

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguido de altas dosis de quimioterapia con melfalán-200 versus busulfán-melfalán y consolidación con VRD para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico menores de 65 años

Código de protocolo: GEM2012MENOS65

Coordinadores: Dr. J. Bladé, Dra. L Rosiñol
Hospital Clínic de Barcelona
Dr. JJ. Lahuerta
Hospital 12 de Octubre, Madrid
Dr. JF. San Miguel,
Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA), Pamplona
Dra. MV. Mateos
Hospital Universitario de Salamanca
Dr. J. de la Rubia
Hospital La Fe de Valencia

Promotor: FUNDACIÓN PETHEMA

INTRODUCCIÓN

Le proponemos su participación en un ensayo clínico. Para que usted pueda decidir si desea o no participar en dicho estudio, deberá comprender sus riesgos y beneficios potenciales así como las posibles alternativas. Para ello le entregamos este documento que, junto a las aclaraciones que le hará su médico, va a intentar prestarle toda la información esencial al respecto. La ley exige que usted sea debidamente informado de lo necesario para poder tomar su decisión en libertad, así como que comprenda que toda la información médica obtenida a raíz de su posible participación en este estudio será aprovechada para beneficio de presentes y futuros enfermos, gracias a que con el estudio nos será posible obtener conclusiones científicas con las que se podría incrementar y mejorar el conocimiento médico de su enfermedad así como del tratamiento empleado.

Ante todo, debe saber que su participación es voluntaria. En caso de aceptar participar en el estudio será necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando este documento, del cual se le entregará una copia y sobre el cual podrá realizar en cualquier momento todas las preguntas que requiera o estime convenientes a los médicos responsables del estudio.

Si decide participar, deberá acudir al centro en las fechas fijadas por su médico del estudio. En caso de no poder acudir a alguna de las visitas, deberá ponerse en contacto con su médico del estudio, y éste mismo le proporcionará una nueva fecha de la visita.

Así mismo, debe saber que en cualquier momento puede retirarse del ensayo, sin dar ninguna explicación y sin que por ello se vea afectado en su cuidado médico y que cualquier información relevante que pudiera condicionar su decisión de participar en el estudio le será puntualmente transmitida a lo largo del ensayo. Además debe saber que, por el hecho de participar en este estudio, no le será abonado ningún gasto derivado de la realización de las visitas al centro.

Este ensayo clínico se va a realizar en diferentes centros públicos. Si está interesado puede preguntar a su médico (investigador del estudio) para que le informe de cuáles son.

INFORMACIÓN DETALLADA DEL ESTUDIO

En este ensayo su médico va a disponer de un régimen de tratamiento que incluye 6 ciclos de tratamiento de inducción con bortezomib (Velcade®), lenalidomida (Revlimid®) y dexametasona (VRD). La combinación de estos tres fármacos puede ser la más efectiva en disminuir su enfermedad antes del autotrasplante (TASP). Una buena respuesta al tratamiento de inducción es muy importante para predecir el efecto beneficioso del autotrasplante. Después del tercer ciclo de tratamiento con VRD se obtendrán células madre a partir de su propia sangre (en un proceso de autodonación) que se congelarán para serle infundidas posteriormente.

Cuando haya finalizado los 6 ciclos de VRD, se procederá al autotrasplante siempre y cuando se halle en respuesta de su enfermedad. El autotrasplante consiste en la administración de dosis altas de quimioterapia para eliminar las células del mieloma seguida de la infusión de sus células madre previamente congeladas. Las dosis elevadas de quimioterapia consistirán en una de las dos siguientes opciones posibles:

1. Grupo A: dosis elevadas de melfalán-200 intravenoso (considerado el tratamiento ya establecido).
2. Grupo B: dosis de melfalán de 140 mg/m² junto a busulfán (Busilvex®) intravenoso. En un estudio no aleatorio del Grupo Español de Mieloma, esta combinación se mostró superior al melfalán a dosis de 200 mg/m² en términos de supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, se requiere una comparación del tipo que se propone en este estudio para demostrar si la combinación de melfalán-140 y busulfán (Busilvex®) es o no en realidad superior al tratamiento con melfalán-200.

Finalmente, a los 3 meses de efectuado el autotrasplante se le administrarán 2 ciclos de VRD al objeto de disminuir aún más la enfermedad.

Más adelante, en el texto, le explicamos con más detalle en qué consisten estos tratamientos cuyos fármacos han sido ya empleados y evaluados en su eficacia y seguridad en un considerable número de pacientes con mieloma múltiple. El mecanismo de acción fundamental de todos ellos consiste en interferir en uno o varios procesos biológicos esenciales para las células de la enfermedad impidiéndoles así multiplicarse y favoreciendo con ello su eliminación del organismo.

1. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo general consiste en disminuir al máximo y eliminar si es posible la cantidad de células de mieloma que existen en su organismo mediante un tratamiento completo que incluye: inducción con VRD, autotrasplante y consolidación con VRD.

El objetivo concreto principal es investigar si el autotrasplante con la asociación de melfalán-140 y busulfán (Busilvex®) intravenoso es superior al tratamiento establecido o estándar con melfalán-200 en términos de supervivencia libre de enfermedad. Los objetivos concretos secundarios son alcanzar el mayor número de respuestas de la mejor calidad (estudio de lo que se llama enfermedad mínima residual) tras cada una de las fases del tratamiento, prolongación de la supervivencia global, así como los posibles efectos tóxicos de los fármacos administrados.

2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio pueden participar sólo pacientes menores de 65 años de edad con mieloma múltiple no tratados previamente y que no tengan contraindicaciones para un posible

autotrasplante. Participarán 460 pacientes en total.

Tanto Bortezomib (Velcade®) como Lenalidomida (Revlimid®), fármacos experimentales de este estudio, usados en combinación con Dexametasona, se han mostrado eficaces en los pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico en estudios en que ambos esquemas han sido utilizados por separado. Nuestro objetivo es alcanzar una notable eficacia al administrarlos combinados sin aumento de la toxicidad. Como se detalla a continuación, después del tratamiento de inducción con 6 ciclos de VRD se efectuará el autotrasplante seguido de 2 ciclos de consolidación con VRD. Los regímenes de acondicionamiento del autotrasplante serán melfalán-200 o melfalán 140/ busulfán (Busilvex®), la elección entre uno u otro esquema de tratamiento se realizará al azar; comparar la eficacia de estos tratamientos es uno de los objetivos más importantes de este ensayo clínico y esta asignación aleatoria (al azar) es una exigencia metodológica básica en el marco de una investigación científica.

A lo largo del estudio se realizarán análisis de laboratorio y evaluaciones de la enfermedad, para verificar en qué forma va tolerando usted los fármacos y estimar cómo están actuando. Además, parte de las muestras se enviarán a laboratorios centralizados (las muestras se van a analizar de forma centralizada en uno de los cuatro siguientes hospitales: Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital Doce de Octubre, Hospital la Fe de Valencia y en el Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA) de Pamplona) donde se efectuarán pruebas más complejas de importancia para el pronóstico y adecuado control de la enfermedad. La participación en el estudio para cada paciente está prevista para aproximadamente 12 meses. La asignación a autotrasplante con melfalán-200 o con melfalán-140/busulfán (Busilvex®) no la decidirá usted ni su médico sino que será adjudicada al azar por un sistema informático-telefónico, lo que en investigación clínica denominamos randomización o aleatorización.

En cualquier momento de estudio, su médico podrá administrarle también tratamiento con factores de estimulación de granulocitos (G-CSF).

Fase de Selección

Durante las tres semanas anteriores al inicio del tratamiento se le harán pruebas para determinar si es un candidato adecuado para participar en el estudio. Estas pruebas son las mismas que las que se necesita hacer para diagnosticar la enfermedad y determinar su grado de evolución. Las pruebas y procedimientos que se le harán son los siguientes: examen físico completo, peso, talla, constantes vitales, valoración del estado funcional, radiografías, electrocardiograma, análisis de sangre [incluyendo análisis serológicos de hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)], análisis de orina, evaluación del estadio de la afección ósea y aspirado de médula ósea. En casos especiales, se le podrán realizar otros estudios radiológicos (scanner, resonancia magnética o PET/TAC). Su médico podrá explicarle cómo se realizan estas pruebas y cuál va a ser su finalidad concreta dentro del control de su estado de salud.

Fases de Tratamiento

En cuanto haya superado la fase de selección para participar en el estudio, usted recibirá en el hospital el tratamiento de acuerdo con las siguientes fases.

Fase I (Tratamiento de Inducción): Consistirá en 6 ciclos de VRD administrados a intervalos de 4 semanas. Las dosis y forma de administración de los fármacos se especifican a continuación:

- Bortezomib (Velcade®) 1,3 mg/m² vía subcutánea, los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo.
- Lenalidomida (Revlimid®) 25 mg/día vía oral, los días 1 al 21 del ciclo.
- Dexametasona 40 mg/día vía oral, los días 1 al 4 y 9 al 12 del ciclo.

Cuando haya finalizado el tercer ciclo de inducción, su médico le administrará tratamiento con factores de estimulación de granulocitos (G-CSF) para la obtención de células madre y su posterior autotrasplante.

Recibirá tratamiento profiláctico con heparina durante ésta fase de tratamiento con el fin de evitar posibles complicaciones en la coagulación de la sangre.

Fase II (Autotrasplante): El autotrasplante con dosis altas de quimioterapia seguido de rescate con células madre obtenidas a partir de la sangre del propio paciente forma parte del tratamiento establecido para los pacientes con mieloma menores de 65 años. Hasta la fecha, el mejor tratamiento consiste en melfalán-200. En este estudio se investiga si melfalán-140 combinado con busulfán (Busilvex®) es o no superior. Para ello, cada paciente será asignado al inicio del estudio de forma aleatoria a una de las dos opciones:

- Grupo A: melfalán 100 mg/m² intravenoso, días -3 y -2.
- Grupo B: busulfán (Busilvex®) 3,2 mg/Kg intravenoso, días -5, -4 y -3 y melfalán 140 mg/m² día -2.

Fase III (Consolidación): Dos ciclos de VRD administrados a las mismas dosis que en el tratamiento de inducción a iniciar 3 meses después del autotrasplante.

Durante ésta fase de tratamiento recibirá profilaxis antitrombótica con ácido acetilsalicílico (AAS) siempre y cuando no tenga alergia a dicho medicamento.

En las fases de inducción y consolidación, también recibirá tratamiento con bisfosfonatos mensualmente, hasta un periodo máximo de dos años.

Interrupción del Tratamiento

Ninguno de los tratamientos podrá ser interrumpido salvo que ocurriera alguna de las siguientes circunstancias:

- Porque usted así lo decidiera.
- Por observarse ineficacia evidente del tratamiento y empeoramiento de su enfermedad.
- Por aparición de efectos secundarios intolerables u otra enfermedad, que haga médicamente aconsejable abandonar el estudio.
- Por indicación de su médico responsable.
- Por incumplimiento grave de las normas del protocolo del estudio
- Por problemas administrativos ajenos a la voluntad del promotor del estudio y que éste no pudiera solucionar con las autoridades implicadas.

En caso de que abandone su participación en el estudio será conveniente hacer previamente una visita de Final de Tratamiento por su propia seguridad. Durante su participación en el estudio no podrá recibir tratamientos de fármacos inmunológicos o quimioterápicos en fase de investigación, distintos a bortezomib (Velcade®) o Lenalidomida (Revlimid®).

Visita de Final de Tratamiento

Esta visita se llevará a cabo durante el transcurso de los 30 días posteriores a la última dosis de medicación administrada del estudio. En esta visita, será necesario que acuda al hospital y que su médico le examine y le sean practicados análisis de sangre y de orina.

Anticoncepción

La mayoría de los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades malignas de la sangre afectan a los espermatozoides y a los óvulos. Por este motivo, tanto si es hombre como mujer, debe ser muy consciente de que será imprescindible que empleen dos métodos eficaces de anticoncepción durante su participación en este estudio si realiza práctica sexual. Si usted o su pareja quedara embarazada durante su participación en el estudio deberá comunicárselo de

inmediato al médico del estudio. Él le explicará los posibles riesgos para el feto y las diversas opciones para tratar el embarazo. El médico del estudio le pedirá permiso a usted o a su pareja para poder obtener información acerca de su embarazo y de la salud del recién nacido.

Las pruebas de laboratorio muestran que bortezomib (Velcade®) puede dañar el ADN. Basándose en esta información, es posible que bortezomib (Velcade®) cause infertilidad tanto en varones como en mujeres (no podrán quedarse embarazadas o ser padres).

3. MOLESTIAS Y RIESGOS

Mientras participe en el estudio, no se puede descartar el riesgo de que surjan efectos secundarios por cualquiera de los medicamentos empleados. Si aparecen, éstos podrían ser leves, moderados o graves. En este estudio, además, puede haber efectos adversos diferentes en función del brazo de tratamiento que sea asignado, debido a la exposición continua o no de los diferentes fármacos.

La quimioterapia (melfalán y busulfán (Busilvex®)), no sólo ataca las células indeseables de la enfermedad, sino que también perjudica a algunas células normales del organismo. Sobre todo, a las que se multiplican con rapidez. Estas son principalmente, las células del aparato digestivo, las del pelo y las células normales de la sangre. Por ello, podrían aparecer náuseas, vómitos, inflamación de la vejiga, y empeoramiento del hemograma (análisis que mide la cantidad de nuestras células sanguíneas), el cual podría ya estar previamente deteriorado por la propia enfermedad.

La disminución de los glóbulos rojos de la sangre (anemia) puede causar cansancio, peor tolerancia al esfuerzo y dificultad respiratoria. Este efecto se controla bien mediante la transfusión de concentrados de hematíes (glóbulos rojos). Por otro lado, también pueden disminuir las plaquetas sanguíneas (lo que se llama trombopenia). Esto se relaciona con el riesgo de hemorragias que pueden llegar a amenazar la vida, porque las plaquetas son imprescindibles para reparar las roturas de los vasos sanguíneos. Si disminuye el número de plaquetas, también se pueden recibir transfusiones, que aporten esas células, y disminuir así el riesgo de hemorragias. La reducción del recuento de glóbulos blancos (que denominamos leucopenia) se asocia muy claramente al riesgo de aparición de infecciones, que pueden ser serias. Estas infecciones pueden provocar numerosas complicaciones. Para tratar este problema su médico dispone de potentes antibióticos de amplio espectro con los que intentar protegerle de la acción de los agentes infecciosos mientras dure la neutropenia. Asimismo, puede que sea necesario suministrarle medicamentos para prevenir la anemia y la neutropenia (disminución de un tipo de glóbulos blancos) derivada del tratamiento.

Si sufriera algún efecto secundario que el equipo médico no hubiera advertido, será necesario que lo comunique sin demora para poder examinarle y administrarle el tratamiento que fuera preciso. Además en el caso de que se produjera alguna reacción grave o amenazante para su vida, su médico podrá interrumpir de inmediato el tratamiento del estudio.

Otros fármacos y suplementos pueden afectar la actividad de la medicación de estudio [bortezomib (Velcade®) y Lenalidomida (Revlimid®)]. Informe a su médico del estudio de todos los medicamentos y suplementos que esté tomando durante el transcurso del mismo.

Como consecuencia de los procedimientos llevados a cabo por la participación en el ensayo, como es la extracción de analítica o la administración subcutánea de bortezomib (Velcade®), usted podrá notar dolor en el lugar de la punción, escozor y, raramente, infección del punto de punción. Asimismo, durante la aspiración de la médula ósea usted puede sufrir también una reacción alérgica debida al anestésico local.

Respecto a los principales fármacos experimentales del estudio [bortezomib (Velcade®) y Lenalidomida (Revlimid®)], la posibilidad de que surja algún efecto secundario muy raro o desconocido hasta el momento tampoco se puede descartar y debe ser consciente de ello, pero esto es muy poco probable. Los efectos secundarios más destacables que se han

observado en humanos, relacionados con el uso de ambos medicamentos, se describen a continuación.

EFFECTOS ADVERSOS PROPIOS DE BORTEZOMIB (VELCADE®)

Las siguientes reacciones adversas, fueron considerados por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionados con bortezomib, durante la realización de 5 ensayos fase II no comparativos y 1 ensayo comparativo Fase III de bortezomib versus dexametasona en 663 pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída, de los cuales 331 recibieron bortezomib en monoterapia. La base de datos de seguridad comprende datos de pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfocítica de célula B (LLC). Los pacientes fueron tratados con bortezomib en monoterapia, o en combinación con dexametasona.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. La frecuencia se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

- Muy frecuentes: herpes zoster (incluyendo variedad diseminada), neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior.
- Frecuentes: bronquitis, sinusitis, herpes simple, sepsis bacteriémica, infección del tracto respiratorio inferior, derrame pleural, infección del tracto urinario, gastroenteritis, candidiasis oral, neuralgia post-herpética.
- Poco frecuentes: neumonía neumocócica, bronconeumonía, infección relacionada con el catéter, infección del lugar de infusión, infección pleural, empiema, infección por haemophilus, infección por citomegalovirus, gripe, mononucleosis infecciosa, varicela, infección por cándida, infección fúngica, blefaritis, Herpes zoster diseminado, infección cutánea, meningoencefalitis herpética*, shock séptico*.

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

- Poco frecuentes: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Muy frecuentes: trombocitopenia, neutropenia, anemia.
- Frecuentes: leucopenia, linfopenia, pancitopenia, neutropenia febril.
- Poco frecuentes: anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

- Poco frecuentes: hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos o de otras variedades, potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos como reacción del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa, angioedema*.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida de apetito, deshidratación.

Frecuentes: hipopotasemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hiponatriemia, hipercalcemia.

Poco frecuentes: hiperpotasemia, caquexia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipernatriemia, hiperuricemia, deficiencia de vitamina B12, incremento del apetito, hipomagnesemia, hipofosfatemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio, ansiedad.

Frecuentes: confusión, depresión.

Poco frecuentes: agitación, delirio, alucinaciones, desasosiego, oscilaciones del estado de ánimo, cambios del estado mental, trastorno del sueño, irritabilidad, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: neuropatía periférica sensitivo-motora, neuropatía periférica sensitiva, parestesia, cefalea, mareos (excluyendo vértigo).

Frecuentes: polineuropatía, empeoramiento de neuropatía periférica, disgeusia, disestesia, hipoestesia, temblor, síncope, mareo postural.

Poco frecuentes: paroplejía, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoidea, convulsiones, neuropatía periférica motora, parestesia, trastorno de la atención con hiperactividad, ageusia, somnolencia, migraña, trastornos cognitivos, trastornos neuromotores, ciática, mononeuropatía, trastornos del habla, síndrome de piernas inquietas, alteración de conciencia, encefalopatía*, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible* , leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Rara: neuropatía autonóma*.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, hemorragia conjuntival conjuntivitis.

Poco frecuentes: hemorragia ocular, trastornos de la visión, ojo seco, conjuntivitis, secreción ocular, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia conjuntival, hinchazón de ojo.

Rara: herpes zóster oftálmico*. Pérdida parcial o total de la visión, afectando a uno ó a ambos ojos, cuya causa puede ser debida a daños en el nervio óptico. La pérdida de visión puede, o no, ser reversible.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: sordera, tinitus, hipoacusia u otros deterioros de la audición.

Trastornos cardíacos

- Frecuentes:** insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, fibrilación auricular, palpitaciones, edema pulmonar y edema pulmonar agudo.
- Poco frecuentes:** insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad del seno, bloqueo auriculo ventricular completo, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, arritmia, flutter auricular, taponamiento cardíaco*, parada cardiorrespiratoria*.
- Raras:** Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda de nuevo comienzo, Pericarditis*, derrame pericárdico, enfermedad pericárdica.

Trastornos vasculares

- Frecuentes:** hipotensión, hipotensión ortostática y postural, flebitis, hematoma, hipertensión, petequias.
- Poco frecuentes:** hemorragia cerebral, hematoma subdural, vasculitis, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar, equimosis, púrpura, insuficiencia venosa, dilatación venosa, hemorragias, rubefacción, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Muy frecuentes:** disnea, tos.
- Frecuentes:** disnea de esfuerzo, epistaxis, rinorrea. Hipoxia, derrame pleural, dolor torácico.
- Poco frecuentes:** parada respiratoria, congestión pulmonar, asma, alcalosis respiratoria, taquipnea, sibilancias, congestión nasal, ronquera, rinitis, hiperventilación, ortopnea, , dolor de senos, malestar o dolor de garganta, tos productiva, disminución de saturación de oxígeno, hemoptisis, dolor pleural, neumonitis*, enfermedad pulmonar intersticial*, insuficiencia respiratoria*, hemorragia pulmonar alveolar*
- Raras:** síndrome de distrés respiratorio agudo*.

Trastornos gastrointestinales

- Muy frecuentes:** vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal.
- Frecuentes:** estomatitis, dispepsia, deposiciones diarreicas, dolor abdominal alto, flatulencia, distensión abdominal, hipo, úlceras bucales, dolor faringo-laríngeo, faringitis, sequedad de boca, disfagia, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, trastorno de reflujo esofágico, gastritis.
- Poco frecuentes:** pancreatitis aguda, íleo paralítico, colitis asociadas a antibiótico, colitis, hematemesis, diarrea hemorrágica, enteritis, enterocolitis, molestias abdominales, eructos, trastorno de la motilidad gastrointestinal, obstrucción intestinal, dolor bucal, arcadas, cambios en hábitos intestinales, dolor esplénico, esofagitis, gastritis, dolor gastrointestinal, hemorragia gingival, dolor gingival, hernia de hiato, síndrome de intestino irritable, petequias en la mucosa oral, hipersecreción salivar, lengua sucia, decoloración de la lengua, impactación fecal.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis, hemorragia hepática, hipoproteinemia, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema.

Frecuentes: edema periorbitario, urticaria, exantema pruriginoso, prurito, eritema, aumento de la sudación, piel seca, eccema, celulitis.

Poco frecuentes: exantema eritematoso, reacción de fotosensibilidad, contusión, prurito generalizado, exantema maculoso, exantema papuloso, psoriasis, exantema generalizado, edema de párpado, edema facial, dermatitis, alopecia, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, dermatitis atópica, alteración de la textura del pelo, exantema caliente, sudores nocturnos, dolor a la presión, ictiosis, nódulo cutáneo.

Raras: Exantema vasculítico*, vasculitis leucocitoclástica*.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos

Muy frecuentes: mialgia, artralgias, dolor óseo.

Frecuentes: debilidad muscular, dolor músculo esquelético, calambres musculares, dolor de espalda, tumefacción periférica.

Poco frecuentes: espasmos musculares, contracciones musculares o sensación de pesadez, rigidez muscular, tumefacción articular, rigidez articular, dolor en los glúteos, hinchazón, dolor de mandíbula, dolor de las extremidades.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: insuficiencia renal, disuria, hematuria.

Poco frecuentes: insuficiencia renal aguda, oliguria, cólico renal, proteinuria, retención urinaria, frecuencia urinaria, dificultad para la micción, dolor en flanco abdominal, incontinencia urinaria, urgencia de micción.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dolor testicular, disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga, pirexia, astenia, edema periférico.

Frecuentes: debilidad, letargo, rigidez, malestar, síndrome pseudogripal, dolor torácico, dolor local, edema, neuralgia.

Poco frecuentes: caídas, hemorragia de mucosa, inflamación de las mucosas, flebitis en el lugar de la inyección, inflamación por extravasación, hipersensibilidad a la exploración, eritema y/o dolor en el lugar de inyección, sensación de frío, sensación de presión torácica, dolor inguinal con malestar torácico, tirantez torácica, deterioro físico general.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: adelgazamiento, aumento sérico de la lactato deshidrogenasa, elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, aumento sérico de la creatinina,

aumento sérico de la fosfatasa alcalina, alteración inespecífica de las pruebas de función hepática.

Poco frecuentes: elevación de la bilirrubina, aumento sérico de la urea, elevación de la gamma-glutamyltransferasa, elevación de la amilasa sérica, descenso del recuento eritrocitario, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso del bicarbonato sérico, ritmo irregular del corazón, elevación de la proteína C-reactiva, descenso del fosfato sérico, aumento de peso, disminución de albúmina sérica.

Lesiones traumáticas e intoxicaciones

Poco frecuentes: complicaciones relacionadas con el catéter, dolor post-procedimiento, hemorragia post procedimiento, quemaduras.

*Procedentes de fuentes post-comercialización.

RIESGOS ASOCIADOS A LA LENALIDOMIDA (REVLIMID®)

Tomar un medicamento siempre supone un riesgo. Aunque es posible que los medicamentos del estudio tengan riesgos desconocidos o que no se pueden prever en la actualidad, a usted se le controlará atentamente para detectar cualquier problema. No dude en consultar al médico del estudio o comunicarle cualquier molestia o preocupación que tenga, aunque crea que no está relacionada con los medicamentos del estudio.

Riesgos de 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, rinoфарингитис, 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, desganancia 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 AL USO DE BUSULFÁN (Busilvex®)

Al igual que el melfalán, busulfán (Busilvex®) es un agente que daña el DNA de las células y ataca tanto a las células del mieloma como a las células normales de la médula ósea dando lugar a un descenso de los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos, por lo que puede facilitar el riesgo de infección, hemorragias y anemia. Por ello se administran las células madre obtenidas del mismo paciente como “rescate” (autotrasplante). Otros efectos secundarios que puede provocar el busulfán (Busilvex®) son epilepsia (se administra tratamiento preventivo) o alteración del funcionamiento del hígado (que se conoce como enfermedad venooclusiva hepática), muy poco frecuente cuando el busulfán (Busilvex®) se administra por vía intravenosa, como es el caso del presente estudio. Durante el tratamiento con busulfán (Busilvex®), para evitar la toxicidad neurológica, usted recibirá tratamiento profiláctico con difenilhidantoína y/o clonazepam/lorazepam según le especifique su médico.

4. BENEFICIOS ESPERABLES Y TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En el momento actual únicamente la quimioterapia convencional está aprobada como tratamiento de inducción. La quimioterapia convencional es el régimen combinado de fármacos que se considera de tratamiento clásico o estándar para la comunidad médica internacional. Más concretamente, y en el caso de la inducción a la remisión de la enfermedad, esta quimioterapia convencional la compondrían las siguientes opciones de ciclos de tratamiento : VAD (régimen compuesto de vincristina, adriamicina y dexametasona), ciclofosfamida y dexametasona, o VBMCP (régimen compuesto de de vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida y prednisona) en alternancia con VBAD (régimen compuesto devincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona. El Grupo Español de Mieloma y otros han demostrado que los resultados de la quimioterapia son inferiores a los obtenidos con la combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD). Sin embargo, esta última combinación aún no

está aprobada por las autoridades sanitarias y, por otro lado, la asociación de lenalidomida (Revlimid®) en lugar de talidomida a bortezomib/dexametasona puede resultar menos tóxica y posiblemente más eficaz. De otra parte, el autotrasplante con el tratamiento estándar con melfalán-200 tendría en las mejores condiciones una eficacia similar a la asociación de melfalán-140 y busulfán (Busilvex®). El tratamiento de consolidación con VRD no está aprobado por lo que no se puede administrar fuera del contexto de un ensayo clínico.

Además, independientemente de que pueda beneficiarse particularmente o no en el tratamiento de su enfermedad, los resultados de este estudio, aunque fueran negativos, ayudarán a los investigadores a aprender más sobre la enfermedad y sobre estos nuevos tratamientos, lo que sin duda ayudará a otros pacientes en el futuro. De cualquier modo, su médico le comentará oportunamente cualquier otra medicación en investigación que pueda estar disponible para el tratamiento de su enfermedad. Asimismo le recordamos que es un derecho fundamental de todo paciente el retirarse del ensayo en cualquier momento si esa es su decisión y sin dar ningún tipo de explicación por ello ni temer ningún tipo de perjuicio en la asistencia médica que se le seguirá prestando.

5. RESPONSABILIDAD Y SEGURO

La Fundación PETHEMA como promotor de este estudio ha suscrito una póliza de seguros con la compañía HDI Hanover International N° 130/001/008644 cuya cobertura, en términos y provisiones, abarca su responsabilidad legal frente a hipotéticas lesiones derivadas de la participación en el mismo y que cumple de modo estricto con las exigencias legales establecidas en el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos.

Asimismo le informamos de que es posible que su participación en un ensayo clínico modifique aspectos sustanciales de su esfera privada y de su situación jurídica que puedan hacer variar las condiciones declaradas en ciertos contratos de seguro (seguros de vida por ejemplo) u otros.

6. CONFIDENCIALIDAD Y AUTORIZACIÓN PARA ACCEDER Y USAR LA INFORMACIÓN MÉDICA

Toda la información contenida en este ensayo clínico se considerará como información confidencial respetando el anonimato en todo momento, tal y como marca la legislación vigente (Constitución española, Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos, Ley orgánica de protección de datos de carácter personal (LOPD 15/1999), Real decreto 223/2004 de ensayos clínicos, etc.).

Al firmar este documento, usted autoriza el acceso directo a sus registros médicos por parte de las personas que tengan motivos legítimos para consultarlos con la finalidad de supervisión, monitorización y/o inspección de la calidad del estudio tal y como exigen las normas de buena práctica clínica. Dicho acceso será en todo caso acorde con la normativa aplicable de protección de datos preservando su identidad y bajo obligación de confidencialidad.

Los datos recogidos a lo largo del estudio se incluirán en un fichero propiedad del centro. Usted podrá ejercer los derechos ARCO (acceso, rectificación, cancelación y oposición) sobre esos datos con el médico responsable del estudio.

En caso de la cesión de datos clínicos a terceros países el promotor garantizará un nivel de protección de la confidencialidad equivalente al de nuestro país.

El personal del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica, las autoridades regulatorias, el auditor, el investigador coordinador del estudio, el promotor y sus representantes necesitarán revisar la información médica obtenida de usted para su uso en este estudio, con el fin de registrar con exactitud toda la información necesaria. Además, con objeto de revisar los hallazgos del estudio, las autoridades y organismos reguladores podrán tener acceso a su historial médico.

Usted también podrá acceder a su información una vez completada la investigación, disponiendo, si lo estima oportuno, de su derecho a recibir una copia de la información médica obtenida de usted en el curso del estudio. Igualmente podrá solicitar que se le comuniquen los resultados del estudio.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el ensayo serán objeto de comprobación por parte de terceras personas. Esta comprobación se hará, en la medida de lo posible, en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrá/n relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El promotor controlará todos los datos recogidos en el estudio y cumplirá con todas las leyes vigentes en el lugar en que se hayan recabado los datos.

7. PUBLICACIÓN DE LOS DATOS

Todos los datos obtenidos de la investigación serán publicados en sus conclusiones en forma de uno o más artículos científicos, sin que exista mención alguna de la identidad de los pacientes que colaboraron en el estudio en cumplimiento del adecuado deber de confidencialidad.

8. INFORMACIÓN ADICIONAL

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo y un tiempo de investigación específicos, por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, recibirán una compensación económica por parte del promotor.

Este estudio de investigación ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de su hospital. Si tiene preguntas o dudas acerca del mismo puede y debe consultarlas a su médico responsable en el estudio, Dr. _____ pudiendo también llamar al número de teléfono _____.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguido de altas dosis de quimioterapia con melfalán-200 versus busulfán-melfalán y consolidación con VRD para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico menores de 65 años.

Código de protocolo: GEM2012MENOS65

Yo, (nombre completo), _____

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He hablado con el Dr. _____

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin que tenga que dar explicaciones
3. Sin que ello afecte a mis cuidados médicos

Mediante la firma del presente escrito acepto voluntariamente a tomar parte en el ensayo clínico y doy mi autorización para el uso de toda la información obtenida. Entiendo que recibiré una copia firmada del presente consentimiento informado

Firma del paciente

Fecha

Nombre del investigador y firma

Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL DEL PACIENTE EN PRESENCIA DE TESTIGOS

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguido de altas dosis de quimioterapia con melfalán-200 versus busulfán-melfalán y consolidación con VRD para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico menores de 65 años.

Código de protocolo: GEM2012MENOS65

Yo, (nombre completo), _____

declaro bajo mi exclusiva responsabilidad que: (nombre del paciente que participa en el ensayo clínico) _____.

Ha tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información en relación con el estudio.

Ha leído la hoja informativa que le ha sido entregada.

Ha hablado con el Dr. _____.

Entiende que su participación es voluntaria.

Entiende que puede abandonar el estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin que tenga que dar explicaciones
3. Sin que ello afecte a sus cuidados médicos

Firma del testigo

Fecha

Nombre del investigador y firma

Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguido de altas dosis de quimioterapia con melfalán-200 versus busulfán-melfalán y consolidación con VRD para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico menores de 65 años.

Código de protocolo: GEM2012MENOS65

Yo, (nombre completo), _____

En mi capacidad como: (relación con el paciente) _____ de
(nombre del participante) _____.

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr. _____

Entiendo que su participación es voluntaria.

Entiendo que puede abandonar el estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin que tenga que dar explicaciones
3. Sin que ello afecte a sus cuidados médicos

(Nombre del paciente) _____ ha recibido toda la información relevante en mi presencia, adaptada a su nivel de comprensión, se le ha informado de que sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el ensayo serán objeto de comprobación por parte de terceras personas y accede a participar. Mediante el presente escrito doy mi consentimiento para que dicha persona participe en este estudio.

Firma del representante

Fecha

Firma del Investigador

Fecha