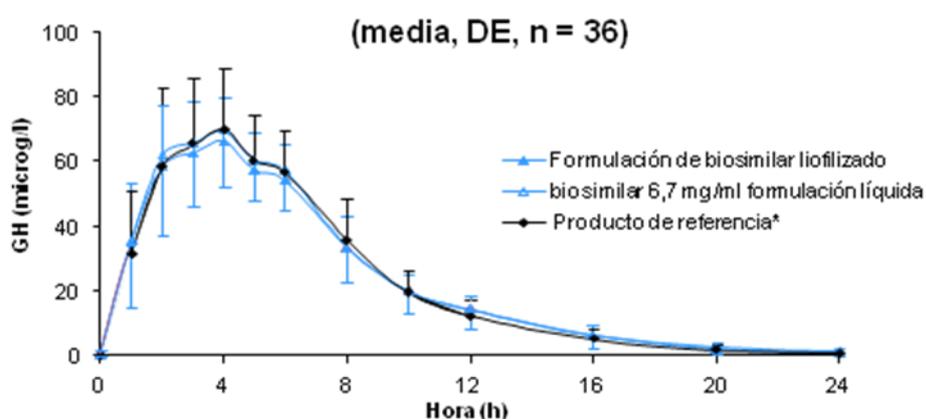
EMA exige por lo tanto a los laboratorios, que demuestren durante el desarrollo de un candidato a biosimilar que las posibles leves diferencias estructurales no alteraran el ratio beneficio/riesgo del

candidato a biosimilar respecto al original. Cuando, además de equivalencia fisicoquímica, se demuestra mediante ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes, que eficacia y seguridad no difieren de la del original se habla de medicamento biológico similar o biosimilar ⁹.

Omnitrope® es por lo tanto un medicamento biotecnológico biosimilar que fue aprobado por la Comisión Europea en 2006.

Farmacocinética y farmacodinamia de Omnitrope®

Los resultados del ejercicio de comparación entre Omnitrope® y el producto de referencia están disponibles en los informes (EPAR) que emite la EMA tras la evaluación del dossier ⁹ y en diversas publicaciones científicas especializadas. Demostrada la similar estructura y actividad biológica (en ratas hipofisectomizadas) del candidato a biosimilar de HChr, se llevaron a cabo estudios de Fase I en voluntarios sanos adultos ^{10, 11}. En ellos se demostró que los parámetros farmacocinéticos comparados entre el biosimilar y el producto de referencia eran similares (para Omnitrope®, tras administración de 5mg por vía subcutánea, $C_{max}=52 \pm 21$ mg/l, $AUC= 416 \pm 110$ mg·h/l y $T_{1/2}= 2,7 \pm 0,6$ h). La gráfica que sigue recoge el perfil sérico del Omnitrope® en dos formulaciones distintas respecto al del producto de referencia. Se observa la similar fluctuación de los niveles plasmáticos de ambos fármacos que reflejan prácticamente la misma bioequivalencia ^{12,13}.



Estudios de eficacia y seguridad de Omnitrope®

La HC es secretada en el cerebro de forma natural por la glándula pituitaria. La HC promueve el crecimiento en niños y adolescentes y participa en el metabolismo lipídico, proteico y de los carbohidratos.

La HChr reproduce la hormona natural con el objeto de alcanzar terapéuticamente el mismo efecto. La demostración de la equivalencia en la magnitud de ese efecto terapéutico entre Omnitrope® y el producto de referencia se realizó en un estudio de fase III antes de su aprobación ¹⁰.

Los *objetivos principales* de eficacia que se utilizaron fueron la altura a los 9 meses, la altura corregida por edad y sexo y la velocidad de crecimiento.

El ensayo se ha llevado a cabo en 89 niños pre púberes con deficiencia de HC.

La eficacia demostró ser equivalente en ambos productos (crecimiento de 113.3cm hasta 121.9cm en pacientes tratados con Omnitrope® y de 109.3cm hasta 117.7cm en los pacientes tratados con el producto de referencia).

La equivalencia en la eficacia terapéutica ha sido corroborada en este ensayo cuyo seguimiento se prolongó durante 7 años ¹⁴.

Además se demostró que la incidencia y naturaleza de los efectos adversos es equivalente entre Omnitrope® y el producto de referencia. Tras su lanzamiento en 2006, no se han detectado problemas atribuibles a un uso prolongado.

Los efectos adversos más comunes (observados entre un 1 y 10% de los pacientes durante el desarrollo) son: en niños reacciones cutáneas locales transitorias en el punto de inyección, y en adultos edema moderado, parestesia, dolor muscular y en las articulaciones. También, como ocurre

con la mayoría de proteínas terapéuticas, se han detectado anticuerpos antifármacos pudiéndose demostrar que esas reacciones no tenían consecuencias en la seguridad o eficacia ¹⁵.

La garantía de seguridad y eficacia de Omnitrope® se sustentan también en posteriores ensayos de Fase III, uno de ellos realizado en España, cuyos datos ya han sido publicados ¹⁶.

Ha incluido 70 pacientes evaluados a lo largo de 5 años. La respuesta al tratamiento con Omnitrope® ha sido positiva - aumento de la altura media en 31.1 cm, de la velocidad media de crecimiento (2.4 cm) y desviación estándar de la velocidad de crecimiento (3.5). Los valores medios de IGF-1 y IGFBP-3 también aumentaron. Por otra parte el perfil de seguridad que se observó fue satisfactorio - la incidencia de efectos adversos y anticuerpos anti hormona de crecimiento recombinante fue similar a la conocida con otras hormonas de crecimiento.

Omnitrope® fue por lo tanto aprobado para uso en: ¹⁵.

Lactantes, niños y adolescentes:

- Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.
- Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.
- Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.
- Trastorno del crecimiento en los niños y los adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional.
- El síndrome de *Prader-Willi*.

Adultos:

Terapia de sustitución en caso de deficiencia pronunciada de la hormona del crecimiento.

Conclusiones

Omnitrope® es una HChr cuyo desarrollo se rigió por las directrices emitidas por la EMA para medicamentos biosimilares. Se demostraba así que la eficacia y seguridad del medicamento estaba garantizada en la medida en que se garantizaba también para el producto original.

La utilización comercial del producto ha corroborado los datos experimentales pre-lanzamiento y hoy en día, según datos del laboratorio productor, más de 20.000 pacientes (mas de 2000 en España) se benefician hoy de una HChr a un precio menor. Al hilo de estos datos la EMA ha renovado recientemente (28 de febrero de 2011) la autorización de comercialización de Omnitrope® por un periodo ilimitado.

La experiencia obtenida de los estudios de fase III se añade con estudios postautorización en la práctica clínica habitual con un estudio crónico (unos 25 años) de fase IV en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) al igual que con la vigilancia a larga escala, pos comercialización (PATRO) en todas las indicaciones, mediante revisión demográfica y seguridad a largo plazo ^{17, 18, 19}.

C. Programa informático AuxoLog

AuxoLog un programa informático desarrollado por médicos investigadores españoles diseñado como complemento de los Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Está disponible libremente "on line" y es ampliamente conocido por los pediatras españoles ²⁰.

Ha sido planteado para evaluar numéricamente y representar gráficamente los parámetros auxológicos desde el nacimiento hasta la edad adulta, facilitando los estudios tanto transversales como de seguimiento individual de pacientes.

Abarca dos períodos: el período neonatal en recién nacidos prematuros (26ª-42ª semanas de edad gestacional) y el período que va desde el nacimiento en recién nacidos a término hasta los 22 años de edad.

Registra y representa gráficamente los valores de perímetro craneal, peso, talla, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento, comparados con los estándares de los Estudios Españoles de Crecimiento 2010.

Permite, de forma acumulativa, guardar, representar gráficamente e imprimir todos los datos que se introducen y todos los que se generan para un determinado paciente/sujeto en cada una y en las sucesivas exploraciones. A partir de los datos introducidos, se calculan automáticamente los valores del índice de masa corporal y de la velocidad de crecimiento, así como las correspondientes puntuaciones z-score o SDS para todos los parámetros evaluados.

Propone la asignación de cada paciente/sujeto a su correspondiente grupo madurador puberal (muy temprano, temprano, intermedio, tardío o muy tardío) y el uso de los estándares de talla y de velocidad de crecimiento adecuados.

A través de referencias introducidas y/o de filtros diseñados, permite seleccionar datos de un grupo de pacientes para su exportación en formato de archivo Excel. También permite importar datos de un archivo Excel para realizar los correspondientes cálculos y representarlos gráficamente. En ambos casos puede utilizarse para realizar estudios de investigación clínica en series de pacientes ²¹.

El programa tiene libre acceso en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/>.

D. Estudio Auxogrowth

Los parámetros auxológicos de niños con GHD tratados con HChr se comparan con los estándares de crecimiento específico de los distintos países. En España actualmente se suelen utilizar las tablas estandarizadas obtenidas en los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010 ²².

Son aplicados a todos los niños de una manera unificada y normalizada, no atendiendo a las diferencias específicas y diferenciadas de asignación en grupos de crecimiento y maduración puberal. Sin embargo el desarrollo de los niños no es homogéneo y especialmente en el momento de la pubertad las diferencias se exhiben particularmente en la edad del inicio de la pubertad, el inicio del brote de crecimiento puberal y el ritmo de crecimiento puberal ^{23, 24, 25}.

Un estudio español de crecimiento longitudinal, publicado por A. Carrascosa y colaboradores, presenta los datos antropométricos de crecimiento de 458 niños sanos seguidos por 5 años, según el grupo de madurez puberal: muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío ²⁶.

El estudio enseña que cuanto más pronto empieza el brote de crecimiento puberal más altas son las cifras de crecimiento puberal y pico de velocidad de crecimiento. Además los valores de desviación estándar de la talla para los distintos grupos difirieren de cero en ambos sexos, principalmente en los grupos de maduración muy temprana ($> + 1$) y muy tardía (> -1).

El estudio citado alerta para la necesidad de conocer mejor la evaluación clínica de crecimiento puberal según el tiempo de maduración puberal individual.

La importancia de la evaluación individualizada ha determinado la creación de varios modelos predictivos de crecimiento diseñados para mejorar el abordaje de los pacientes con DHC y las pautas terapéuticas ajustándolas al crecimiento y maduración de cada paciente ²⁷.

La aplicación de algoritmos a los datos de los pacientes permite conocer su potencial de crecimiento a corto y largo plazo. Diferencias entre respuestas predichas y observadas permiten buscar causas, como la falta de adherencia o enfermedades adicionales y pueden tener consecuencias terapéuticas, incluyendo una modificación de la dosis de HChr o hasta la terminación del tratamiento con la HChr.

Observando y analizando la respuesta del crecimiento durante el tratamiento hace posible adaptar la terapia a las necesidades y evolución de los pacientes.

Por lo tanto la clasificación de los niños tratados con HChr según su grupo madurador es de gran importancia, puesto que los niños con un brote de crecimiento puberal tardío o muy tardío pueden ser diagnosticados como no respondedores o malos respondedores a la HChr y prematuramente suspendidos de su tratamiento, imposibilitándoles de alcanzar su talla potencial ^{28, 29}.

El estudio Auxogrowth aportaría datos en eses sentido en una población de pacientes con DHC tratados con Omnitrope®. Este es pues un estudio exploratorio diseñado para conocer y clasificar el inicio puberal en pacientes púberes o pos púberes y evaluar su crecimiento, aportando datos para aumentar la conciencia sobre la necesidad de diferenciación según su grupo de desarrollo.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Principal

Evaluar el incremento de la estatura (talla, desviación estándar de la talla, Velocidad de Crecimiento, desviación estándar de la Velocidad de Crecimiento) en pacientes púberes o pos púberes con DHC tratados con Omnitrope® durante un mínimo de 2 años.

2.2 Objetivos secundarios

Identificar el momento de inicio del brote de crecimiento puberal.

Clasificar los pacientes según el momento de inicio del brote de crecimiento puberal.

Evaluar el incremento de la estatura (talla, desviación estándar de la talla, Velocidad de Crecimiento, desviación estándar de la Velocidad de Crecimiento) en pacientes púberes o pos púberes con DHC tratados con Omnitrope® en un período de tratamiento completo

3. Métodos

3.1 Tipo de estudio y Cronograma

El estudio Auxogrowth es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y multi céntrico.

El estudio utilizará como herramienta base de trabajo el programa informático de crecimiento AUXOLOG (disponible libremente "on line").

Los datos a recoger por los investigadores están especificados en la plataforma AUXOLOG y se recogerán durante la visita de reclutamiento directamente desde las historias clínicas de los pacientes. El investigador tendrá 6 meses para reclutar el número de pacientes asignado por centro e incluir los datos de los mismos.

Los datos recogidos por los investigadores se incluirán en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

Los CRD serán transferidos al centro coordinador que introducirá los datos en el programa AuxoLog y los evaluará:

- consistencia de los datos
- cálculos de las velocidades de crecimiento
- calculo de desviaciones estándares
- clasificación de los pacientes en grupos maduradores

Los 3 últimos parámetros (velocidades de crecimiento, desviaciones estándares y clasificación de los pacientes en grupos maduradores) son determinados por el programa informático.

Seguidamente los datos serán transferidos a la CRO que hará el análisis y el informe estadístico.

El investigador coordinador hará finalmente la revisión del informe final.

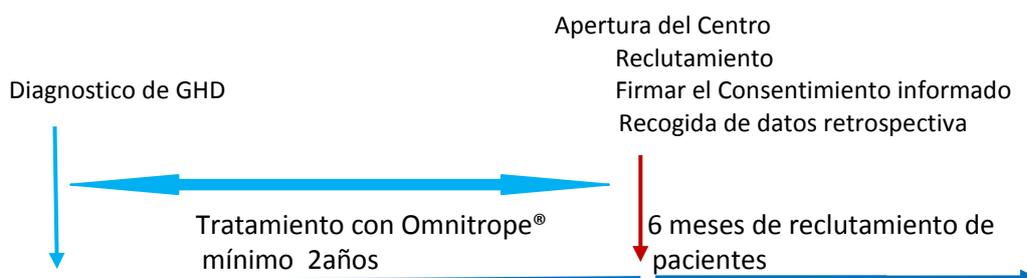


Fig. 1 Esquema del estudio

El calendario programado para el estudio Auxogrowth se encuentra dividido en 3 partes.

Correspondientes a 3 tipos de acciones:

1. Solicitud de aprobaciones/Aprobaciones/Contratos

Presentación del estudio a las autoridades regulatorias y centros para aprobación: Enero de 2014.

Firma de contratos con los centros e investigadores: Febrero 2014

2. Reclutamiento de pacientes y recogida de datos

Abril de 2014 a Octubre de 2014

3. Procesamiento y análisis de los datos e informe de los resultados

Resolución de “*queries*” y procesamiento de los datos: Noviembre 2014

Análisis estadístico y redacción de resultados: Diciembre de 2014.

Informe final de resultados: Febrero de 2015.

Se permite al calendario del estudio una flexibilidad de 3 a 4 meses para cada uno de los apartados.

3.2 Población de Estudio

3.2.1 Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de ambos sexos
2. Consentimiento informado (CI) firmado por el paciente y su responsable legal (si aplica).
3. Diagnóstico de DHC con datos de al menos una prueba de estimulación de producción de HC
4. Pubertad o pos pubertad
5. Tratamiento con Omnitrope® al menos 2 años antes del inicio de la pubertad
6. Normalidad en las funciones renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, tiroidea y metabólica
7. Sin tratamiento previo con otra HC o agentes anabólicos

Criterios de Exclusión

Los pacientes que vayan a ser incluidos en el estudio no deberán presentar ninguna de las características indicadas a continuación:

1. DHC de etiología conocida
2. Lesión cerebral neonatal
3. Síndromes cromosómicos incluyendo el Síndrome de Turner
4. Síndromes mal formativos graves
5. Enfermedades músculo esqueléticas
6. Enfermedades crónicas
7. Terapias con hormonas esteroides

3.2.2 Periodo de inclusión y recogida de datos

Los pacientes serán incluidos en el estudio durante un periodo de 6 meses desde la apertura del centro. Durante este tiempo los investigadores deberán incluir aquellos pacientes que se ajusten a los criterios del estudio y cumplimentar los datos solicitados en el CRD del estudio, para cada uno de los pacientes, según las instrucciones especificadas en el mismo.

Todos los datos serán recogidos de una forma observacional y retrospectiva una vez el paciente haya firmado el consentimiento informado. Los datos serán recogidos durante la visita de reclutamiento de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos serán recogidos directamente a partir de las historias clínicas de los pacientes de una forma anónima.

Se espera reclutar un número total de 30 pacientes.

3.2.3 Retirada de los pacientes del estudio

Una vez firmado el consentimiento informado el paciente puede retractarse de su decisión y sus datos no serán incluidos en el estudio.

3.2.4 Número de pacientes requeridos

Serán incluidos aproximadamente un total de 30 pacientes.

El objetivo principal es describir la tendencia del aumento de talla por SDS en niños prepuberales tratados al menos dos años con Omnitrope®.

Los resultados principales que son considerados para la evaluación del objetivo principal son los siguientes:

Según el estudio de Carrascosa³⁰, 2013, que comparaba el aumento de estatura por el uso de HChr en niños con déficit de HC que incluyó 184 pacientes tratados con otras HChr distintas a la HChr biosimilar el rango de aumento varió entre 1.6 ± 0.6 SDS y 1.8 ± 0.8 SDS entre aquellos pacientes con DHC según las pruebas de estimulación.

Se considera 1.7 SDS el valor esperado para el objetivo principal para hallar la precisión de la estimación los pacientes del estudio.

A partir de estos resultados se pueden asumir los resultados de interés, del aumento de estatura durante al menos los dos primeros años de tratamiento con Omnitrope®.

Si aproximadamente 30 pacientes son reclutados en el estudio Auxogrowth el 95% del intervalo de confianza (CI) para la proporción esperada será 1.7 ± 0.25 SDS.

Asumiendo una pérdida de 10% de pacientes el 95% CI correspondería a 1.7 ± 0.26 SDS.

3.3 Selección de centros participantes

3.3.1 Selección de centros participantes

Los centros participantes en el estudio Auxogrowth se elegirán según los siguientes criterios:

1. Población de pacientes potenciales candidatos a ser incluidos en el estudio
2. Idoneidad del centro y del personal del mismo
3. Experiencia clínica del investigador
4. Histórico de participación y reclutamiento por parte de los investigadores en estudios anteriores

Se prevé la participación de 4 centros.

3.3.2 Actividades para el inicio del estudio

La organización y desarrollo logístico del estudio será llevado a cabo por una CRO contratada por Sandoz Farmacéutica: 3DHealth.

3DHealth es, una compañía de investigación clínica (Contract Research Organization, CRO) que posee los medios y la experiencia necesaria para la organización, gestión, monitorización y manejo de los datos en estudios observacionales.

Una vez se obtengan las aprobaciones de los Comités Éticos y se hayan firmado los contratos correspondientes con los centros y el patrocinador, la CRO enviará a cada todos los centros un dossier completo ético y administrativo que contiene los detalles contractuales, junto la información completa del protocolo del estudio.

Los investigadores recibirán también el resto de los materiales requeridos para desarrollar el estudio, y un entrenamiento que revisará los puntos más importantes del mismo: protocolo (objetivos, criterios de inclusión y exclusión), metodología para la recogida de datos (recogida del CI), detalles de los contactos para asistencia así como de otro personal involucrado en el estudio. Una revisión de los

procedimientos de Farmacovigilancia y actividades de monitorización también será realizada en este contacto.

3.4 Tratamiento

Auxogrowth es un estudio no intervencionista y como tal todas las intervenciones terapéuticas, incluyendo el esquema terapéutico de Omnitrope® dependerán de la práctica clínica habitual del investigador o de los protocolos de terapia con HC de cada centro.

Según la ficha técnica o resumen de las características del producto, la dosis para la indicación referente al estudio (disturbio del crecimiento debido a la secreción insuficiente de la hormona de crecimiento) es de 0,025 a 0,035 mg/kg peso/día, subcutánea del cuerpo¹⁵.

3.5 Recogida de datos

3.5.1 Recogida de datos por medio de un Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Los datos serán recogidos usando un CRD (Anexo 2). Un CRD será completado por el investigador por cada uno de los pacientes incluidos. Todos los datos recogidos deben ser el resultado de la práctica médica habitual para los pacientes incluidos en el estudio.

3.5.2 Metodología sobre la recogida de datos

Un número único de identificación específico para cada centro será asignado para cada paciente incluido.

3.5.3 Periodo de evaluaciones y recogida de datos

Los investigadores tendrán 6 meses para reclutar el número de pacientes asignado por centro e incluir los datos de los mismos.

Los investigadores, en la visita de recogida de datos, deberán incorporar los datos de los pacientes respecto a los criterios de inclusión/exclusión una vez hayan dado su consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

Los datos a recoger en el CRD para cada uno de los pacientes reclutados son:

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso y longitud al nacer
- Edad gestacional
- Talla del padre y de la madre
- Fecha de inicio y fin del tratamiento con Omnitrope®
- En distintas evaluaciones (visitas) realizadas como mínimo cada 6 meses:
 - Altura
 - Peso
 - Estadio puberal (volumen testicular/telarquia)
 - Edad ósea
 - Concentración de IGF 1 (ng/ml)
 - Concentración de Glucosa e Insulina (mg/dl y µU/ml)
 - Dosis de Omnitrope (mg/Kg/d)

3.5.4 Selección de pacientes y procedimiento de inclusión

Ningún paciente tomará parte del estudio a menos que haya firmado el consentimiento informado. Para obtener este consentimiento el investigador debe proporcionar a los pacientes la información suficiente y de una forma clara para que estos pacientes puedan llegar a tener una comprensión adecuada del estudio y de la implicación que tendrán sus datos a nivel científico.

Antes de incluir a cualquier paciente en el estudio, el investigador debe asegurarse que estos cumplen todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

3.6 Evaluación de Seguridad

3.6.1 Acontecimiento adverso

Definiciones

Acontecimiento adverso (AA): cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción adversa (RA): toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave (AAG): cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Reacción adversa inesperada (RAI): reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

Intensidad

El investigador clasificará la intensidad del acontecimiento adverso de acuerdo a las siguientes definiciones en grados de severidad desde Grado 1 a Grado 5 de acuerdo a estas guías generales:

Grado 1, leve: asintomático o leves síntomas por observaciones clínicas o diagnósticas. No es necesaria una actuación clínica.

Grado 2, Moderado: tan sólo están indicadas algunas intervenciones mínimas, locales o no invasivas. Hay una ligera limitación de las actividades de la vida diaria.

Grado 3 Severa o clínicamente significativa pero que no representa una amenaza para la vida del paciente, hospitalización o prolongación de esta. La limitación de las actividades de la vida diaria es mayor.

Grado 4 Grave: Amenaza clara de la vida del paciente. Se necesita una actuación urgente.

Grado Muerte relacionada al acontecimiento adverso.

Relación con el fármaco

El investigador clasificará la relación de un acontecimiento adverso con el medicamento de acuerdo a las siguientes definiciones:

1. No: Claramente pre existente o causado por un acontecimiento extraño específico; no empeora con el tratamiento del estudio; no tiene un patrón de respuesta conocido.

2. Improbable: Remota relación con el fármaco; ausencia de causa externa clara, no sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco.

3. Posible: Sugerido por el tipo, la evolución temporal, la relación con el producto en investigación y los acontecimientos externos; puede seguir un patrón conocido de respuesta a la sustancia de ensayo, aunque podría haber sido producido por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

4. Probable: Fuerte sospecha de asociación con la sustancia del ensayo cuando se tienen en cuenta el tipo, la evolución temporal y la relación con la dosificación, la retirada de la provocación y/o la reanudación de la provocación.

5. Clara: La relación con el producto en investigación ha sido confirmada al retirar la provocación o al reanudarla; la remisión y la recurrencia siguen una secuencia temporal razonable y el acontecimiento no puede ser explicado por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

Los casos cuya relación causal se hayan clasificado como posible, probable o clara, serán considerados como relacionados.

Los casos cuya relación causal se hayan clasificado como improbable o negativa, serán considerados como no relacionados.

3.6.2 Registro de Acontecimientos Adversos

Los acontecimientos adversos registrados en la historia clínica del paciente, se recogerán en los impresos de recogida de datos (Anexo 2).

Para cada acontecimiento adverso se registrarán el centro donde ocurrió, las fechas de comienzo y de resolución, la intensidad y su consecuencia sobre la administración del fármaco del estudio, así como las medidas adoptadas para tratar el acontecimiento adverso.

3.6.3 Procedimientos para la notificación de AAs

Informe de acontecimientos adversos

Para garantizar la seguridad del paciente, se debe informar al promotor de todos los AA, independientemente de la sospecha de causalidad.

Al realizar un informe sobre un AA, el investigador debería utilizar un formulario de AA (Anexo 3). Además, se debe incluir un informe adicional del AA en el CRD. La copia original del formulario de informe del AA y la hoja de confirmación de la comunicación por fax se deben conservar en el centro de estudio.

El contacto responsable por la Farmacovigilancia es:

Zurine Bañuelos Valderrama
Responsable de Farmacovigilancia
Sandoz Farmaceutica S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Av/Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
España

El promotor debería clasificar las sospechas de AA como no detalladas si no se encuentran documentadas con anterioridad en el Resumen de Características del Producto.

El promotor debe comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el estudio cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación.

El promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el estudio sobre los AAG y las RAI.

3.6.4 Embarazo

El embarazo se debe registrar en un formulario de embarazo (Anexo 4) y el investigador debe transmitirlo al promotor. El seguimiento del embarazo se debe registrar en el mismo formulario y se debe incluir una evaluación de la posible relación entre la finalización del embarazo y el fármaco de estudio.

4. Enmiendas al protocolo

Una vez iniciado el estudio, enmiendas sólo se deben realizar bajo circunstancias excepcionales. En este caso, las modificaciones deben ser totalmente incluidas dentro del protocolo del estudio. De acuerdo con las regulaciones locales, los Comités Éticos serán informados de cualquier cambio al protocolo de estudio.

5. Manejo de los datos y procedimientos de control de calidad

5.1 Manejo de los datos

Los datos serán recogidos por medio de un CRD. Los CRD son confidenciales y de acceso restringido al investigador de cada centro, al centro coordinador y al personal de la CRO involucrado en el estudio.

5.2 Procedimientos de control de calidad

La monitorización del estudio será llevada a cabo por la CRO. La inclusión de los datos será responsabilidad de los investigadores.

1. Consentimientos informados

Se hará la monitorización de la firma de los CI de todos los pacientes (100%).

2. Calidad de los datos recogidos

El control de calidad de los datos será realizado en los centros participantes mediante información previa a los investigadores.

Un monitor hará la verificación del cumplimiento de los datos recogidos frente a las historias médicas de los pacientes - está prevista la monitorización del 10% de los datos fuente.

Una vez terminada la visita un informe de monitorización será preparado para ser analizado y conocer el grado de calidad de los datos así como desarrollar las posibles acciones en caso existan discrepancias.

6. Análisis estadístico

6.1 Consideraciones estadísticas

Para el análisis de datos se desarrollará un Plan de Análisis Estadístico detallado.

El análisis descriptivo de los datos recogidos se realizará mediante la elaboración de tablas de frecuencias para las variables de tipo nominal y medidas de tendencia central y dispersión para las

variables continuas. Se estimarán los intervalos de confianza al 95% (IC95%) en el caso de estas últimas.

Para las variables clínicas, se realizará un análisis descriptivo de la frecuencia de uso de las diferentes técnicas de tratamiento y su evolución.

Se construirán las tablas de contingencia que resulten necesarias para el análisis cruzado de datos y los contrastes de hipótesis paramétricos y no paramétricos en dependencia de los resultados encontrados. Se utilizarán métodos de análisis univariados, bivariados y estratificados.

Previo al análisis estadístico se definirán las variables que serán revisadas en cada uno de los CRDs en el Plan de Queries del estudio, a fin de resolver el mayor número posible de valores perdidos, fuera de rango o inconsistentes. El tratamiento de los mismos se hará de acuerdo a los requerimientos de los diferentes métodos estadísticos. Sin embargo, en ningún caso se usarán métodos de interpolación o extrapolación para hacer asignaciones a estos valores.

Los pacientes que no cumplan los criterios de inclusión/exclusión serán excluidos del análisis estadístico.

6.2 Análisis del objetivo principal del estudio

Para las variables de estudio de tipo cualitativo, se emplearán como resumen la frecuencia absoluta (n) y la relativa en forma de porcentaje (%). Se mostrarán los intervalos de confianza al 95% de los estimadores correspondientes.

Para las variables cuantitativas, en primer lugar se comprobará la “normalidad” de éstas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov; Las variables que se ajustan a la distribución normal se resumen mediante la media como medida de tendencia central y la desviación típica como medida de dispersión. En el caso de tener variables “no normales”, se dará la mediana como estadístico resumen de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión.

6.3. Análisis de los objetivos secundarios

Las características demográficas de los pacientes, serán descritas en la inclusión del paciente.

La evolución de la estatura según el momento de desarrollo puberal se hará utilizando datos cualitativos y cuantitativos.

Los datos cualitativos serán descritos como resumen de la frecuencia absoluta (n) y la relativa en forma de porcentaje (%). Los datos cuantitativos serán descritos en términos de tamaño, media y desviación estándar.

6.4 Análisis de Seguridad

Los efectos adversos y los acontecimientos no esperados que puedan tener una relación con el tratamiento con Omnitrope® serán descritos. El nivel de incidencia de estos efectos adversos será descrito, a nivel global y por tipo de evento y el correspondiente intervalo de confianza al 95% será calculado usando métodos combinatorios exactos.

7. Referencias

1. Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Edition. Saunders Pub.
2. Pombo M, Castro-Feijoo L. Déficit de hormona de crecimiento en la infancia. Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Crecimiento. 2ª edición. Madrid.

Mc Graw-Hill Interamericana 2005; 145-70.

3. Shulman DI. Metabolic effects of growth hormone in the child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* 2002 Aug; 14(4):432-6.

4. Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine.* 2000 Apr; 12(2):163-72.

5. GH Research Society. Consensus guidelines for diagnosis in childhood and adolescents: summary statement of the GH research society.

J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3990-3.

6. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients.

Pituitary. 2012 Sep;15(3):311.

7. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.

London, 22 February 2006.

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf

8. de Mora F, Torres R. Biotechnology-derived medicines: What are they? A pharmacological and a historical perspective.

Journal of Generic Medicines 7:2:145–157, 2010.

9. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim H-K, Heinonen E, Ho K, Thrope R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider S. Biosimilars - why terminology matters.

Nature Biotechnology, 29:8:690-693, 2011.

10. EMA 2006. Omnitrope European Public Assessment Report, (EPAR).

Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf

11. Stanhope R, Sörgel F, Gravel P, Pannatier Schuetz YB, Zabransky M, Muenzberg M. Bioequivalence Studies of Omnitrope, the First Biosimilar/rhGH Follow-on Protein: Two Comparative Phase 1 Randomized Studies and Population Pharmacokinetic Analysis.

J Clin Pharmacol 50:1339-1348, 2010.

12. Uwe Fuhr, Daniel Tuculanu, Alexander Berghout, Sigrid Balsler, Arnd Schwebig, Paul Saenger. Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 1051–1058.

13. Klein A. The first subsequent entry biologic authorized for market in Canada: The story of Omnitrope, a recombinant human growth hormone.

Biologicals 39:278-281, 2011.

14. Romer, T; Saenger, P; Peter, F; Walczak, M; Le Bouc, Y; Khan-Boluki, J; Berghout, A. Seven Years of Safety and Efficacy of the Recombinant Human Growth Hormone Omnitrope® (R) in the Treatment of Growth Hormone Deficient Children: Results of a Phase III Study.

Hormone research. 72:6; 359-369, 2009.

15. Omnitrope® - Ficha Técnica.

Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf

16. López-Siguero. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of a phase III study.

Advances in therapy 28:10;879 -893, 2011.

17. Pfaffle R, Schwab K O, Marginean et al. Design of, and first data from, Patro Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment.

Ther Adv Endocrinol Metab 2013; 4(1): 3-11.

18. Roland Pfäffle, Karl Otfried Schwab, Otilia Marginean, Mieczyslaw Walczak, Mieczyslaw Szalecki, Ellen Schuck, Markus Zabransky and Stefano Zucchini Design of, and first data from, PATRO Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment.

Ther Adv Endocrinol Metab (2013) 4(1) 3–11.

19. Paolo Beck-Peccoz, Francesco Minuto, Alfonso Leal-Cerro, Markus Zabransky and Günter Stalla. Rationale and design of PATRO Adults, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency.

Ther Adv Endocrinol Metab (2012) 0(0) 1–7.

20. Presentación del programa AuxoLog

Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/software-descarga.html>

21. Acceso AuxoLog

Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/software-descarga.html>

22. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010.

Disponible en: <https://www.estudiosdecrecimiento.es>.

23. Chauhan A, Grissom M.

Disorders of childhood growth and development: precocious puberty.

FP Essent. 2013 Jul; 410:25-31.

24. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review.

Horm Res Paediatr. 2011;75(6):423-32. doi: 10.1159/000324117. Epub 2011 Feb 25.

25. Carrascosa A, Ferrández A, Audí L, Sánchez E: Pubertal growth and adult height according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 540 subjects (281 boys and 259 girls); in Victor R, Preedy (eds): Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. New York, Springer, 2012, pp 1525–1544.

26. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Bager L, Rueda C, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Labarta JI, Mayayo E, Fernández-Cancio M, Albisu MA, Clemente M: Pubertal growth standards according to age at pubertal growth spurt onset. Data from a Spanish longitudinal study including 458 subjects (223 boys and 235 girls).

J Pediatr Endocr Metab 2009; 22: 715–726.

27. J.M. Wit, M.B. Ranke, K. Albertsson-Wikland, A. Carrascosa, R.G. Rosenfeld, S. Van Buuren, B. Kristrom, E. Schoenau, L. Audi, A.C.S. Hokken-Koelega, P. Bang, H. Jung, W.F. Blum, L.A. Silverman, P. Cohen, S. Cianfarani, C. Deal, P.E. Clayton, L. de Graaff, J. Dahlgren, J. Kleintjens, M. Roelants Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models Horm Res Paediatr 2013; 79:257–270.

28. Mauras N. GH use in the transition of adolescence to adulthood.

Endocr Dev. 2010;18:109-25. doi: 10.1159/000316131. Epub 2010 Jun 3.

29. Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children.

Pharmacoeconomics. 2004; 22(8):499-524.

30. Carrascosa et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at Gh therapy onset.

Hormone Research in Paediatrics 2013; 79: 145-156

8. Procedimientos e instrucciones

8.1 Instrucciones relacionadas con la seguridad

8.1.1 Responsabilidad de notificación de AAs

Ver apartado 3.6 Evaluación de seguridad.

8.1.2 Procedimientos para la notificación

Ver apartado 3.6 Evaluación de seguridad.

8.1.3 Instrucciones para la notificación de AAs en el CRD

Todos los AAs en relación al tratamiento con Omnitrope® deben ser incluidos en el CRD.
Ver apartado 3.6 Evaluación de seguridad.

8.2 Procedimientos administrativos

8.2.1 Enmiendas al protocolo

Ver apartado 4 Enmiendas al Protocolo.

8.2.2 Procedimientos de monitorización

Un monitor local designado por la CRO contactará y visitará los centros para verificar un 100% de los consentimientos informados y un 10% de los CRD.

Se verificarán los consentimientos informados y sus firmas, la adherencia al protocolo y la consistencia y exactitud de los datos que han sido incluidos.

El monitor debe poder tener acceso a los documentos clínicos necesarios para verificar los datos incluidos en el CRD.

8.2.3 Archivo de la documentación

Sandoz Farmacéutica debe archivar toda la documentación relacionada con el estudio por un periodo que abarque 25 años.

Hay que tener en cuenta que toda la documentación clínica propia del centro debe estar regulada por la legislación existente durante y después del final del estudio.

8.2.4 Procedimientos sobre auditorías

El investigador debe estar de acuerdo sobre cumplir los requerimientos indicados por Sandoz Farmacéutica y por las autoridades sanitarias sobre la posibilidad de efectuar una auditoría en su centro.

8.2.5 Manejo de la medicación de estudio

Omnitrope® debe ser utilizado de acuerdo a la Ficha Técnica del producto

8.2.6 Comunicación de los resultados

Para los estudios multi céntricos, la publicación inicial debe basarse en los datos obtenidos en todos los centros analizados de acuerdo con el protocolo.

Los investigadores aceptan abstenerse de comunicar los resultados antes de la completa comunicación de los datos del estudio, a menos que hubieran recibido autorización expresa de Sandoz Farmacéutica.

Los resultados serán publicados y se presentará en el orden de acuerdo al número de pacientes incluidos. El investigador principal tendrá la potestad de ser el primer autor de los trabajos. Si hubiese alguna limitación en el número de autores, el resto de aquellos que no sean incluidos serán nominados en los agradecimientos.

8.2.7 Confidencialidad del investigador

Por la firma del protocolo, el investigador acepta mantener de una forma confidencial toda la información que le sea aportada por Sandoz Farmacéutica y asegura que los mismos estándares de confidencialidad se tengan en cuenta por el resto de sus colaboradores en el estudio. La documentación proporcionada por Sandoz Farmacéutica, protocolos, CRDs y otros documentos, deben ser almacenados de la manera adecuada de forma que asegure su confidencialidad. Esta información no debe ser mostrada a terceras personas sin la autorización expresa de Sandoz Farmacéutica, excepto si fuese necesario para obtener la firma del consentimiento informado por aquellos pacientes que deseen participar en el estudio.

8.2.8 Cierre precoz del estudio

Sandoz Farmacéutica se reserva el derecho de finalizar el estudio en cualquier momento. En este caso se informará a todos los investigadores. Las autoridades competentes deberán ser informadas y todos los materiales relacionados con el estudio deberán ser devueltos a Sandoz farmacéutica.

9. Consideraciones éticas y legales

9.1 Disposiciones legales vigentes

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Escocia (Edimburgo, Octubre 2000) para la investigación con seres humanos y de acuerdo a lo estipulado en el Real Decreto 223/2004, del 1 de Mayo.

Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores serán proporcionadas bajo expresa solicitud o pueden ser obtenidas a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) en <http://www.wma.net/e/policy/17-c.html>.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra,1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, los proyectos de este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio será sometido para su evaluación a un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado.

9.2 Aprobación ética

Previo a su inicio, este estudio será sometido a la consideración de la AEMyPS para su clasificación y posteriormente por al menos un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado, para la obtención de su conformidad.

Debe recibirse una copia de la aprobación por escrito del Protocolo y del Consentimiento Informado antes de que se inicie la inclusión de sujetos en el estudio.

9.3 Consentimiento del paciente

El investigador deberá informar al paciente y su responsable legal (si aplica) de los diferentes aspectos del estudio para su conocimiento. Asimismo, previo a la inclusión, le solicitará al paciente y su representante legal (si aplica) la lectura y firma del Consentimiento Informado para la participación en el estudio y para la utilización de datos de su Historia Clínica. La copia original del Consentimiento Informado deberá entregarla al paciente y su responsable legal (si aplica), mientras que el autocopiativo del mismo deberá ser guardado por el investigador en un lugar seguro.

9.4 Confidencialidad de los datos

El estudio se realizará en el marco y de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD).

Los datos obtenidos para la realización del estudio se incorporarán a un fichero propiedad de Sandoz Farmacéutica SA, promotor de este estudio, y podrán ser accedidos mientras dure su realización por la CRO, como empresa contratada por el promotor para la coordinación del mismo.

La CRO se compromete a guardar la máxima reserva y confidencialidad respecto a la información a la que tenga acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente en lo necesario para la realización de este estudio, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el art. 9 de la LOPD.

Las obligaciones de confidencialidad establecidas en el presente documento, serán también de obligado cumplimiento para los empleados, colaboradores, y subcontratistas de la CRO que intervengan en alguna fase del estudio; y tendrán una validez indefinida, manteniéndose en vigor con posterioridad a la finalización del estudio contratado. La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código numérico, de manera que únicamente el investigador podrá asociarlo a una persona identificada o identificable. La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad, sólo conocida por el médico que trata al paciente

Se elaborará un informe final que contenga todos los resultados del estudio, una vez finalizado el mismo. Todo informe obtenido a partir del presente estudio será considerado como confidencial, al menos hasta que se realice la revisión y análisis por el responsable del estudio. Los datos globales podrán ser utilizados en publicaciones generales en las que siempre se hará referencia al estudio.

10. Calendario

| ACTIVIDADES | FECHA |
|--|------------------------------------|
| Preparación logística del trabajo de campo | Noviembre 2013 |
| Presentación en la AEMPS y primer CEIC | Enero 2014 |
| Primer centro abierto | Septiembre 2014 |
| Registro de casos | Septiembre 2014 a Mayo 2015 |
| Procesamiento de datos y depuración de la base | Junio 2015 |
| Análisis de datos e informe estadístico | Octubre 2015 |
| Informe final | Febrero de 2016 |

11. ANEXOS

11.1 ANEXO 1: Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente

11.1.1 Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente mayor de 18 años

Paciente mayor de 18 años

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Código del paciente:

Protocolo núm.:

Médico Tratante:

Información para el paciente

Estimado(a) paciente:

El médico le ha recetado Omnitrope® para tratar su enfermedad y quiere documentar sus datos médicos recogidos de forma rutinaria, incluida la información histórica relevante anterior, en un estudio no intervencionista. La decisión de su médico de tratar su enfermedad con Omnitrope® se tomó independientemente de su potencial participación en este estudio.

Este estudio se lleva a cabo para evaluar el crecimiento en pacientes púberes o pos púberes que tienen su enfermedad (Déficit de Hormona de Crecimiento) y que están tratados con el mismo medicamento que usted (Omnitrope®) y también valorar la evolución de la talla según el momento de desarrollo puberal. El médico que le trata es responsable de la realización y supervisión médica adecuadas de este estudio. Su participación en este estudio es voluntaria. Si opta por participar en este estudio, no habrá ni ventajas ni desventajas en cuanto a su tratamiento. Asimismo, usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento informando al médico que le trata sin tener que dar explicaciones y sin que implique ningún tipo de desventaja.

En este estudio, su médico registrará sus los datos médicos recogidos de forma rutinaria (incluida la información histórica anterior) correspondientes al período de tratamiento completo con Omnitrope®. Esta información se transferirá (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz para que pueda analizar, procesar y evaluar los datos con el fin de obtener información adicional acerca de Omnitrope®. Todos los socios contratados de Sandoz son seleccionados cuidadosamente y auditados por Sandoz / Novartis para el cumplimiento de los requerimientos de seguridad y privacidad, están contractualmente obligados a cumplir con los requerimientos de protección de Sandoz / Novartis, la Unión Europea y España, y su cumplimiento es monitorizado y auditado de manera continua.

Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos. Excepto por un número exclusivo de referencia de paciente (llamado pseudónimo o código de paciente) que el médico le asignará en el momento de iniciar la documentación de sus datos, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz no recibirán su nombre ni ninguna otra información que le identifique. Así que nadie conocerá su identidad salvo su médico.

Su médico seguirá conservando la información incluida en su historia clínica relacionado con sus datos personales y médicos, así como esta información para pacientes y formulario de consentimiento que incluye información que no ha estado sujeta a la creación de un pseudónimo, y guardará estos documentos conforme al código de conducta profesional del Colegio de Médicos.

Una vez interrumpido su tratamiento con Omnitrope® y si usted no ha retirado el consentimiento, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz podrían pedirle algunos datos médicos recogidos de forma rutinaria en un programa de seguimiento, que también registrarán usted o su médico, y se transferirán (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz con un pseudónimo/código de paciente exclusivamente, para que puedan procesar, evaluar y publicar la información adicional indicada anteriormente.

Un socio contratado de Sandoz (monitor) y puede que personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) comprobarán que este estudio se realice de forma adecuada en la consulta de su médico o en el hospital. Estas personas, que están obligadas a mantener su confidencialidad, tendrán acceso a su historia clínica original con el fin de comprobar si los datos se han introducido correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

La confidencialidad de sus datos personales también queda garantizada si se publican los datos de este estudio. Sus datos se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

La decisión de participar en este estudio es voluntaria. Usted no tiene responsabilidades específicas y acudiré al médico de la forma habitual para que le haga los exámenes de rutina y los datos se recogen de forma retrospectiva en la historia clínica. Además, la participación no conlleva ningún coste específico. Por lo tanto, no le pagarán por participar en el estudio. Si decide **no** participar, no se verá afectada la calidad de su tratamiento médico.

Formulario de consentimiento del paciente

El médico ha respondido satisfactoriamente a todas mis preguntas sobre el estudio.

Me han explicado el propósito y los procedimientos de este estudio dentro del marco del tratamiento con Omnitrope® y he leído y entendido la información para pacientes y el formulario de consentimiento del paciente. He tenido tiempo suficiente para tomar mi propia decisión.

Estoy de acuerdo en que, dentro del marco de este estudio, se registren mis datos médicos, incluidos los datos de laboratorio, y se entreguen a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz bajo un código de paciente/pseudónimo exclusivamente, y que Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz puedan analizar y procesar mis datos con el fin de obtener información adicional sobre Omnitrope®. Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos científicos.

También estoy de acuerdo en que el médico que me trata otorgue a las personas (monitores) indicadas por Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz, así como a las personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) que están obligadas a mantener la confidencialidad de mis datos, directamente acceso a mi historia clínica original para que comprueben si los datos han sido introducidos correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

11.1.2 Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente mayor de 12 años y menor de 18 años

Paciente mayor de 12 años y menor de 18 años

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Código del paciente:

Protocolo núm.:

Médico Tratante:

Información para el paciente

Estimado(a) paciente:

Tu médico te ha recetado el medicamento Omnitrope[®] para tratar tu enfermedad y quiere documentar tus datos médicos recogidos de forma rutinaria y los resultados de laboratorio, incluida la información histórica relevante anterior, en un estudio observacional.

El estudio se realiza para procura evaluar el crecimiento en pacientes púberes o pos púberes que tienen tu enfermedad (Déficit de Hormona de Crecimiento) y que están tratados con el mismo medicamento que tu (Omnitrope[®]) y también valorar la evolución de la talla según el momento de desarrollo puberal. El médico que te trata es el responsable de asegurarse de que este estudio se lleve a cabo adecuadamente. Antes de que se te considerara para este estudio tu médico ya había tomado la decisión de tratar tu enfermedad con este medicamento. Si decides participar en este estudio, no habrá cambios en tu tratamiento actual a raíz de ello. Asimismo, puedes retirar tu consentimiento en cualquier momento informando al médico que te trata sin tener que dar explicaciones y sin que implique ningún tipo de desventaja.

Al principio del estudio, tu médico te dará un número de referencia exclusivo (que solo sabrá el médico) y que se utilizará en lugar de tu nombre en todos los registros o resultados que se utilicen para el estudio. En este estudio, tu médico registrará los resultados de tus pruebas de rutina (incluida la información médica anterior) correspondientes al tratamiento completo con Omnitrope[®]. Esta información se transferirá a Sandoz (el fabricante del medicamento), sus afiliados y/o al socio de Sandoz para que puedan analizar los datos.

Sandoz, sus afiliados y/o el socio de Sandoz no sabrán tu nombre ni ninguna otra información que te identifique. De este modo, nadie conocerá tu identidad salvo tu médico.

Los datos y la información que se obtengan también podrían publicarse en artículos científicos. Tampoco en este caso nadie conocerá tu identidad salvo tu médico.

Tu médico seguirá guardando toda la información incluida en tu historia clínica con tus datos médicos y personales, así como el formulario de información y consentimiento de Omnitrope[®], y mantendrá estos documentos a salvo y seguros como lo hace habitualmente.

La confidencialidad de tus datos personales también queda garantizada si se publican los datos de este estudio. Tus datos se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Un socio de Sandoz (un monitor) comprobará que este estudio se realice de forma adecuada en la consulta de tu médico o en el hospital. Estas personas, que mantendrán la confidencialidad de tus datos, examinarán tu historia clínica original para poder comprobar si tus datos originales se han introducido correctamente en los formularios del estudio.

La participación es voluntaria y si decides no participar, recibirás la misma atención médica. Si tus padres y tú aceptáis participar, tendrás que firmar un formulario de asentimiento para indicar que aceptas.

Información para el responsable legal

Estimado(a) padre/madre/tutor legal:

El médico ha recetado Omnitrope® para tratar la enfermedad de su hijo y quiere documentar sus datos médicos recogidos de forma rutinaria, incluida la información histórica relevante anterior, en un estudio no intervencionista. La decisión de su médico de tratar su enfermedad con Omnitrope® se tomó independientemente de su potencial participación en este estudio.

Este estudio se lleva a cabo para evaluar el crecimiento en pacientes púberes o pos púberes que tienen tu enfermedad (Déficit de Hormona de Crecimiento) y que están tratados con el mismo medicamento que tu (Omnitrope®) y también valorar la evolución de la talla según el momento de desarrollo puberal. El médico que trata a su hijo es responsable de la realización y supervisión médica adecuadas de este estudio. Su participación en este estudio es voluntaria. Si permite que su hijo participe en este estudio, no habrá ni ventajas ni desventajas en cuanto a su tratamiento. Asimismo, usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento informando al médico que le trata sin tener que dar explicaciones y sin que implique ningún tipo de desventaja.

En este estudio, su médico registrará los datos médicos recogidos de forma rutinaria de su hijo (incluida la información histórica anterior) correspondientes al período de tratamiento completo con Omnitrope®. Esta información se transferirá (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz para que pueda analizar, procesar y evaluar los datos con el fin de obtener información adicional acerca de Omnitrope®. Todos los socios contratados de Sandoz son seleccionados cuidadosamente y auditados por Sandoz / Novartis para el cumplimiento de los requerimientos de seguridad y privacidad, están contractualmente obligados a cumplir con los requerimientos de protección de Sandoz / Novartis, la Unión Europea y España, y su cumplimiento es monitorizado y auditado de manera continua.

Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos. Excepto por un número exclusivo de referencia de paciente (llamado pseudónimo o código de paciente) que el médico asignará a su hijo en el momento de iniciar la documentación de sus datos, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz no recibirán el nombre de su hijo ni ninguna otra información que le identifique. Así que nadie conocerá la identidad de su hijo salvo su médico.

Su médico seguirá conservando la información incluida en la historia clínica de su hijo relacionado con sus datos personales y médicos, así como esta información para pacientes y formulario de consentimiento que incluye información que no ha estado sujeta a la creación de un pseudónimo, y guardará estos documentos conforme al código de conducta profesional del Colegio de Médicos.

Una vez interrumpido el tratamiento de su hijo con Omnitrope® y si ni usted ni su hijo han retirado el consentimiento, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz podrían pedirles algunos datos médicos recogidos de forma rutinaria en un programa de seguimiento, que también registrarán usted o el médico de su hijo, y se transferirán (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz con un pseudónimo/código de paciente exclusivamente, para que puedan procesar, evaluar y publicar la información adicional indicada anteriormente.

Un socio contratado de Sandoz (monitor) y puede que personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) comprobarán que este estudio se realice de forma adecuada en la consulta del médico de su hijo o en el hospital. Estas personas, que están obligadas a mantener la confidencialidad de los datos de su hijo, tendrán acceso a la historia clínica original de su hijo con el fin de comprobar si los datos se han introducido correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

La confidencialidad de los datos personales de su hijo también queda garantizada si se publican los datos de este estudio. Sus datos se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

La decisión de participar en este estudio es voluntaria. Su hijo no tiene responsabilidades específicas y acudirá al médico de la forma habitual para que le haga los exámenes de rutina y los datos se recogen de forma retrospectiva en la historia clínica. Además, la participación no conlleva ningún coste específico. Por lo tanto, no le pagarán ni a usted ni a su hijo por participar en el estudio. Si decide que su hijo **no** participe, no se verá afectada la calidad de su tratamiento médico.

Formulario de consentimiento del paciente

El médico ha respondido satisfactoriamente a todas mis preguntas sobre el estudio.

Me han explicado el propósito y los procedimientos de este estudio dentro del marco del tratamiento con Omnitrope® y he leído y entendido la información para pacientes y el formulario de consentimiento del paciente. He tenido tiempo suficiente para tomar mi propia decisión.

Estoy de acuerdo en que, dentro del marco de este estudio, se registren mis datos médicos, incluidos los datos de laboratorio, y se entreguen a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz bajo un código de paciente/pseudónimo exclusivamente, y que Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz puedan analizar y procesar mis datos con el fin de obtener información adicional sobre Omnitrope®. Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos científicos.

También estoy de acuerdo en que el médico que me trata otorgue a las personas (monitores) indicadas por Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz, así como a las personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) que están obligadas a mantener la confidencialidad de mis datos, directamente acceso a mi historia clínica original para que comprueben si los datos han sido introducidos correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

Puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento indicándoselo directamente al médico que me trata sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna desventaja para mí. Estoy de acuerdo en que todos los datos generados hasta el momento de retirada de consentimiento o discontinuación de este estudio sean evaluados y analizados.

He recibido un original de esta información para pacientes y del formulario de consentimiento para pacientes. El segundo original queda con el médico que me trata.

Nombre del paciente

Paciente

.....
(Fecha) (Firma del paciente)

Responsable legal del Paciente

.....
(Fecha) (Firma del responsable)

Investigador

.....
(Fecha) (Firma del investigador)

11.1.3 Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente menor de 12 años

Paciente menor de 12 años

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Código del paciente:

Protocolo núm.:

Médico Tratante:

Información para el paciente

Estimado(a) paciente:

Tu médico te ha dado una medicina que se llama Omnitrope® para que mejore tu enfermedad. El médico quiere registrar las mediciones de tu cuerpo y los resultados de las pruebas que te hagan durante tu tratamiento para ver cómo cambia tu cuerpo con el paso del tiempo mientras uses esta medicina, para estudiarlo.

Si permites que el médico haga este estudio, no habrá cambios en tu tratamiento actual.

El médico que te trata se asegurará de que este estudio se haga bien. Tu médico ya había decidido tratarte con esta medicina antes de considerar tu participación en este estudio.

Al principio del estudio, tu médico te dará un número de código especial (que solo sabrá el médico) y que se utilizará en vez de tu nombre en todos los registros o resultados que se utilicen para el estudio.

En este estudio, tu médico registrará los resultados de tus pruebas de rutina (incluida la información médica anterior que esté en tus registros) mientras recibas el tratamiento con Omnitrope®. Esta información se comunicará a Sandoz (el fabricante de la medicina), sus afiliados y/o al socio de Sandoz para que puedan analizar los datos.

Ni Sandoz ni su socio sabrán tu nombre ni ninguna otra información a través de la que puedan saber quién eres. Así, nadie conocerá tu identidad excepto tu médico.

Los datos y la información que se obtengan también podrían publicarse en artículos científicos. Tampoco en este caso nadie conocerá tu identidad salvo tu médico.

Tu médico seguirá guardando toda la información incluida en los archivos que tenga sobre ti, así como el formulario de información y consentimiento de Omnitrope®, y mantendrá estos documentos a salvo y seguros como siempre.

La confidencialidad de tus datos personales también queda garantizada si se publican los datos de este estudio. Tus datos se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Un socio de Sandoz (un monitor) comprobará que este estudio esté bien controlado en la consulta de tu médico o en el hospital. Estas personas, que mantendrán tus datos en secreto, examinarán los

registros que tiene tu médico sobre ti para poder comprobar si tus datos originales se han introducido correctamente en los formularios de monitorización.

La participación es voluntaria y si decides no participar, recibirás la misma atención médica. Si tus padres y tú aceptáis participar, tendrás que firmar un formulario de asentimiento para indicar que aceptas.

Información para el responsable legal

Estimado(a) padre/madre/tutor legal:

El médico ha recetado Omnitrope® para tratar la enfermedad de su hijo y quiere documentar sus datos médicos recogidos de forma rutinaria, incluida la información histórica relevante anterior, en un estudio no intervencionista. La decisión de su médico de tratar su enfermedad con Omnitrope® se tomó independientemente de su potencial participación en este estudio.

Este estudio no intervencionista se lleva a cabo para evaluar el crecimiento en pacientes púberes o pos púberes que tienen tu enfermedad (Déficit de Hormona de Crecimiento) y que están tratados con el mismo medicamento que tu (Omnitrope®) y también valorar la evolución de la talla según el momento de desarrollo puberal. El médico que trata a su hijo es responsable de la realización y supervisión médica adecuadas de este estudio. Su participación en este estudio es voluntaria. Si permite que su hijo participe en este estudio, no habrá ni ventajas ni desventajas en cuanto a su tratamiento. Asimismo, usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento informando al médico que le trata sin tener que dar explicaciones y sin que implique ningún tipo de desventaja.

En este estudio, su médico registrará los datos médicos recogidos de forma rutinaria de su hijo (incluida la información histórica anterior) correspondientes al período de tratamiento completo con Omnitrope®. Esta información se transferirá (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz para que pueda analizar, procesar y evaluar los datos con el fin de obtener información adicional acerca de Omnitrope®. Todos los socios contratados de Sandoz son seleccionados cuidadosamente y auditados por Sandoz / Novartis para el cumplimiento de los requerimientos de seguridad y privacidad, están contractualmente obligados a cumplir con los requerimientos de protección de Sandoz / Novartis, la Unión Europea y España, y su cumplimiento es monitorizado y auditado de manera continua.

Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos. Excepto por un número exclusivo de referencia de paciente (llamado pseudónimo o código de paciente) que el médico asignará a su hijo en el momento de iniciar la documentación de sus datos, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz no recibirán el nombre de su hijo ni ninguna otra información que le identifique. Así que nadie conocerá la identidad de su hijo salvo su médico.

Su médico seguirá conservando la información incluida en la historia clínica de su hijo relacionado con sus datos personales y médicos, así como esta información para pacientes y formulario de consentimiento que incluye información que no ha estado sujeta a la creación de un pseudónimo, y guardará estos documentos conforme al código de conducta profesional del Colegio de Médicos.

Una vez interrumpido el tratamiento de su hijo con Omnitrope® y si ni usted ni su hijo han retirado el consentimiento, Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz podrían pedirles algunos datos médicos recogidos de forma rutinaria en un programa de seguimiento, que también registrarán usted o el médico de su hijo, y se transferirán (como copia en papel o electrónicamente) a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz con un pseudónimo/código de paciente

exclusivamente, para que puedan procesar, evaluar y publicar la información adicional indicada anteriormente.

Un socio contratado de Sandoz (monitor) y puede que personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) comprobarán que este estudio se realice de forma adecuada en la consulta del médico de su hijo o en el hospital. Estas personas, que están obligadas a mantener la confidencialidad de los datos de su hijo, tendrán acceso a la historia clínica original de su hijo con el fin de comprobar si los datos se han introducido correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

La confidencialidad de los datos personales de su hijo también queda garantizada si se publican los datos de este estudio. Sus datos se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

La decisión de participar en este programa es voluntaria. Su hijo no tiene responsabilidades específicas y acudirá al médico de la forma habitual para que le haga los exámenes de rutina y los datos se recogen de forma retrospectiva en la historia clínica. Además, la participación no conlleva ningún coste específico. Por lo tanto, no le pagarán ni a usted ni a su hijo por participar en el estudio. Si decide que su hijo **no** participe, no se verá afectada la calidad de su tratamiento médico.

Formulario de consentimiento del paciente

El médico ha respondido satisfactoriamente a todas mis preguntas sobre el estudio.

Me han explicado el propósito y los procedimientos de este estudio dentro del marco del tratamiento con Omnitrope® y he leído y entendido la información para pacientes y el formulario de consentimiento del paciente. He tenido tiempo suficiente para tomar mi propia decisión.

Estoy de acuerdo en que, dentro del marco de este estudio, se registren mis datos médicos, incluidos los datos de laboratorio, y se entreguen a Sandoz, sus afiliados y/o al socio contratado de Sandoz bajo un código de paciente/pseudónimo exclusivamente, y que Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz puedan analizar y procesar mis datos con el fin de obtener información adicional sobre Omnitrope®. Los datos y la información obtenidos podrían publicarse en artículos científicos.

También estoy de acuerdo en que el médico que me trata otorgue a las personas (monitores) indicadas por Sandoz, sus afiliados y/o el socio contratado de Sandoz, así como a las personas de las agencias gubernamentales y/o del Comité(s) Ético(s) que están obligadas a mantener la confidencialidad de mis datos, directamente acceso a mi historia clínica original para que comprueben si los datos han sido introducidos correctamente en los cuadernos de recogida de datos.

Puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento indicándoselo directamente al médico que me trata sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna desventaja para mí. Estoy de acuerdo en que todos los datos generados hasta el momento de retirada de consentimiento o discontinuación de este estudio sean evaluados y analizados.

He recibido un original de esta información para pacientes y del formulario de consentimiento para pacientes. El segundo original queda con el médico que me trata.

Nombre del paciente

Paciente

.....
(Fecha) (Firma del paciente)

Responsable legal del Paciente

.....
(Fecha) (Firma del responsable)

Investigador

.....
(Fecha) (Firma del investigador)

11.2 Anexo 2: Cuaderno de Recogida de Datos

Código del paciente: __/__/__

Fecha de firma del Consentimiento Informado: __/__/2014

1. Datos del paciente

| Criterios de inclusión | Si | No |
|--|----|----|
| Diagnóstico de Déficit de Hormona de Crecimiento | | |
| Prueba de estimulación de la HC | | |
| Tratamiento con Omnitrope® al menos 2 años antes del inicio de la pubertad | | |
| El paciente tiene que cumplir con todos los criterios de inclusión | | |

| Criterios de exclusión | Si | No |
|---|----|----|
| Funciones renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, tiroidea y metabólica NORMALES | | |
| Tratamiento previo con HC o agentes anabólicos | | |
| DHC de etiología conocida | | |
| Lesión cerebral neonatal | | |
| Síndromes cromosómicos incluyendo el Síndrome de Turner | | |
| Síndromes mal formativos | | |
| Enfermedades músculo esqueléticas | | |
| Enfermedades crónicas | | |
| Terapias con hormonas esteroides | | |

Fecha nacimiento: __/__/____ (dd/mm/aaaa)

Sexo: M_/F_

Peso al nacer:

Longitud al nacer:

Edad gestacional:

Talla de la madre:

Talla del padre:

Fecha de inicio de tratamiento con Omnitrope®: __/__/____ (dd/mm/aaaa)

2. Datos de crecimiento

| | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

| | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

| | V13 | V14 | V15 | V16 | V17 | V18 |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

| | V19 | V20 | V21 | V22 | V23 | V24 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

| | V25 | V26 | V27 | V28 | V29 | V30 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

| | V31 | V32 | V33 | V34 | V35 | V36 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Fecha* | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Altura (cm) | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | |
| Estadio puberal** | | | | | | |
| Edad ósea | | | | | | |
| Dosis de Omnitrope® (mg/kg/d) | | | | | | |
| Concentración de IGF1 (ng/ml) | | | | | | |
| Concentración de Glucosa (mg/dl) | | | | | | |
| Concentración de Insulina (μU/ml) | | | | | | |

Notas:

- * Las fechas se expresan en: día/mes/año (dd/mm/aaaa)
- ** El estadio puberal se evaluará según el Volumen testicular o Telarquia (según aplique)

11.3 Anexo 3: Formulario de reporte de AA / RA

| | | | | | | | |
|---|----------|--|------------------------|--|--|-------------------------------------|--|
| INFORME DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA ESTUDIO Nº PROTOCOLO | | | | | | NO LOCAL DE IDENTIFICACIÓN DEL CASO | |
| I. INFORMACIÓN DE LA REACCIÓN | | | | | | | |
| 1. INICIALES DEL PACIENTE ESTE CAMPO NO DEBE RELLENARSE | 1a. PAIS | 2. FECHA DE NACIMIENTO (Día / Mes/ Año) | 2a. EDAD año(s) | 3. SEXO | 3a. ALTURA cm | 3b. PESO kg | |
| 7.-13. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN <input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Inesperado | | | | 4.-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN DÍA / MES / AÑO ----- 9. REACCION ADVERSA GRAVE CRITERIOS DE GRAVEDAD (si aplica) Día / Mes / Año <input type="checkbox"/> Amenaza para la vida <input type="checkbox"/> Produce persistencia de incapacidad significativa o incapacidad. <input type="checkbox"/> Produce o prolonga la hospitalización del paciente <input type="checkbox"/> Anomalía congénita <input type="checkbox"/> Medicamente significativo <input type="checkbox"/> No aplicable | | | |
| II. INFORMACIÓN DEL FÁRMACO SOSPECHOSO (para más detalles <i>utilizar el lado inverso</i>) | | | | | | | |
| 14. FÁRMACO SOSPECHOSO (S) (incluyendo nombres genéricos + el fármaco de la formulación) | | | | | 20. ¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN DESPUÉS DE INTERRUPIR EL TRATAMIENTO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> NA | | |
| 15. DOSIS DIARIA (mg) | | 16. VÍA DE ADMINISTRACIÓN | | | | | |
| 17. INDICACIONES DE USO | | | | | 21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN DESPUÉS DE REINTRODUCIR EL TRATAMIENTO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> NA | | |
| 18. FECHAS DE LA TEPAPIA (desde / hasta) Día / Mes / Año | | 19. DURACIÓN DE LA TERAPIA HASTA FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN Día / Mes / Año | | | | | |
| III. MEDICACIÓN CONCOMITANTE E HISTORIA MÉDICA (para más detalles <i>utilizar el lado inverso</i>) | | | | | | | |
| 22. MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y FECHAS DE ADMINISTRACIÓN (excluir aquellas para tratar el acontecimiento adverso) | | | | | | | |
| 23. OTRA HISTORIA MÉDICA RELEVANTE (e.j. enfermedades, alergias, embarazo con último periodo menstrual, etc.) | | | | | | | |
| IV. INFORMACIÓN DEL TAC | | | | | | | |
| 21.. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TAC | | | | COMENTARIOS | | | |
| 22. Nº DE LOTE. (si está disponible) | | | | | | | |
| 23. FECHA DE RECEPCIÓN POR EL TAC Día / Mes / Año | | 25. FUENTE DEL INFORME <input type="checkbox"/> Profesional sanitario <input type="checkbox"/> Autoridades Sanitarias <input type="checkbox"/> Paciente / Consumidor <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Otras | | 27. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL MÉDICO NOTIFICADOR | | | |
| 24. FECHA DE ESTA NOTIFICACIÓN Día / Mes / Año | | 26. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento | | | | | |

| | | |
|--|---|-------------------------------------|
| INFORME DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA | | NO LOCAL DE IDENTIFICACIÓN DEL CASO |
| V. MEDIDAS TOMADAS | | |
| <input type="checkbox"/> Discontinuación del fármaco de Sandoz <input type="checkbox"/> Reducción de la dosis del fármaco de Sandoz <input type="checkbox"/> Tratamiento farmacológico de la reacción adversa especificar: <input type="checkbox"/> No se necesita tratamiento | <input type="checkbox"/> Discontinuación de la medicación concomitante especificar: <input type="checkbox"/> Tratamiento no farmacológico especificar: <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| VI. OTROS HALLAZGOS | | |
| Clínica relevante, laboratorio, rayos-x y resultados de autopsia etc., incluyendo concentraciones en sangre / tejido si están disponibles (por favor facilitar valores estándar de laboratorio y fechas) Si es más conveniente adjuntar fotocopia de los resultados. | | |
| VII. INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL FÁRMACO SOSPECHOSO Y LA REACCIÓN ADVERSA | | |
| ¿Había el paciente recibido el fármaco sospechoso antes ? Si es sí, ¿similares u otras reacciones al fármaco sospechoso? Si es otras, por favor especificar: | <input type="checkbox"/> Si (año ___) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Si (año ___) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| ¿Manifestaciones similares relacionadas con otros fármacos? Si es sí, por favor especificar: | <input type="checkbox"/> Si (año ___) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| ¿Manifestaciones similares no relacionadas con fármacos? | <input type="checkbox"/> Si (año ___) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| ¿Pueden otros factores haber contribuido a la reacción adversa? (e.j. enfermedad sistémica, dependencia al fármaco, ambiente ocupacional, alergia a fármacos) Si es sí, ¿A cuáles? | <input type="checkbox"/> Si (año ___) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| Readministración del fármaco Si es sí, por favor describe la reacción: | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| VIII. DESENLACE | | |
| <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Reacción resolviéndose <input type="checkbox"/> La reacción continua | <input type="checkbox"/> Séquelas <input type="checkbox"/> Muerte – autopsia realizada: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> Empeoramiento de la reacción <input type="checkbox"/> Desconocido | |
| X. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD POR EL MÉDICO NOTIFICADOR | | |
| a) Relación causal fármaco / reacción adversa: <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Poco probable <input type="checkbox"/> No relacionado <input type="checkbox"/> Datos insuficientes b) En caso de desenlace fatal relación causal fármaco/ muerte: <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Poco probable <input type="checkbox"/> No relacionado <input type="checkbox"/> Datos insuficientes | | |
| XI. COMENTARIOS MÉDICOS ADICIONALES | | |
| | | |

En el caso de sospecha de Reacción Adversa o Reacción Adversa Grave enviar este formulario a:

- Por email: farmavigilancia.gxesar@sandoz.com
- Por fax: 0034 915489578
- Por correo: Departamento de Farmacovigilancia. Av Osa Mayor nº4, 28023 Aravaca, Madrid

En caso de duda contactar Sandoz - Farmacovigilancia: 0034 659440108

"De acuerdo con la normativa sanitaria y de protección de datos, le informamos que los datos de carácter personal y/o datos de salud que nos facilite podrán ser incorporados a un fichero responsabilidad de Sandoz Farmacéutica, S.A., con la finalidad de analizar, y en su caso, enviar a las autoridades sanitarias, información sobre los acontecimientos adversos de los que informe, así como para gestionar adecuadamente sus consultas sobre medicamentos. Asimismo, le informamos que dichos datos podrán ser comunicados a Sandoz International GmbH, empresa del Grupo Sandoz, sita en Alemania, con la finalidad de gestionar y analizar la información que nos proporcione sobre los acontecimientos adversos. Usted podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos enviando una comunicación dirigida al Área de Farmacovigilancia y Servicio Científico de Sandoz, Avenida Osa Mayor 4, 28023, Madrid".

14. Acontecimientos adversos

Si un acontecimiento adverso ocurre durante el embarazo tanto a la madre como al feto, por favor completa un informe de notificación de sospecha de reacción adversa y notifícalo siguiendo los procedimientos establecidos.

Formulario de notificación de casos de exposición al fármaco durante el embarazo

II. Información del embarazo

15. Período prenatal

¿Se ha realizado alguna prueba específica durante el embarazo, e.j. amniocentésis, ultrasonido, alfa fetoproteína sérica materna?

si no desconocido

Si es si, por favor especifica la fecha de la prueba y los resultados *(por favor continua en la página 3)*

16. Desenlace del embarazo

Parto:

normal Forceps Ventosa Cesárea Desconocido

Aborto:

planeado terapéutico espontáneo desconocido

(Si es desconocido, por favor especifica la causa del aborto /o cualquier anomalía):

Fecha del parto / aborto: _____

Semana de gestación: _____

III. Información del recién nacido

17. Información sobre el recién nacido

normal prematuro anomalías *(por favor especifica – continua en la página 3):*

Género: Peso: Altura Circunferencia de la cabeza: Puntuación de Apgar:

hombre

1 min _____

mujer _____ g _____ cm _____ cm

5 min _____

10 min _____

IV. Evaluación del desenlace del embarazo

18. Desenlace del embarazo

no grave grave:

Muerte de la madre _____ (fecha)

Muerte del recién nacido/neonato _____ (fecha)

Amenaza para la vida

Anomalía congénita /Defecto de nacimiento

Produce o prolonga la hospitalización del paciente

Resulta en discapacidad persistente o significativa/ Incapacidad

Otro medicamento significativo

19. Evaluación de la causalidad

Por favor indica la relación entre el desenlace del embarazo y la ingesta del fármaco(s) de Sandoz:

probable posible poco probable no relacionado no aplicable

Fármaco(s) sospechosos: _____

Formulario de notificación de casos de exposición al fármaco durante el embarazo

Información adicional:

V. Información del notificador

| | | |
|---|--|---|
| 20. Fuente <input type="checkbox"/> Profesión del profesional sanitario: _____ <input type="checkbox"/> Autoridad Sanitaria <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Literatura | | 21. Nombre y dirección del notificador |
| 22. Tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento | 23. Fecha de recepción por el TAC | 24 Fecha de esta notificación Firma: |

En el caso de casos de exposición al fármaco durante el embarazo enviar este formulario a:

- Por email: farmavigilancia.gxesar@sandoz.com
- Por fax: 0034 915489578
- Por correo: Departamento de Farmacovigilancia. Av Osa Mayor nº4, 28023 Aravaca, Madrid

En caso de duda contactar Sandoz – Farmacovigilancia: 0034 659440108

"De acuerdo con la normativa sanitaria y de protección de datos, le informamos que los datos de carácter personal y/o datos de salud que nos facilite podrán ser incorporados a un fichero responsabilidad de Sandoz Farmacéutica, S.A., con la finalidad de analizar, y en su caso, enviar a las autoridades sanitarias, información sobre los acontecimientos adversos de los que informe, así como para gestionar adecuadamente sus consultas sobre medicamentos. Asimismo, le informamos que dichos datos podrán ser comunicados a Sandoz International GmbH, empresa del Grupo Sandoz, sita en Alemania, con la finalidad de gestionar y analizar la información que nos proporcione sobre los acontecimientos adversos. Usted podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos enviando una comunicación dirigida al Área de Farmacovigilancia y Servicio Científico de Sandoz, Avenida Osa Mayor 4, 28023, Madrid".

11.5 Anexo 5: Formulario de reporte de incidente con el dispositivo medico

**Formulario de notificación
De Incidencias del Fabricante
Sistema de Vigilancia de Dispositivos Médicos
(MEDDEV 2.12/1 rev 6)**

| | |
|---|--------|
| 1. Información administrativa | |
| Receptor | |
| Nombre de la autoridad competente nacional (ACN) | |
| Dirección de la autoridad competente nacional | |
| Fecha de este informe | |
| Número de referencia asignado por el fabricante | |
| Número de referencia asignado por ANC a quién se lo envió (si se conoce) | |
| Tipo de informe <input type="checkbox"/> Informe inicial <input type="checkbox"/> Informe de seguimiento <input type="checkbox"/> Combinación de informe inicial y de seguimiento <input type="checkbox"/> Informe final | |
| ¿El incidente representa una amenaza grave para la salud pública? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | |
| Clasificación del incidente <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Deterioro grave imprevisto del estado de salud, amenaza grave para la salud pública. <input type="checkbox"/> Otras incidencias notificadas | |
| Identificar a qué otras ACN se ha enviado este informe | |
| 2 Información del remitente del informe | |
| Estado del remitente <input type="checkbox"/> Fabricante <input type="checkbox"/> Representante autorizado dentro de EEA y Suiza <input type="checkbox"/> Otros (identificar su papel): | |
| 3 Información del fabricante | |
| Nombre del fabricante | |
| Persona de contacto del fabricante | |
| Dirección | |
| Código postal | Ciudad |
| Teléfono | Fax |
| E-mail | País |
| 3 Información del fabricante | |
| Nombre del fabricante | |
| Persona de contacto del fabricante | |
| Dirección | |
| Código postal | Ciudad |

| | |
|---|---|
| Teléfono | Fax |
| E-mail | País |
| 4 Información del representante autorizado | |
| Nombre del representante autorizado | |
| Persona de contacto del representante autorizado | |
| Dirección | |
| Código postal | Ciudad |
| Teléfono | Fax |
| E-mail | País |
| 5 Remitente de la información (si es diferente sección 3 ó 4) | |
| Nombre del remitente | |
| Nombre de la persona de contacto | |
| Dirección | |
| Código postal | Ciudad |
| Teléfono | Fax |
| E-mail | País |
| 6 Información del dispositivo medico | |
| Tipo | |
| <input type="checkbox"/> AIMD implantes activos | |
| <input type="checkbox"/> MDD Clase III | <input type="checkbox"/> IVD Anexo II Lista A |
| <input type="checkbox"/> MDD Clase IIb | <input type="checkbox"/> IVD Anexo II Lista B |
| <input type="checkbox"/> MDD Clase IIa | <input type="checkbox"/> IVD dispositivos para el autodiagnóstico |
| <input type="checkbox"/> MDD Clase I | <input type="checkbox"/> IVD General |
| Sistema de nomenclatura (preferible nomenclatura global de dispositivos médicos GMDN) | |
| Código de nomenclatura | |
| Texto de nomenclatura | |
| Nombre comercial/marca/fabricado | |
| Modelo y/ó número de catálogo | |
| Número (s) de serial y/ó lote/número(s) de lote | |
| Número de la version software (si aplica) | |

| | |
|---|--|
| Fecha de fabricación del dispositivo | Fecha de caducidad |
| Fecha del implante (solo para implantes) | Fecha del explante (solo para implantes) |
| Duración del implante (Sólo para implantes. Rellenar si se desconoce la fecha de la implantación y explantación del implante) | |
| Accesorios/asociaciones al dispositivo (si aplica) | |
| Organismo notificado (NB) número ID | |
| 7 Información de la incidencia | |
| Número de referencia del informe facilitado por el usuario, si aplica | |
| Fecha de recepción de la incidencia por el fabricante | |
| Fecha en la que ocurrió el incidente | |
| Descripción de la narrativa de la incidencia | |
| Número de paciente involucrados (si se conoce) | Número de dispositivos médicos involucrados (si se conoce) |
| Localización actual del dispositivo médico/disposición (si se conoce) | |
| 8 Información del paciente | |
| Resultado del estado del paciente | |
| Medidas correctivas tomadas por el centro de salud relevantes para el cuidado del paciente | |
| Edad del paciente en el momento del incidente, si aplica | |
| Sexo, si aplica <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Hombre | |
| Peso en kilogramos, si aplica | |
| 9 Información del centro de salud | |
| Nombre del centro de salud | |
| Persona de contacto dentro del centro de salud | |
| Dirección | |
| Código postal | Ciudad |
| Teléfono | Fax |
| E-mail | País |
| 10 Comentarios previos del fabricante (Informe inicial/seguimiento) | |
| Análisis previo del fabricante | |
| Medidas correctivas iniciales/medidas preventivas previas implementadas por el fabricante | |
| Fecha prevista para el siguiente informe | |

| 11 Resultado final de la investigación del fabricante (informe final) |
|---|
| Resultados del fabricante del análisis del dispositivo |
| Remedios tomados/acción correctiva/ acción preventiva/ Acción correctiva de seguridad <i>NOTA: En caso de una acción correctiva de seguridad el remitente tiene que rellenar el Anexo 4 del informe</i> |
| Plazos de tiempo para la implementación de la medida indicada |
| Comentario final del fabricante |
| Investigaciones Adicionales |
| El fabricante es consciente de incidentes similares con este tipo de dispositivo medico con una causa raíz similar? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| Número de incidentes similares |
| Si es que sí, indicar en que países y los números de referencia de los informes de los incidentes. |
| Unicamente para el informe final. El dispositivo médico se ha distribuido en los siguientes países: Dentro de EEA y Suiza: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CH <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> GB <input type="checkbox"/> GR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK Países candidatos: <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> TR <input type="checkbox"/> All EEA, Países candidatos y Suiza Otros: |
| 12 Comentarios |
| |

Afirmo que la información aportada anteriormente es correcta en base a mis conocimientos.

.....

Firma

Nombre Ciudad Fecha

La presentación de este informe es, en sí mismo, una conclusión del fabricante y/o del representante de la autorización ó de la autoridad competente nacional, de que el contenido de este informe está completo ó es preciso, que el dispositivo medico(s) listado ha fallado de cualquier manera y/o que el

dispositivo médico(s) ha causado ó contribuido a la supuesta muerte ó deterioro en la salud de cualquier persona.

"De acuerdo con la normativa sanitaria y de protección de datos, le informamos que los datos de carácter personal y/o datos de salud que nos facilite podrán ser incorporados a un fichero responsabilidad de Sandoz Farmacéutica, S.A., con la finalidad de analizar, y en su caso, enviar a las autoridades sanitarias, información sobre los acontecimientos adversos de los que informe, así como para gestionar adecuadamente sus consultas sobre medicamentos. Asimismo, le informamos que dichos datos podrán ser comunicados a Sandoz International GmbH, empresa del Grupo Sandoz, sita en Alemania, con la finalidad de gestionar y analizar la información que nos proporcione sobre los acontecimientos adversos. Usted podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos enviando una comunicación dirigida al Área de Farmacovigilancia y Servicio Científico de Sandoz, Avenida Osa Mayor 4, 28023, Madrid".

11.6 ANEXO 6: Compromiso del Investigador Principal

Compromiso del Investigador Principal

Nombre:

Centro:

Servicio:

Declara que ha evaluado el protocolo del estudio de investigación titulado **Estudio Auxogrowth: estudio exploratorio para la utilización del programa de crecimiento AuxoLog en pacientes con déficit de hormona de crecimiento tratados con hormona de crecimiento recombinante biosimilar**

- Código del promotor: SAN-01-2014

- Versión Final de Fecha:

- Promotor: SANDOZ Farmacéutica S.A.

- Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.
- Que acepta participar como investigador principal en el mismo.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevarlo a cabo, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
- Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.

Fecha:

Firma: