

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

“ESTUDIO FASE II, MULTICÉNTRICO EN EL QUE SE EVALÚA INDUCCIÓN CON CARFILZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA (KRd), SEGUIDO DE MELFALÁN A ALTAS DOSIS Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES DE SANGRE PERIFÉRICA, CONSOLIDACIÓN CON KRd Y MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES DE EDAD INFERIOR O IGUAL A 70 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO DE ALTO RIESGO DE PROGRESAR A MIELOMA SINTOMÁTICO”

Código del protocolo:	GEM-CESAR (CurE StrAtegy for high Risk smoldering)
Nº EudraCT:	2014-002948-40
Promotor:	Fundación PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología)
Investigadores Coordinadores:	Dr. J.F. San Miguel (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra) y Dra. M ^a Victoria Mateos (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca).

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un ensayo clínico que se está llevando a cabo en el Servicio de Hematología del centro en el que está usted recibiendo asistencia, al cual se le invita a participar.

Este estudio clínico está promovido por la Fundación PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Por favor, tómese su tiempo y lea atentamente la información facilitada en este documento. Pregunte a su médico cualquier duda, y solicítele cualquier aclaración que considere necesaria. El propósito de este documento de Consentimiento Informado es informarle sobre la naturaleza y procedimientos de este estudio, de manera que usted pueda decidir libremente si desea participar en él, e informarle sobre otros aspectos que pueden también interesarle cómo por ejemplo el manejo de la información médica de usted obtenida.

Recuerde que **su participación es completamente voluntaria**, es decir, usted puede decidir participar o no en este estudio. Si decidiese participar, también puede abandonar el estudio en el momento que lo estimara oportuno, sin necesidad de dar ninguna explicación. En definitiva, puede tomar la decisión que prefiera sin ningún temor a ver perjudicadas sus opciones de tratamiento o su relación con su médico.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Un ensayo clínico es un estudio que se realiza para verificar la eficacia, seguridad o nuevas condiciones de uso de un tratamiento (con uno o más fármacos nuevos) o procedimiento que se cree que puede ofrecer un beneficio adicional, en términos de mejoría de la salud de los pacientes, en comparación con los tratamientos existentes y disponibles. Para poder hacer esto es imprescindible la cooperación de pacientes relacionados con la enfermedad de estudio que voluntariamente acceden a participar en dicha investigación.

Como usted ya sabrá por su médico, usted está afectado de mieloma múltiple asintomático, pero existe un cierto riesgo de avanzar hacia mieloma múltiple sintomático. El mieloma múltiple es una enfermedad proliferativa maligna de la médula ósea que afecta a las células plasmáticas (un tipo de células de la serie blanca de la sangre) que son productoras de nuestros anticuerpos (inmunoglobulinas). El mieloma múltiple, cuando se convierte en sintomático afecta a los huesos en los que la médula ósea es activa en el adulto, como los de la columna vertebral, el cráneo, huesos de la cadera, cavidad torácica, etc., causando lesiones, fracturas de dichos huesos, aplastamiento de vértebras, etc.

Actualmente, los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple asintomático no reciben tratamiento hasta que la enfermedad se vuelve sintomática. El riesgo de progresar a enfermedad sintomática no es constante y, en un grupo de pacientes como usted, esto ocurre en un corto período de tiempo y la probabilidad de progresar a mieloma múltiple sintomático es de, al menos, 50% en los dos años siguientes al diagnóstico de la enfermedad. Además, los resultados de un ensayo clínico, publicado recientemente y realizado por el Grupo Español, han demostrado que la administración de tratamiento precoz en pacientes con mieloma múltiple asintomático ejerce un beneficio clínico significativo, en términos de retraso de la progresión a enfermedad sintomática y en la supervivencia global.

Así, el objetivo de este estudio (ensayo clínico) consiste en administrar a pacientes con mieloma múltiple asintomático el mismo tratamiento que recibirían los pacientes con mieloma sintomático en una fase temprana de su enfermedad.

Le proponemos participar en este ensayo clínico con el fin de recibir un nuevo enfoque terapéutico, idéntico al tratamiento que reciben los pacientes con mieloma múltiple sintomático. El objetivo principal de este estudio será evaluar el porcentaje de pacientes con mieloma múltiple asintomático que alcanzan una remisión completa de “alta calidad” tras la administración de esta nueva estrategia terapéutica.

2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Prevedemos conseguir que participen en el estudio 90 pacientes en total procedentes de 20 hospitales de España, entre ellos el suyo, durante un periodo máximo de duración de 3 años.

Tal y como le hemos mencionado anteriormente, si usted decidiera participar en el presente estudio, usted recibirá una nueva estrategia terapéutica que consiste en la administración de tratamiento de inducción, seguido de un tratamiento estándar basado en melfalán a altas dosis y un trasplante de progenitores de

sangre periférica (células madre de la médula ósea), seguido de un “tratamiento de consolidación”, y finalmente, tratamiento de mantenimiento.

El procedimiento de la administración del tratamiento de consolidación con trasplante de progenitores de sangre periférica constituye la norma asistencial estándar en Europa para pacientes con mieloma múltiple menores de 65 años de edad.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

El estudio se desarrollará en las siguientes fases:

PERÍODO DE SELECCIÓN (hasta 30 días antes del inicio del tratamiento): se obtendrá el consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio. Durante esta fase serán evaluados los criterios de selección. Además, se le tomará una muestra de sangre, una muestra de orina de 24 horas y se le realizará un aspirado de médula ósea, una radiografía, una resonancia magnética nuclear (RMN) y una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) para evaluar las características de la enfermedad y definir si presenta mieloma asintomático de alto riesgo de progresar a enfermedad sintomática.

Es muy probable que alguna de estas pruebas ya se le hubiera realizado recientemente, en cuyo caso no sería necesario repetirlas en este periodo del estudio. Asimismo, debe ser consciente de que será necesario practicarle algún aspirado de médula ósea más de lo que sería habitual, ya que, como le hemos explicado anteriormente, los pacientes con mieloma múltiple asintomático, al no recibir ningún tratamiento, no necesitan estar siendo reevaluados con la misma frecuencia para controlar la evolución de su enfermedad.

PERIODO DE TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN, que comprenderá 6 ciclos de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona:

- Carfilzomib es un fármaco del grupo “inhibidor del proteasoma”, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con enfermedad sintomática.

Si bien no está aprobado en Europa, sí lo está en EE.UU. para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple sintomático recidivante o progresivo. Carfilzomib se administrará por vía intravenosa durante 10 minutos, los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

- Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador (actúa sobre el sistema inmunitario), y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple sintomático. Su uso ya está aprobado en Europa para el tratamiento de pacientes con mieloma sintomático recidivante o progresivo. Lenalidomida se administrará por vía oral, y se toma una cápsula diaria de 25 mg desde el día 1 al día 21, período tras el cual habrá una semana de descanso.
- Dexametasona es un corticosteroide (hormona esteroidea que se usa como fármaco antiinflamatorio e inmunosupresor) que se utiliza habitualmente en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple sintomático, dado que ha demostrado tener un efecto sinérgico (el efecto se potencia y es mayor que si se hubiera administrado solo) cuando se administra en combinación

con inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores. Dexametasona puede administrarse por vía oral o intravenosa. Se tomarán 40 mg una vez a la semana, pero también, antes de cada administración de carfilzomib, recibirá 4 mg adicionales para evitar la presencia de efectos secundarios.

Durante el período del tratamiento de inducción tendrá que acudir al hospital los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo para recibir carfilzomib. Se le realizará entonces una exploración física y se le tomarán muestras de sangre así como una muestra de orina de 24 horas el día 1 de cada nuevo ciclo.

Además, los días 8 y 15 de cada ciclo, se extraerá una muestra de sangre adicional (antes de la administración de carfilzomib) para realizar evaluaciones de seguridad. Por otra parte, se realizarán otras evaluaciones, únicamente si se requieren desde un punto de vista clínico, para documentar la respuesta al tratamiento, o si su situación debe reevaluarse por cualquier motivo. Al final del tratamiento de inducción se requerirá realizar un aspirado de médula ósea para analizar en profundidad la calidad de la respuesta alcanzada. En caso de que alcance una remisión completa antes del final del período de inducción, el aspirado de médula ósea podrá realizarse en dicho momento.

Durante el tratamiento de inducción, tras el tercer ciclo, se recogerán células progenitoras de su sangre periférica. Con este fin, se le administrará un factor de crecimiento por vía subcutánea para estimular el paso de las células progenitoras de la médula ósea a la sangre periférica. A este procedimiento lo denominamos "movilización". Dichas células se recogerán mediante un procedimiento de aféresis (extracción selectiva de las células precisas que nos interesan, por medio de una máquina), que puede realizarse en 1, 2 ó 3 días, y se congelarán para posteriormente serle infundidas tras el tratamiento quimioterápico a altas dosis. Es esto en lo que consiste el trasplante de progenitores procedentes de la médula ósea. Aunque sucede en raras ocasiones, si no se obtiene un buen resultado al intentar movilizar y recoger las CPSP, se realizará un segundo procedimiento en el que se utilizarán otros fármacos de tipo movilizantes (son fármacos que estimulan una mayor circulación sanguínea de células progenitoras de la médula ósea).

Una vez finalizado el tratamiento de inducción, recibirá un tratamiento quimioterápico con altas dosis de melfalán, un fármaco alquilante (fármaco que destruye la célula tumoral) que se administrará por vía intravenosa durante uno o dos días, dependiendo de la práctica clínica, tras el cual se le administrarán las células progenitoras de sangre periférica que se le recogieron previamente, tras los primeros 3 ciclos de inducción.

Para que se realice este procedimiento deberá ser hospitalizado durante 3-4 semanas, y se le proporcionará información adicional al respecto en su centro, de acuerdo con los protocolos médicos del mismo.

Aproximadamente, 3 meses después de recibir el tratamiento con altas dosis de melfalán y el trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (procedimiento dirigido a restaurar las células madre que se destruyeron por las dosis elevadas de quimioterapia o de radioterapia a partir de sus propias células madre), se evaluará el estado de su enfermedad para determinar la respuesta que ha alcanzado, y se le realizará un nuevo aspirado de médula ósea.

PERIODO DE TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN. Usted recibirá 2 ciclos de tratamiento, idénticos a los que recibió durante el tratamiento de inducción (carfilzomib, lenalidomida y dexametasona). Durante el período de consolidación, tendrá que acudir al hospital los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo para recibir carfilzomib durante los primeros 2 ciclos de consolidación. Durante la consolidación se le extraerá una muestra adicional de sangre los días 8 y 15 antes de la administración de carfilzomib. A continuación, se evaluará el estado de la enfermedad de nuevo para determinar la respuesta que ha alcanzado.

PERIODO DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. Durante este periodo de tratamiento de mantenimiento, usted recibirá 24 ciclos de mantenimiento con lenalidomida y dexametasona. Tendrá que acudir al hospital una vez al mes hasta completar los 24 ciclos previstos.

Durante el tratamiento de mantenimiento se le extraerán muestras de sangre con una periodicidad mensual. Por otra parte, se realizarán otras evaluaciones únicamente si se requieren, desde un punto de vista clínico, para documentar la respuesta al tratamiento, o siempre que su situación deba reevaluarse por cualquier motivo.

PERIODO DE SEGUIMIENTO (se realizará cada 3 meses). Al final del tratamiento se evaluará la enfermedad para determinar la respuesta final que ha alcanzado, y se le realizará seguimiento periódico cada 3 meses. Durante este tiempo, se le someterá a una exploración física y se le recogerán muestras de sangre y muestras de orina de 24 horas cada 3 meses. Por otra parte, se realizarán otras evaluaciones, únicamente si se requieren desde un punto de vista clínico, para documentar la respuesta al tratamiento, o si siempre que su situación deba reevaluarse por cualquier motivo. Además, una vez al año deberá realizarse un aspirado de médula ósea para evaluar en profundidad la calidad de la respuesta alcanzada.

A lo largo de toda la duración del estudio, se le monitorizará para determinar la aparición de efectos secundarios, otras enfermedades (aparte de la enfermedad que se está evaluando en este estudio), cualquier tratamiento nuevo o cambio en la medicación que estuviera tomando al mismo tiempo que el tratamiento de estudio, así como su grado de cumplimiento en relación con los requisitos del estudio.

Como paciente que participa en un estudio de investigación, debe ser consciente de que usted adquiere ciertos compromisos que debe cumplir, con las molestias que eso pueda suponer, como acudir al centro para las visitas y tratamientos programados, realizar los procedimientos según se le indique, tomar la medicación del estudio según se le prescriba y devolver toda la medicación del estudio que no haya utilizado, al comienzo de cada nuevo ciclo. Por otra parte, tiene la responsabilidad de notificar cualquier cambio que se produzca en su estado físico o mental durante el transcurso del estudio, independientemente de que considere que está o no relacionado con el estudio.

INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y VARONES, SEXUALMENTE ACTIVOS

No existen datos relativos al uso de carfilzomib, lenalidomida, dexametasona y melfalán en mujeres embarazadas. Los riesgos de este tratamiento para el feto o el lactante se desconocen, aunque puede

existir un riesgo para el feto derivado de la exposición al fármaco.

Por tanto, no deberá participar en el estudio si es mujer y está embarazada o en período de lactancia, o si está en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo eficaz (según se describe a continuación); de lo contrario, deberá haber sido esterilizada quirúrgicamente o haber entrado en la menopausia (esto es, tener una edad superior a 50 años y no haber tenido menstruaciones durante más de 1 año, o presentar menopausia quirúrgica, insuficiencia ovárica temprana, un genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina).

En caso de que se quede embarazada durante el estudio o en el transcurso de las 4 semanas posteriores al último tratamiento, deberá notificarlo inmediatamente al médico del estudio, ya que usted y el feto pueden verse expuestos a riesgos desconocidos a día de hoy.

Todas las mujeres en edad fértil deberán realizar una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento. Esta prueba de embarazo deberá repetirse al menos una vez al mes o cada 14 días en el caso de aquellas mujeres que presenten ciclos menstruales irregulares.

Dichas pruebas se realizan para evitar el riesgo de que se produzca un embarazo inesperado mientras se estén tomando este tipo de fármacos con los que aún no contamos con la debida experiencia o de los que incluso sospechamos que podrían ser perjudiciales durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben estar de acuerdo en abstenerse completamente de mantener relaciones heterosexuales o en utilizar 2 métodos anticonceptivos, debiendo iniciarse al menos 4 semanas antes del comienzo del estudio. Deberán continuar cumpliendo dichas condiciones durante el estudio y al menos durante las 4 semanas posteriores a la última dosis de lenalidomida. Los 2 métodos anticonceptivos deben incluir un método muy eficaz (por ejemplo, dispositivo intrauterino, anticoncepción hormonal, ligadura de trompas, pareja que se haya sometido a una vasectomía) y un método eficaz adicional (de barrera), como preservativo, diafragma o capuchón cervical. En caso de que no sea posible, desde un punto de vista médico, que la paciente utilice un método hormonal o un dispositivo intrauterino, es aceptable que utilice 2 métodos de barrera. Las mujeres en edad fértil deben presentar un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero u orina que se realice durante las 24 horas previas al inicio del tratamiento con lenalidomida, y deben estar de acuerdo en realizarse pruebas de embarazo cada 4 semanas mientras estén recibiendo lenalidomida (en el caso de las mujeres con ciclos menstruales regulares) y cada 2 semanas (en el caso de las mujeres con ciclos menstruales irregulares), así como 4 semanas después de la última dosis de lenalidomida. Los varones (incluso aquellos que se hayan sometido a una vasectomía) deben utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo) durante las relaciones sexuales con mujeres que estén en edad fértil, tanto mientras reciban lenalidomida como al menos durante las 4 semanas posteriores a la última dosis de dicho tratamiento.

4. INTERRUPCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

En cualquier momento usted puede optar voluntariamente por dejar de participar en este estudio, pero debe saber también que existen otras razones por las que, independientemente de cuál fuera su voluntad, usted podría ser excluido de seguir participando en el estudio o este podría ser cancelado. Los motivos más destacados son:

- Si su médico del estudio considera que continuar en él no redundaría en beneficio para usted. Esto puede ocurrir porque su enfermedad se vuelva sintomática, experimentara una toxicidad excesiva, o tuviera problemas para cumplir adecuadamente con los procedimientos del estudio.
- En el caso de las mujeres, si usted se quedase embarazada.
- Si las autoridades sanitarias, los comités éticos o el promotor del estudio se vieran obligados a suspender el estudio en cualquier momento por razones administrativas, éticas o legales.
- Si no se cumplieran en algún momento los principios éticos recogidos en la legislación vigente y las normas de buena práctica clínica.
- Para proteger a los sujetos del ensayo, o bien en defensa de la salud pública.

En el momento en que dejara de participar en el estudio, en caso de que usted se retire voluntariamente, por su propia seguridad le rogaríamos únicamente el realizar una última visita de fin de estudio donde se le realizarían análisis de sangre y de orina, así como otras pruebas para determinar el estado de su enfermedad.

En los demás supuestos, posteriormente, debería permitirle a su médico someterle a revisiones en consulta para seguimiento cada 6 meses con el objetivo de seguir vigilando adecuadamente su enfermedad.

5. POSIBLES RIESGOS IMPLICADOS

Es posible que experimente efectos secundarios mientras esté participando en el estudio, pero su médico del estudio vigilará su estado de salud atentamente para detectar cualquier problema que pueda surgir. Algunos de estos riesgos o efectos secundarios del medicamento del estudio podrían ser nuevos y por tanto desconocidos hasta ahora. Por ello, debe informar a su médico o al personal del estudio sobre cualquier cosa que le preocupe o en caso de que aparezca algún efecto secundario durante el estudio, incluso aunque crea que no está relacionado con el medicamento del estudio.

Lenalidomida y carfilzomib, como fármacos experimentales, se han estudiado en voluntarios sanos y en pacientes con cáncer de sangre y de otros órganos, así como en pacientes con otras enfermedades. Al igual que en otros estudios de investigación, pueden existir efectos secundarios o riesgos asociados, algunos de los cuales aún se desconocen. Se realizará un seguimiento exhaustivo de todos los pacientes para detectar cualquier efecto secundario.

➤ **Riesgos asociados con carfilzomib.**

A continuación, se indican los efectos adversos que se han registrado en los estudios que se han realizado:

Trastornos hematológicos y del sistema linfático, principalmente por disminución de los diferentes tipos de células de la sangre [anemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, leucopenia y neutropenia febril]; Trastornos cardíacos [fallo cardíaco, infarto de miocardio, pericarditis, derrame pericárdico, parada cardiorrespiratoria e isquemia de miocardio]; Trastornos oculares [visión borrosa, cataratas]; Trastornos gastrointestinales [náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, perforación gastrointestinal,

dispepsia y dolor dental]; Trastornos generales y condiciones relacionadas con el sitio de administración [fatiga, fiebre, edema periférico, escalofríos, astenia, dolor, fallo multiorgánico y dolor en el lugar de administración]; Trastornos hepato biliares [fallo hepático]; Infecciones [infecciones de las vías respiratorias, neumonía, bronquitis, infecciones del tracto urinario, nasofaringitis, gripe, sepsis (infección generalizada) e infección vírica]; Alteraciones analíticas [aumento de la creatinina sérica, aumento de enzimas hepáticas, aumento del ácido úrico, disminución del aclaramiento de creatinina y aumento de la proteína C reactiva]; Trastornos de metabolismo y nutrición [anorexia, hipocalcemia (se produce cuando el nivel de potasio en la sangre es bajo), hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, deshidratación, disminución del apetito, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia y síndrome de lisis tumoral]; Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo [dolor de espalda, espasmos musculares, artralgia (dolor en las articulaciones), dolor en las extremidades, dolor en el tórax, mialgia (dolor muscular), debilidad muscular y dolor de huesos]; Trastornos del sistema nervioso [dolor de cabeza, mareos, hipoestesia (disminución de la sensibilidad táctil a diferentes estímulos), parestesia (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc.), neuropatía periférica]; Trastornos psiquiátricos [insomnio, ansiedad]; Trastornos renales y urinarios [fallo renal, fallo renal agudo e insuficiencia renal]; Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [disnea (dificultad para respirar), tos, dolor orofaríngeo, epistaxis (sangrado de las fosas nasales), disfonía, edema pulmonar, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis), fallo respiratorio agudo y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (dificultad respiratoria)]; Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo [erupción, prurito (picor), eritema (enrojecimiento), hiperhidrosis (exceso de sudoración)]; o Trastornos vasculares [hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión y trombosis venosa profunda].

➤ **Riesgos asociados con lenalidomida**

Lenalidomida se ha estudiado en voluntarios sanos y en pacientes con cánceres de la sangre u otros órganos o con otras enfermedades. Como cualquier otro tratamiento experimental, lenalidomida puede implicar riesgos o producir efectos secundarios, algunos de ellos no conocidos aún.

A continuación se indican los efectos secundarios más frecuentes o de mayor importancia médica que se han registrado en estudios ya finalizados o aún en marcha y se han considerado relacionados con lenalidomida. En algunos casos, los efectos secundarios pueden ser graves o duraderos; también es posible que no desaparezcan nunca o que causen la muerte. No se trata de una lista exhaustiva, pero el médico del estudio resolverá todas las dudas que usted tenga y le proporcionará más información.

Muy frecuentes (probabilidad de aparición mayor del 10%):

Baja concentración de glóbulos blancos, un tipo de células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (con o sin fiebre) [leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, granulocitopenia, linfopenia]; anemia; disminución del número de células que ayudan a que la sangre coagule [trombocitopenia]; visión borrosa; diarrea; dolor [dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, dolor de muelas]; estreñimiento; indigestión [dispepsia]; náuseas; vómitos; sensación de debilidad y malestar [astenia]; cansancio [fatiga]; hinchazón [edema, edema periférico]; fiebre [pirexia]; escalofríos; neumonía u otras infecciones [neumonía, bronquitis, rinofaringitis, infección urinaria, erisipela, gastroenteritis, herpes simple,

herpes zóster, gripe, infección de las vías respiratorias bajas, sinusitis, sepsis, bacteriemia]; inflamación de garganta [nasofaringitis, faringitis]; nariz congestionada [rinitis]; pérdida de peso; disminución del apetito; nivel alto de azúcar en la sangre [hiperglucemia]; desequilibrio químico en la sangre [hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiponatremia]; alteraciones en las pruebas analíticas del hígado [pruebas de función hepática anormales, alanina aminotransferasa elevada, gamma glutamiltransferasa elevada]; dolor de los músculos, articulaciones y dolor en el pecho, no del corazón [dolor en una extremidad, artralgia, lumbalgia, dolor óseo, espasmos musculares, dolor osteomuscular, calambre muscular, dolor torácico y mialgia]; mareos; alteración del sentido del gusto [disgeusia]; dolor de cabeza; nube en la pupila [cataratas]; alteración del sentido del tacto [hipoestesia]; dolor y disminución de la sensibilidad en los nervios [neuropatía, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica]; temblores; tos; dificultad para respirar [disnea]; sangrado de la nariz [epistaxis]; coágulo de sangre en extremidades inferiores, pulmones, corazón, cerebro y otros órganos [embolia pulmonar, trombosis venosa profunda]; piel seca; picores [prurito]; reacción alérgica [exantema, hipersensibilidad (en la categoría de efectos infrecuentes)]; sensación de tristeza [depresión]; dificultad para conciliar el sueño [insomnio].

Frecuentes (probabilidad de aparición del 1% al 10%):

Número anormalmente bajo de células sanguíneas [pancitopenia]; destrucción de glóbulos rojos, un tipo de células de la sangre [anemia hemolítica]; ataque al corazón [infarto agudo de miocardio]; alteración de los latidos del corazón [fibrilación auricular, taquicardia]; el corazón deja de latir [insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva]; disminución del oxígeno que llega al tejido del corazón [isquemia miocárdica]; sensación de boca seca; enlentecimiento o bloqueo del flujo de la bilis desde el hígado [colestasis]; gota; caídas; moratón [contusión]; menor nivel de consciencia con sopor, desgana y apatía [aletargamiento]; aumento de las proteínas en el hígado, lo que indica inflamación en el cuerpo [elevación de la proteína C-reactiva]; pérdida de líquidos [deshidratación]; diabetes [diabetes mellitus]; nivel elevado de ácido úrico en la sangre [hiperuricemia]; acúmulo de hierro en el cuerpo [sobrecarga de hierro]; debilidad de los músculos; cáncer [leucemia mielógena aguda, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide]; ictus [accidente cerebrovascular]; hormigueo en la piel [parestias]; desmayo [síncope]; vértigo (problema del oído interno que causa la sensación de que todo da vueltas); cambios de humor [alteración del estado de ánimo]; fallo de los riñones [insuficiencia renal]; problemas respiratorios [dificultad respiratoria]; sudoración excesiva [hiperhidrosis]; sudores nocturnos; enrojecimiento de la piel [eritema]; acumulación de sangre en la piel [hematoma]; hinchazón de los vasos sanguíneos [vasculitis]; tensión arterial alta o baja [hipertensión, hipotensión]; la sangre no llega a las extremidades [isquemia periférica]; coágulo de sangre en una vena [trombosis]; aumento rápido del tamaño del tumor [brote tumoral]; muerte rápida de las células cancerosas y acumulación de sus contenidos, lo cual produce un desequilibrio químico en el cuerpo que puede causar daños en los riñones [síndrome de lisis tumoral (SLT)]; cáncer de la sangre que provoca una reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas porque no se desarrollan con normalidad [síndrome mielodisplásico].

Además, se han comunicado los siguientes riesgos tras la comercialización de lenalidomida, y Celgene los considera relacionados con el medicamento:

- Inflamación de los pulmones [neumonitis]
- Actividad excesiva y disminuida de la glándula tiroides [hipertiroidismo e hipotiroidismo, respectivamente]
- Trastornos alérgicos graves, como:
 - Hinchazón bajo la piel [angioedema]
 - Reacciones alérgicas graves de piel, que pueden afectar a la mucosa que recubre la nariz, la boca, el estómago o los intestinos, o erupción con desprendimiento de la capa superior de la piel [síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, respectivamente]
- Síndrome de lisis tumoral (SLT)
- Enfermedad aguda injerto contra huésped: después de un trasplante de médula ósea las nuevas células atacan al organismo, lo que puede dar lugar a dolor o calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, ictericia (piel amarillenta) o erupción en la piel.

Nuevos cánceres

En ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se ha observado una frecuencia más alta de aparición de nuevos cánceres en pacientes tratados con lenalidomida que en los pacientes del otro grupo (no tratados con lenalidomida). Estos nuevos cánceres, incluyendo leucemia aguda (cáncer de la sangre), cánceres linfáticos, y tumores sólidos se observaron en pacientes tratados con lenalidomida más melfalán o inmediatamente después de una dosis elevada de melfalán y trasplante de células madre. También se ha observado un aumento de los cánceres de la sangre y linfáticos en ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron lenalidomida después de un trasplante de células madre. Se ha comunicado un mayor número de cánceres de la piel y tumores sólidos cuando lenalidomida se administra conjuntamente con dexametasona. Los pacientes deben informar a sus médicos de su historial clínico y de sus posibles preocupaciones con respecto a este mayor riesgo de desarrollar otros cánceres. Su médico le controlará para detectar cualquier posible nuevo cáncer que pueda aparecer durante el tratamiento.

Otros riesgos

En caso de que un médico distinto del médico del estudio le recete un medicamento para otra enfermedad o si usted está tomando algún medicamento de venta sin receta o vitaminas, debe informar al personal del estudio. Esto es importante porque la interacción de algunos medicamentos puede dar lugar a efectos secundarios graves.

Por favor, informe al médico del estudio de todas las enfermedades y alergias que tiene actualmente o que ha tenido en el pasado, y de todos los medicamentos que esté tomando, incluidos los de venta sin receta, las vitaminas, los productos de herbolario y los medicamentos o tratamientos homeopáticos o de medicina alternativa. Es importante que lo haga porque una posible interacción con algunos medicamentos, vitaminas u otros productos puede causar graves efectos secundarios y/o que no se conocen todavía.

Se ha observado que, en algunos pacientes, lenalidomida aumenta los niveles de digoxina en la sangre. Si usted está tomando este medicamento, comuníquese a su médico.

Es posible que su enfermedad no mejore o incluso empeore durante su participación en el estudio. Si desea más información sobre los riesgos y los efectos secundarios, pregunte al médico del estudio.

Riesgos asociados al embarazo

Lenalidomida está relacionada con talidomida, un medicamento que produce graves malformaciones de nacimiento que pueden causar la muerte. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, puede producir malformaciones de nacimiento o la muerte del feto. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con lenalidomida. Como se le ha explicado, se desconoce el riesgo de malformaciones congénitas (de nacimiento). Si usted es mujer, debe comprometerse a no quedarse embarazada durante el tratamiento con lenalidomida.

Los pacientes que toman lenalidomida y dexametasona tienen una mayor probabilidad de presentar coágulos sanguíneos. Por ello, se recomienda que las pacientes no tomen píldoras anticonceptivas ni tratamiento de sustitución hormonal antes de comentarlo con el médico y valorar los riesgos y beneficios de estas decisiones.

Antes de firmar este formulario de consentimiento, usted debe conocer la información importante acerca de las precauciones para evitar los riesgos del embarazo durante este estudio. Cualquier mujer con posibilidad de quedarse embarazada debe utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces (p. ej., píldoras anticonceptivas y preservativos) desde 28 días antes de empezar el tratamiento del estudio, durante todo el tratamiento, si se produce una interrupción de la administración y hasta 28 días después de la finalización del tratamiento del estudio con lenalidomida.

Lenalidomida permanece en el semen de hombres sanos, en muy bajas concentraciones, hasta tres días después de la interrupción del tratamiento. En los pacientes que tengan problemas para eliminar el medicamento, como los que tienen problemas de riñón, lenalidomida puede permanecer más de tres días. Como medida de seguridad, todos los pacientes varones deben utilizar preservativos en sus relaciones sexuales durante el tratamiento con lenalidomida, cuando este se interrumpa temporalmente y hasta 28 días después de su finalización definitiva, si su pareja está embarazada o tiene posibilidad de quedarse embarazada.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, el médico del estudio le comentará todos los requisitos sobre las precauciones para evitar el embarazo que aparecen en la hoja de información de lenalidomida que le han entregado y que usted debe comprometerse a seguir.

➤ **Riesgos asociados con dexametasona.** Pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales [náuseas, vómitos, anorexia (menor apetito), mayor apetito, aumento de peso, exacerbación de úlceras gástricas (aparición de heridas en el estómago)]; Dermatológicos [sarpullido (erupción leve y pasajera de la piel), atrofia cutánea, crecimiento de vello facial, acné, enrojecimiento de la cara]; Genitourinarios [menstruación irregular, amenorrea (desaparición de la menstruación)]; Neurológicos [insomnio, euforia, psicosis, dolor de cabeza, vértigo, depresión, convulsiones, dolor muscular]; Cardiovasculares [aparición de edema (retención de fluidos), hipertensión (aumento de la tensión arterial), tromboflebitis (inflamación de los vasos sanguíneos)]; Oculares: cataratas (pérdida de la transparencia del ojo), mayor presión intraocular, exoftalmos (proyección o salida hacia afuera del globo ocular); Metabólicos [hiperglucemia (mayor cantidad de azúcar en sangre), deterioro de la diabetes mellitus, alteración de los

niveles sanguíneos de iones]; Hematológicos [leucocitosis (mayor número de los glóbulos blancos en la sangre)]; Otros [osteoporosis (disminución de la masa ósea), mayor predisposición a experimentar infecciones, pérdida muscular, cicatrización más lenta de las heridas, inhibición de las reacciones frente a las pruebas cutáneas].

- **Riesgos asociados con melfalán.** Pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático [depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia]; Trastornos del sistema inmunológico [reacciones alérgicas, como urticaria, edema, erupciones cutáneas y anafilaxia (reacción alérgica muy severa), tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente, casos de paro cardíaco en asociación con estos eventos]; Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [neumonía intersticial y fibrosis pulmonar]; Trastornos gastrointestinales [náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis a altas dosis]; Trastornos hepato biliares [t alteración del test de función hepática, hepatitis e ictericia (coloración amarillenta de la piel y mucosas). También, enfermedad veno-oclusiva tras tratamiento con altas dosis]; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [alopecia, erupciones maculopapulares y prurito]; Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [(Inyección, tras perfusión en extremidad aislada) [atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia (dolor muscular), niveles de creatina quinasa sanguínea aumentada (enzima que aumenta tras el deterioro muscular). Frecuentes (probabilidad de aparición $\geq 1/100$ y $< 1/10$): síndrome compartimental (afección común en deportistas que implica un aumento de la presión en un compartimento muscular), necrosis muscular y rabiomiolisis (destrucción de fibras musculares)]; Trastornos renales y urinarios [en pacientes con daño renal, se ha observado elevación significativa temporal de la urea en sangre en los estadios tempranos]; Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración [sensación de acaloramiento y/u hormigueo].

6. EFECTOS BENEFICIOSOS DEL TRATAMIENTO

Este estudio se está llevando a cabo para determinar si el tratamiento experimental propuesto puede proporcionar beneficios reales para pacientes que, como usted, presentan mieloma múltiple asintomático de alto riesgo de progresar a mieloma múltiple sintomático.

Por lo tanto, usted podría beneficiarse del efecto de estos fármacos, pero por otro lado no hay ninguna garantía de que eso suceda en su caso concreto. Si consiente participar en este estudio, ello nos resultará de ayuda para verificar si se produce el beneficio médico esperado, en términos de control de la enfermedad de pacientes como usted en un futuro.

7. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Actualmente, los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple asintomático no reciben tratamiento hasta que la enfermedad se vuelve sintomática, ninguno de los fármacos activos para el tratamiento del mieloma tiene indicación aprobada en el mieloma quiescente. Cuando ocurre la progresión a mieloma sintomático, el tratamiento a administrar es de características similares al que se le propone en este estudio, incluyendo una combinación de fármacos de inducción seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA Y PÓLIZA DE SEGURO

Debe saber que no recibirá ninguna compensación económica por participar en el estudio, pero tampoco tendrá ningún gasto adicional a causa del estudio, ya que ni la administración de la medicación en estudio, ni las visitas ni las pruebas tienen ningún coste asociado. La Fundación PETHEMA, promotor del estudio, cuenta con el apoyo de las empresas farmacéuticas Celgene Corporation y Onyx, que proporcionarán los fármacos del estudio lenalidomida y carfilzomib, respectivamente, de forma completamente gratuita.

No obstante, usted debe saber que el promotor del estudio ha contratado una póliza de seguro de responsabilidad civil que se ajusta a las especificaciones del Real Decreto 223/2004 con la compañía HDI HANNOVER International (España), Seguros y Reaseguros, S.A, con domicilio en Madrid, C/ Luchana, 23, 6ª, y número de póliza 130/001/009600, que cubre los eventuales daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en los pacientes que participen, de conformidad con lo previsto en la legislación vigente.

Usted debe saber que, si finalmente decide participar en este estudio, el equipo investigador recibirá una compensación económica por el trabajo adicional que supone la recogida de datos de su seguimiento y control según lo establecido en el protocolo, así como por otras responsabilidades que deben asumir los investigadores y coordinadores del estudio.

9. CONFIDENCIALIDAD Y LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de ningún paciente participante en el ensayo clínico.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, es decir, que serán tratados de forma codificada, lo que significa que la información que se obtenga no se podrá asociar a la persona identificada o identificable.

Los datos que se recojan durante este estudio de investigación se proporcionarán al promotor del estudio, al personal que realice la monitorización del estudio y a las Agencias Sanitarias Europeas, cuando así lo soliciten. Estos datos también podrían proporcionarse a otros organismos gubernamentales de otros países en los que se esté considerando la aprobación y registro de los fármacos que se están evaluando en este estudio. La información se recogerá de tal forma que se garantice que no se le identifique.

Además del médico y su equipo, tendrán acceso a sus datos, el promotor o sus agentes autorizados, las autoridades sanitarias y los comités éticos de investigación clínica de los centros participantes cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del ensayo clínico, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Toda la información recogida se tratará de acuerdo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Además, dicha legislación establece que usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. El investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos

y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones científicas o publicarse en revistas médicas, aunque en ningún momento se divulgará la identidad de los pacientes. Los datos recogidos durante este estudio podrían utilizarse para respaldar el desarrollo, registro o comercialización de lenalidomida y carfilzomib. Celgene Corporation u Onyx, las compañías farmacéuticas que suministran los fármacos del estudio, así como el promotor, controlarán todos los datos recogidos, y cumplirán todas las leyes aplicables en relación con la protección de datos personales

10. INFORMACIÓN ADICIONAL Y DATOS DE CONTACTO

En cualquier momento puede solicitar asesoramiento sobre el estudio. El médico y el personal del estudio le proporcionarán sus datos de contacto, de tal forma que pueda resolver cualquier cuestión o preocupación que pueda tener sobre el estudio. Se le informará de cualquier nuevo descubrimiento significativo que se produzca durante el estudio y que pudiera afectar su participación en el mismo, según se ha mencionado anteriormente.

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

INFORMACIÓN ADJUNTA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO, EN RELACIÓN CON LA AUTORIZACIÓN PARA OBTENER Y CONGELAR MUESTRAS PARA SU INCLUSIÓN EN UN BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS GENÉTICOS RELACIONADOS

Antes del inicio del estudio, su médico le comentará la necesidad de obtener ciertas muestras de las células que provocan su enfermedad, con fines diagnósticos. Estas muestras se obtendrán por medio de las mismas extracciones de sangre y aspirados de médula ósea que está previsto realizar durante el estudio, si bien, en caso de que se detectara un nuevo cáncer se realizaría una extracción adicional de muestras biológicas.

Las muestras del paciente para el estudio genético, así como otras muestras biológicas no permanecen en custodia por el promotor indefinidamente (Fundación PETHEMA). Su uso estará limitado principalmente al seguimiento de la enfermedad mínima residual (diagnóstico del riesgo de recaer de la enfermedad) de los pacientes del estudio y serán conservadas para dicha finalidad, en tanto en cuanto no se revoque el consentimiento por usted otorgado y en tanto en cuanto no sean anonimizadas.

Tanto sus muestras biológicas (médula ósea y sangre) como sus datos personales serán identificados de forma codificada (código numérico), respetando en todo momento su anonimato y la confidencialidad, de acuerdo a la legislación y normativa en vigor. Además, únicamente tendrán acceso a sus datos (codificados) los investigadores y sus colaboradores, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de los mismos.

Las muestras codificadas serán congeladas en nitrógeno líquido, durante un período mínimo de 5 años, en los siguientes biobancos:

- Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, cuyo responsable de la dirección científica es María del Carmen García Macías.
- Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de Navarra, cuyo responsable de la dirección científica es María Antonia Fortuño Cebamanos.
- Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, cuyo responsable de la dirección científica es José Luis Rodríguez Peralto.

Las personas responsables de la custodia de las muestras garantizarán que la identidad del paciente no sea accesible a los investigadores que manejen y analicen dichas muestras. Se conservará en todo momento su anonimato, tal y como se ha indicado anteriormente.

De cualquier modo, ha de saber que, siempre que lo deseara, usted podría exigir que las muestras que donó sean destruidas o irreversiblemente desvinculadas de su identidad, sin tener que especificar la causa que le mueve a ello, pues es su derecho, reconocido por la ley. En caso de optar por ello, deberá comunicarlo al médico responsable del ensayo.

Bajo ningún concepto y en ningún momento, las muestras serán motivo de lucro directo, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

Es decir, la donación de las muestras de sangre y médula tiene, por disposición legal, carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en un futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica.

Sin embargo, aunque es posible que de las investigaciones no se derive ningún beneficio directo para usted, el conocimiento que se obtenga como resultado de este estudio puede resultar de utilidad para el progreso de la ciencia médica y, por lo tanto, ser útil a otras personas. Si con posterioridad a haber dado el consentimiento para la obtención y almacenamiento de las muestras, usted quisiera retirar su consentimiento, podría hacerlo libremente en cualquier momento sin tener que especificar el motivo.

También debe saber que aún podrá participar en el estudio aunque decidiera no autorizar a que sus muestras se utilicen para este fin. Las muestras biológicas serán almacenadas, custodiadas y tratadas de acuerdo a la Ley 14/2007 de investigación biomédica, en la que se regula la utilización de muestras biológicas con tales fines. Los datos obtenidos a partir del estudio genético serán públicos y el grupo de investigadores, los organismos reguladores y las pertinentes autoridades sanitarias podrán consultarlos, manteniendo en todo momento el anonimato del paciente. En cualquier momento, si usted lo desea, podrá solicitar que se le comuniquen los resultados del estudio, en cuyo caso debe estar dispuesto al posible inconveniente de que tengamos que contactar con usted en el futuro para cumplir con dicha finalidad informativa o solicitarle información adicional. Tal y como establece la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de sus datos, considerados como personales, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Uno de los estudios interesantes que se realizarán con sus células será determinar la presencia de alteraciones cromosómicas (anomalías en los cromosomas) en las células de la enfermedad. También será posible realizar un estudio de la enfermedad mínima residual. Este último estudio proporcionará una oportunidad para determinar el grado de disminución de la progresión de la enfermedad y la existencia o no de un riesgo de recaída. En el estudio genético se seleccionarán todos los marcadores que podrían aportar datos pronósticos relevantes sobre la enfermedad o el tratamiento del estudio. Debe ser consciente de que la necesidad científica de estudiar marcadores específicos puede surgir durante el transcurso del estudio o incluso después de este. En cualquier caso, dichos estudios siempre estarán exclusivamente relacionados con la enfermedad que padece y/o el tratamiento que ha recibido.

A fin de poder realizar estos estudios genéticos más sofisticados, así como utilizar sus muestras biológicas libremente, precisamos que declare que no tiene ninguna objeción a ello y, por lo tanto, que nos proporcione su consentimiento por escrito para que se realicen estos estudios especiales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Título del protocolo: “Estudio fase II multicéntrico de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) como inducción, seguido de melfalán a altas dosis y trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica, consolidación con KRd y mantenimiento con lenalidomida y dexametasona en pacientes de edad inferior o igual a 70 años con Mieloma Múltiple asintomático de alto riesgo de progresión a Mieloma sintomático”. **Código del protocolo:** GEM-CESAR (CurE StrAtegy for high Risk smoldering) **EudraCT:** 2014-002948-40. **Promotor:** Fundación PETHEMA.

Yo, (nombre y apellidos del paciente), _____
he recibido la información contenida en la hoja de información al paciente del estudio arriba mencionado, de versión: 5, de 15 de junio de 2016, y confirmo que:

- Se me ha informado ampliamente.
- He leído y recibido la hoja de información sobre el estudio y copia de este documento firmado y fechado por el doctor.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con el doctor _____
(nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - ✓ Cuando quiera.
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones.
 - ✓ Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Nombre y apellidos del paciente: _____

Firma del paciente:

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador:

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

OBTENCIÓN, UTILIZACIÓN Y MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

Yo, (nombre y apellidos del paciente), _____

he sido informado por el Dr. _____ sobre:

- El procedimiento de obtención, el manejo y almacenamiento de las muestras.
- Los posibles efectos secundarios del procedimiento de obtención.
- El manejo de mis datos personales.
- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales, cumpliendo en todo momento con todos los requisitos que exige la ley.

Tras haber recibido toda la información oportuna, he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas y he comprendido que:

- Mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada (con un código numérico) a los investigadores que trabajen con ellas, respetando en todo momento mi anonimato.
- La cantidad sobrante de las muestras obtenidas podría ser almacenadas en un biobanco o bien mantenerse conservada en el centro para su utilización posterior con fines de investigación biomédica de acuerdo a la legislación vigente.
- En cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y su destrucción, así como de las muestras almacenadas o la disociación irreversible de las mismas con mi identidad, dirigiéndome al investigador principal de mi centro.

Comprendo que recibiré una copia de este documento cuando esté firmado.

Otorgo libremente mi consentimiento para la obtención, manejo, almacenamiento y uso de las muestras descritas:

Nombre y apellidos del paciente: _____

Firma del paciente: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

Otorgo libremente mi consentimiento para que las muestras almacenadas (Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, Clínica Universidad de Navarra o Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre) puedan ser utilizadas para otros fines de investigación biomédica:

Nombre y apellidos del paciente: _____

Firma del paciente: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL DEL PACIENTE ANTE TESTIGOS

Título del protocolo: “Estudio fase II multicéntrico de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) como inducción, seguido de melfalán a altas dosis y trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica, consolidación con KRd y mantenimiento con lenalidomida y dexametasona en pacientes de edad inferior o igual a 70 años con Mieloma Múltiple asintomático de alto riesgo de progresión a Mieloma sintomático”. **Código del protocolo:** GEM-CESAR (CurE StrAtegy for high Risk smoldering). **Nº EudraCT:** 2014-002948-40. **Promotor:** Fundación PETHEMA.

Yo (nombre y apellidos del testigo), _____

declaro bajo mi responsabilidad que: _____

(nombre del participante en el ensayo)

ha recibido la información contenida en la hoja de información al paciente del estudio arriba mencionado, de versión: 5, de 15 de junio de 2016, y confirmo que:

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha leído y recibido la hoja de información sobre el estudio y copia de este documento firmado y fechado por el doctor.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por el doctor _____
(nombre del investigador)
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 - ✓ Cuando quiera.
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones.
 - ✓ Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

El/ella consiente libremente participar en el ensayo clínico y autoriza el uso de toda la información relacionada con el ensayo para los fines establecidos en el estudio.

Nombre y apellidos del testigo: _____

Firma del testigo:

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador:

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

OBTENCIÓN, UTILIZACIÓN Y MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

Yo, (nombre y apellidos del testigo imparcial), _____
declaro bajo mi responsabilidad que (nombre y apellidos del paciente) _____
ha sido informado por el Dr. _____ sobre:

- El procedimiento de obtención, el manejo y almacenamiento de las muestras.
- Los posibles efectos secundarios del procedimiento de obtención.
- El manejo de sus datos personales.
- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales, cumpliendo en todo momento con todos los requisitos que exige la ley.

Tras haber recibido toda la información oportuna, ha podido formular todas las preguntas que he creído oportunas y he comprendido que:

- Sus muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada (con un código numérico) a los investigadores que trabajen con ellas, respetando en todo momento mi anonimato.
- La cantidad sobrante de las muestras obtenidas podría ser almacenadas en un biobanco o bien mantenerse conservada en el centro para su utilización posterior con fines de investigación biomédica de acuerdo a la legislación vigente.
- En cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y su destrucción, así como de las muestras almacenadas o la disociación irreversible de las mismas con mi identidad, dirigiéndome al investigador principal de mi centro.

Comprende que recibirá una copia de este documento cuando esté firmado.

Otorga libremente su consentimiento para la obtención, manejo, almacenamiento y uso de las muestras descritas:

Nombre y apellidos del testigo imparcial: _____

Firma del testigo imparcial: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

Otorga libremente su consentimiento para que las muestras almacenadas (Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, Clínica Universidad de Navarra o Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre) puedan ser utilizadas para otros fines de investigación biomédica:

Nombre y apellidos del testigo imparcial: _____

Firma del testigo imparcial: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del protocolo: "Estudio fase II multicéntrico de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) como inducción, seguido de melfalán a altas dosis y trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica, consolidación con KRd y mantenimiento con lenalidomida y dexametasona en pacientes de edad inferior o igual a 70 años con Mieloma Múltiple asintomático de alto riesgo de progresión a Mieloma sintomático". **Código del protocolo:** GEM-CESAR (CurE StrAtegy for high Risk smoldering). **Nº EudraCT:** 2014-002948-40. **Promotor:** Fundación PETHEMA.

Yo, _____ como

(nombre y apellidos del representante legal)

_____ de _____

(relación con el paciente)

(nombre del participante)

he recibido la información contenida en la hoja de información al paciente del estudio arriba mencionado, de versión: 5, de 15 de junio de 2016, y confirmo que:

- He tenido el tiempo suficiente para hacer preguntas sobre el estudio.
- He leído y recibido la hoja de información sobre el estudio y copia de este documento firmado por el doctor.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He sido informado por el doctor _____
(nombre y apellidos del investigador)
- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - ✓ Cuando quiera.
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones.
 - ✓ Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia, se ha dado a mi representado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento, está de acuerdo en participar y consiento que _____ participe en el estudio.

(nombre del participante)

Nombre y apellidos del representante: _____

Firma del representante: _____

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador: _____

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

OBTENCIÓN, UTILIZACIÓN Y MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

Yo, (nombre y apellidos del representante legal), _____
en calidad de representante legal de (nombre y apellidos del paciente) _____

he sido informado por el Dr. _____ sobre:

- El procedimiento de obtención, el manejo y almacenamiento de las muestras.
- Los posibles efectos secundarios del procedimiento de obtención.
- El manejo de sus datos personales.
- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales, cumpliendo en todo momento con todos los requisitos que exige la ley.

Tras haber recibido toda la información oportuna, he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas y he comprendido que:

- Sus muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada (con un código numérico) a los investigadores que trabajen con ellas, respetando en todo momento mi anonimato.
- La cantidad sobrante de las muestras obtenidas podría ser almacenadas en un biobanco o bien mantenerse conservada en el centro para su utilización posterior con fines de investigación biomédica de acuerdo a la legislación vigente.
- En cualquier momento puede revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de sus datos personales y su destrucción, así como de las muestras almacenadas o la disociación irreversible de las mismas con mi identidad, dirigiéndome al investigador principal de mi centro.

Comprendo que recibiré una copia de este documento cuando esté firmado.

Otorgo libremente mi consentimiento para la obtención, manejo, almacenamiento y uso de las muestras descritas:

Nombre y apellidos del representante legal: _____

Firma del representante legal: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

Otorgo libremente mi consentimiento para que las muestras almacenadas (Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, Clínica Universidad de Navarra o Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre) puedan ser utilizadas para otros fines de investigación biomédica:

Nombre y apellidos del representante legal: _____

Firma del representante legal: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____

He comentado este estudio de investigación clínica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. He informado al participante de la naturaleza del estudio y de los posibles beneficios y riesgos derivados del mismo, y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información sobre el estudio y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma del investigador: _____ Fecha (día/mes/año): ____/____/____