

Informed Consent Form	Formulario de consentimiento informado
-----------------------	--

You are being invited to participate in a research study, approved by the AEMPS and the CEIm according to the Royal Decree 1090/2015, 4th of December 2015 and to the European Regulation 536/2014, 16th of April, that regulates the clinical trials with medicines, and to the Good Clinical Practices, sponsored by XXXXXX because you are affected by non-Cystic Fibrosis (non-CF) bronchiectasis, a pathologic condition of the lung excluding cystic fibrosis patients.

If you have bronchiectasis, your airways become widened and cannot clear themselves properly. This means mucus builds up and the tubes can become infected by bacteria. If bacteria survive in the tubes, they become inflamed, which can further damage your airways. Once the damage has occurred, it is permanent.

Current guidance recommends to treat non-CF bronchiectasis patients, who are infected with bacteria (*P aeruginosa*), with inhaled antibiotics. None of these antibiotics are approved for the treatment of this specific bacterial infection in non-CF bronchiectasis.

Se le invita a participar en un estudio de investigación porque usted padece bronquiectasia no debida a fibrosis quística, una patología del pulmón; no se incluye en este estudio a los pacientes con fibrosis quística. Este estudio de investigación ha sido aprobado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y por el CEIm (Comité de Ética de la Investigación con medicamentos) de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre de 2015 y con el Reglamento Europeo 536/2014, de 16 de abril, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, y con las Buenas Prácticas Clínicas, y está patrocinado por XXXXXX.

Al padecer bronquiectasia, las vías respiratorias se ensanchan y no pueden mantenerse debidamente limpias por sí solas. Por consiguiente, la mucosidad se acumula y los bronquios pueden infectarse de bacterias. Si las bacterias sobreviven en los bronquios, éstos se inflamarán, lo que puede deteriorar aún más las vías respiratorias. Una vez que esto sucede, el daño es irreversible.

Las directrices actuales recomiendan el uso de antibióticos por vía inhalatoria para tratar a los pacientes que padecen bronquiectasia no debida a fibrosis quística, infectados de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Ninguno de estos antibióticos ha sido aprobado para el tratamiento de esta infección bacteriana en particular que afecta a pacientes que padecen bronquiectasia no debida a fibrosis quística.

Study Synopsis	Sinopsis de estudio
----------------	---------------------

Primary Objective:

- To determine the efficacy of lesinurad by Month 6 when used in combination with febuxostat compared to febuxostat monotherapy

Objetivo principal:

- Determinar la eficacia de lesinurad, en el mes 6, cuando se utiliza en combinación con febuxostat comparado con febuxostat en monoterapia

Secondary Objectives:

- To determine the efficacy of lesinurad by Month 12 when used in combination with febuxostat compared to febuxostat monotherapy
- To determine the safety of lesinurad over 6 months and 12 months when used in combination with febuxostat
- To investigate by a population analysis approach the influence of intrinsic factors (age, sex, race, body weight, renal function, concomitant medication use) on oral clearance of lesinurad
- To determine the effect of lesinurad when used in combination with febuxostat on Health Related Quality of Life and physical function

Test Product; Dose; and Mode of Administration:

Lesinurad 200 mg or 400 mg tablets will be supplied to all randomized subjects. Febuxostat 80 mg tablets will be supplied to all qualified subjects beginning approximately 21 days before the Day 1 (Baseline) Visit. All doses of lesinurad should be taken in the morning with food and one cup of water. The dose and dosing regimen of febuxostat should not be changed during the course of this study except for safety reasons. It is recommended that the morning dose of febuxostat be taken at the same time as lesinurad.

Objetivos secundarios:

- Determinar la eficacia de lesinurad, en el mes 12, cuando se utiliza en combinación con febuxostat comparado con febuxostat en monoterapia
- Determinar la seguridad de lesinurad durante 6 y 12 meses cuando se utiliza en combinación con febuxostat
- Investigar, mediante un método de análisis poblacional, la influencia de factores intrínsecos (edad, sexo, raza, peso corporal, función renal, uso de medicación concomitante) sobre el aclaramiento oral de lesinurad
- Determinar el efecto de lesinurad sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la función física cuando se utiliza en combinación con febuxostat

Fármaco del estudio, dosis y modo de administración:

Los comprimidos de lesinurad de 200 mg o 400 mg se suministrarán a todos los pacientes aleatorizados. Los comprimidos de febuxostat de 80 mg se suministrarán a todos los pacientes que reúnen los requisitos para participar empezando aproximadamente 21 días antes de la visita del día 1 (momento basal). Todas las dosis de lesinurad deben tomarse por la mañana con la comida y un vaso de agua. La dosis y la pauta posológica de febuxostat no deben cambiarse durante el transcurso del estudio, excepto por razones de seguridad. Se recomienda que la dosis de la mañana de febuxostat se tome al mismo tiempo que la de lesinurad.

**Study Report**

Blinatumomab and Neurological Events in Patients with Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia

Amgen recommends the use of its products only in accordance with the approved local product label.

Neurological events associated with blinatumomab are thought to be caused by

**Informe de estudio**

Blinatumomab y AA neurológicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria

Amgen recomienda el uso de sus productos de acuerdo exclusivamente con la ficha técnica local del producto aprobada.

an inflammatory irritation of the neuroendothelium through blinatumomab-activated T cells that locally release neurotoxic cytokines and chemokines en route to the CNS. The variability of CD19 expression in the brain suggests a potential explanation for neurotoxicity in a subset of patients, since patients with a certain pattern of CD19 expression in neurons may be susceptible to a neuroinflammatory response from CD19-engaging T cells. Further analyses of the causes of CNS AEs, using pretreatment magnetic resonance imaging scans and spinal fluid analysis, are still pending.

#### PHASE 2 EXPLORATORY STUDY

An open-label, single-arm, multicenter, exploratory, phase 2 study evaluated the use of blinatumomab in adult patients (N = 36) with relapsed or refractory ALL. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved a hematologic complete remission (CR) or a CR with partial hematologic recovery (CRh; defined as platelets > 50,000/mcL, hemoglobin > 7 g/dL, and absolute neutrophil count > 500/mcL) within the first two treatment cycles. Patients with a history or presence of clinically relevant CNS pathology and active CNS leukemia were excluded from study entry.

Se cree que los AA neurológicos asociados a blinatumomab se deben a irritaciones inflamatorias del neuroendotelio a través de los linfocitos T activados por blinatumomab que liberan citocinas y quimiocinas neurotóxicas de forma local en dirección al SNC. La variabilidad de la expresión del CD19 en el cerebro puede que explique la neurotoxicidad en un subgrupo de pacientes, ya que los pacientes con un cierto perfil de expresión del CD19 en las neuronas pueden ser propensos a una respuesta neuroinflamatoria derivada del acoplamiento de los linfocitos T al CD19. Siguen pendientes nuevos análisis que expliquen las causas de los AA en el SNC mediante resonancias magnéticas previas al tratamiento y análisis del líquido cefalorraquídeo.

#### FASE 2. ESTUDIO EXPLORATORIO

En un estudio de fase 2, abierto, con un solo grupo, multicéntrico y exploratorio se evaluó el uso de blinatumomab en 36 pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión completa (RC) hemática o a una RC con una recuperación hemática parcial (RCh; la cual se define como > 50 000/ $\mu$ l de plaquetas, > 7 g/dl de hemoglobina y > 500/ $\mu$ l de recuento absoluto de neutrófilos) en los dos primeros ciclos de tratamiento. Los pacientes con antecedentes o que padezcan una enfermedad del SNC de importancia clínica y leucemia del SNC activa fueron excluidos del estudio.