

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT I CONSENTIMENT INFORMAT

Estudi fase III nacional, multicèntric, obert, aleatoritzat, de tractament d'inducció amb bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguit de dosis altes de quimioteràpia amb melfalan-200 versus busulfan-melfalan i consolidació amb VRD per a pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic menors de 65 anys

Codi de protocol: GEM2012MENOS65

Coordinadors: 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 València

Promotor: FUNDACIÓN PETHEMA

INTRODUCCIÓ

Li proposem la seva participació en un assaig clínic. Per tal que vostè pugui decidir si desitja o no participar en aquest estudi, haurà de comprendre els seus riscos i beneficis potencials, així com les possibles alternatives. Per això li facilitem aquest document que, juntament amb els aclariments que li farà el seu metge, intentarà proporcionar-li tota la informació essencial en aquest sentit. La llei exigeix que vostè sigui degudament informat del que necessita saber per poder prendre la seva decisió lliurement, així com que compregui que tota la informació mèdica obtinguda a partir de la seva possible participació en aquest estudi serà aprofitada per al benefici de malalts presents i futurs, gràcies al fet que amb l'estudi ens serà possible obtenir conclusions científiques amb les quals es podria incrementar i millorar el coneixement mèdic de la seva malaltia i del tractament emprat.

Abans que res, ha de saber que la seva participació és voluntària. En cas d'acceptar participar en l'estudi serà necessari que atorgui el seu consentiment expressament, signant aquest document, del qual se li lliurarà una còpia i sobre el qual podrà realitzar en qualsevol moment totes les preguntes que requereixi o estimi convenientes als metges responsables de l'estudi.

Si decideix participar, haurà d'anar al centre en les dates fixades pel seu metge de l'estudi. En cas que no pugui anar a alguna de les visites, haurà de posar-se en contacte amb el seu metge de l'estudi i aquest li proporcionarà una nova data de la visita.

Vostè també ha de saber que en qualsevol moment pot retirar-se de l'assaig, sense donar cap explicació i sense que per això es vegin afectades les seves cures mèdiques, i que qualsevol informació rellevant que pogués condicionar la seva decisió de participar en l'estudi li serà transmesa puntualment al llarg de l'assaig. També ha de saber que, pel fet de participar en aquest estudi, no li serà abonada cap despesa derivada de la realització de les visites al centre.

Aquest assaig clínic es realitzarà en diferents centres públics. Si hi està interessat pot preguntar al seu metge (investigador de l'estudi) perquè l'informi de quins centres són.

INFORMACIÓ DETALLADA DE L'ESTUDI

En aquest assaig el seu metge disposarà d'un règim de tractament que inclou 6 cicles de tractament d'inducció amb bortezomib (Velcade®), lenalidomida (Revlimid®) i dexametasona (VRD). La combinació d'aquests fàrmacs pot ser la més eficaç per disminuir la seva malaltia abans de l'autotrasplantament (TASP). Una bona resposta al tractament d'inducció és molt important per predir l'efecte beneficiós de l'autotrasplantament. Després del tercer cicle de tractament amb VRD s'obtidran cèl·lules mare a partir de la seva pròpia sang (en un procés d'autodonació) que es congelaran per ser-li infoses posteriorment.

Quan hagi acabat els 6 cicles de VRD es procedirà a l'autotrasplantament sempre i quan estigui responent a la seva malaltia. L'autotrasplantament consisteix en l'administració de dosis altes de quimioteràpia per eliminar les cèl·lules del mieloma seguida de la infusió de les seves cèl·lules mare prèviament congelades. Les dosis elevades de quimioteràpia consistiran en una de les següents dues opcions possibles:

1. Grup A: dosis elevades de melfalan-200 intravenós (considerat el tractament ja establert).
2. Grup B: dosi de melfalan de 140 mg/m² juntament amb busulfan (Busilvex®) intravenós. En un estudi no aleatori del Grupo Español de Mieloma, aquesta combinació es va mostrar superior al melfalan en dosis de 200 mg/m² en termes de supervivència lliure de malaltia. Tanmateix, es requereix una comparació del tipus que es proposa en aquest estudi per demostrar si la combinació de melfalan-140 i busulfan (Busilvex®) és o no en realitat superior al tractament amb melfalan-200.

Finalment, 3 mesos després d'haver efectuat l'autotrasplantament se li administraran 2 cicles de VRD amb l'objectiu de disminuir encara més la malaltia.

Més endavant en el text li explicarem amb més detall en què consisteixen aquests tractaments els fàrmacs dels quals ja han estat emprats i avaluats pel que fa a la seva eficàcia i seguretat en un nombre considerable de pacients amb mieloma múltiple. El mecanisme d'acció fonamental de tots ells consisteix en interferir en un o diversos processos biològics essencials per a les cèl·lules de la malaltia, impeding-los així que es multipliquin i afavorint d'aquesta manera la seva eliminació de l'organisme.

1. OBJECTIU DE L'ESTUDI

L'objectiu general consisteix en disminuir al màxim i eliminar si és possible la quantitat de cèl·lules del mieloma que existeixen al seu organisme mitjançant un tractament complet que inclou: inducció amb VRD, autotrasplantament i consolidació amb VRD.

L'objectiu concret principal és investigar si l'autotrasplantament amb l'associació de melfalan-140 i busulfan (Busilvex®) intravenós és superior al tractament establert o estàndard amb melfalan-200 en termes de supervivència lliure de malaltia. Els objectius concrets secundaris són assolir el major nombre de respostes de la millor qualitat (estudi del que s'anomena malaltia mínima residual) després de cadascuna de les fases del tractament, prolongació de la supervivència global, així com els possibles efectes tòxics dels fàrmacs administrats.

2. DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI

En aquest estudi només poden participar pacients menors de 65 anys d'edat amb mieloma múltiple no tractats prèviament i que no tinguin contraindicacions per a un possible autotrasplantament. Hi participaran 460 pacients en total.

Tant el bortezomib (Velcade®) com la lenalidomida (Revlimid®), fàrmacs experimentals d'aquest estudi, utilitzats en combinació amb la dexametasona, s'han mostrat eficaços en els pacients

amb mieloma de nou diagnòstic en estudis on tots dos esquemes s'han emprat per separat. El nostre objectiu és assolir una notable eficàcia a l'hora d'administrar-los combinats sense augment de la toxicitat. Com es detalla a continuació, després del tractament d'inducció amb 6 cicles de VRD s'efectuarà l'autotrasplantament seguit de 2 cicles de consolidació amb VRD. Els règims de condicionament de l'autotrasplantament seran melfalan-200 o melfalan 140/ busulfan (Busilvex®) i l'elecció entre un dels dos esquemes de tractament es realitzarà a l'atzar. Comparar l'eficàcia d'aquests tractaments és un dels objectius més importants d'aquest assaig clínic i aquesta assignació aleatòria (a l'atzar) és una exigència metodològica bàsica en el marc d'una investigació científica.

Al llarg de l'estudi es realitzaran anàlisis de laboratori i avaluacions de la malaltia per verificar com vostè va tolerant els fàrmacs i estimar com estan actuant. A més, part de les mostres s'enviaran a laboratoris centralitzats (les mostres s'analitzaran de forma centralitzada en un dels següents quatre hospitals: Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital Doce de Octubre, Hospital la Fe de València i Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA) de Pamplona) on s'efectuaran proves més complexes importants per al pronòstic i el control adequat de la malaltia. La participació en l'estudi per a cada pacient està prevista per aproximadament 12 mesos. L'assignació a autotrasplantament amb melfalan-200 o amb melfalan-140/busulfan (Busilvex®) no la decidirà vostè ni el seu metge, sinó que serà adjudicada a l'atzar per un sistema informàtic-telefònic (en investigació clínic ho anomenem randomització o aleatorització).

En qualsevol moment de l'estudi el seu metge podrà administrar-li també tractament amb factors estimuladors de granulòcits (G-CSF).

Fase de Selecció

Durant les tres setmanes anteriors a l'inici del tractament se li faran proves per determinar si vostè és un candidat adequat per participar en l'estudi. Aquestes proves són les mateixes que les que cal fer per diagnosticar la malaltia i determinar el seu grau d'evolució. Les proves i els procediments que se li faran són els següents: examen físic complet, pes, talla, constants vitals, valoració de l'estat funcional, radiografies, electrocardiograma, anàlisis de sang [inclosos anàlisis serològics d'hepatitis B, hepatitis C i virus de la immunodeficiència humana (VIH)], anàlisi d'orina, avaluació de l'estadi de l'afecció òssia i aspirat de medul·la òssia. En casos especials se li podran realitzar altres estudis radiològics (escàner, ressonància magnètica o PET/TAC). El seu metge podrà explicar-li com es realitzen aquestes proves i quina serà la seva finalitat concreta dins del control del seu estat de salut.

Fases del Tractament

Quan vostè hagi superat la fase de selecció per participar en l'estudi, rebrà a l'hospital el tractament d'acord amb les següents fases:

Fase I (Tractament d'Inducció):

Consistirà en 6 cicles de VRD administrats en intervals de 4 setmanes. Les dosis i la forma d'administració dels fàrmacs s'especifiquen a continuació:

- Bortezomib (Velcade®) 1,3 mg/m² per via subcutània, els dies 1, 4, 8 i 11 del cicle.
- Lenalidomida (Revlimid®) 25 mg/dia per via oral, els dies 1 al 21 del cicle.
- Dexametasona 40 mg/dia per via oral, els dies 1 al 4 i 9 al 12 del cicle.

Quan hagi acabat el tercer cicle d'inducció, el seu metge li administrarà un tractament amb factors estimuladors de granulòcits (G-CSF) per a l'obtenció de cèl·lules mare i el seu posterior autotrasplantament.

Rebrà tractament profilàctic amb heparina durant aquesta fase del tractament amb l'objectiu d'evitar possibles complicacions en la coagulació de la sang.

Fase II (Autotrasplantament):

L'autotrasplantament amb dosis altes de quimioteràpia seguit de rescat amb cèl·lules mare obtingudes a partir de la sang del propi pacient forma part del tractament establert per als pacients amb mieloma menors de 65 anys. Fins ara el millor tractament consisteix en melfalan-200. En aquest estudi s'investiga si melfalan-140 combinat amb busulfan (Busilvex®) és o no superior. Per saber-ho, a l'inici de l'estudi cada pacient serà assignat aleatòriament a una de les dues opcions:

- Grup A: melfalan 100 mg/m² intravenós, dies -3 i -2.
- Grup B: busulfan (Busilvex®) 3,2 mg/kg intravenós, dies -5, -4 i -3 i melfalan 140 mg/m² dia -2.

Fase III (Consolidació):

Dos cicles de VRD administrats en les mateixes dosis que en el tractament d'inducció que cal iniciar 3 mesos després de l'autotrasplantament.

Durant aquesta fase del tractament rebrà profilaxi antitrombòtica amb àcid acetilsalicílic (AAS) sempre i quan no tingui al·lèrgia a aquest medicament.

En les fases d'inducció i consolidació, també rebrà tractament amb bifosfonats mensualment fins a un període màxim de dos anys.

Interrupció del Tractament

Cap dels tractaments podrà ser interromput llevat que es donés alguna de les següents circumstàncies:

- Perquè vostè ho decidís.
- Per observar-se ineficàcia evident del tractament i empitjorament de la seva malaltia.
- Per aparició d'efectes secundaris intolerables o una altra malaltia que fes medicament aconsellable abandonar l'estudi.
- Per indicació del seu metge responsable.
- Per incompliment greu de les normes del protocol de l'estudi.
- Per problemes administratius aliens a la voluntat del promotor de l'estudi i que aquest no pogués solucionar amb les autoritats implicades.

En cas que abandoni la seva participació en l'estudi serà convenient fer prèviament una visita de final de tractament per la seva pròpia seguretat. Durant la seva participació en l'estudi no podrà rebre tractaments de fàrmacs immunològics o quimioteràpics en fase d'investigació diferents a bortezomib (Velcade®) o lenalidomida (Revlimid®).

Visita de Final del Tractament

Aquesta visita es durà a terme durant el transcurs dels 30 dies posteriors a l'última dosi de medicació administrada de l'estudi. En aquesta visita serà necessari que vagi a l'hospital i que el seu metge l'examini i se li practiquin anàlisis de sang i d'orina.

Anticoncepció

La majoria dels medicaments per al tractament de les malalties malignes de la sang afecten els espermatozoides i els òvuls. Per això, tant si és home o dona, cal que sigui molt conscient que serà imprescindible que emprin dos mètodes eficaços d'anticoncepció durant la seva participació en aquest estudi si manté relacions sexuals. Si vostè o la seva parella quedés embarassada durant la seva participació en l'estudi haurà de comunicar-ho immediatament al metge de l'estudi. Ell li explicarà els possibles riscos per al fetus i les diverses opcions per tractar l'embaràs. El metge de l'estudi li demanarà permís a vostè o a la seva parella per poder obtenir informació sobre el seu embaràs i la salut del nounat.

Les proves de laboratori mostren que bortezomib (Velcade®) pot danyar l'ADN. A partir

d'aquesta informació, és possible que bortezomib (Velcade®) causi infertilitat tant en homes (no podran ser pares) com en dones (no podran quedar embarassades).

3. MOLÈSTIES I RISCOS

Mentre participi en l'estudi no es pot descartar el risc que sorgeixin efectes secundaris per qualsevol dels medicaments emprats. Si apareixen, podrien ser lleus, moderats o greus. A més, en aquest estudi pot haver efectes adversos diferents en funció del braç de tractament que sigui assignat a causa de l'exposició contínua o no dels diferents fàrmacs.

La quimioteràpia (melfalan i busulfan (Busilvex®)) no només ataca les cèl·lules indesitjables de la malaltia, sinó que també perjudica algunes cèl·lules normals de l'organisme, sobretot les que es multipliquen ràpidament. Aquestes són principalment les cèl·lules de l'aparell digestiu, les del cabell i les cèl·lules normals de la sang. Per això podrien aparèixer nàusees, vòmits, inflamació de la bufeta i empitjorament de l'hemograma (anàlisi que mesura la quantitat de les nostres cèl·lules sanguínies), el qual ja podria estar prèviament deteriorat per la pròpia malaltia.

La disminució dels glòbuls vermells de la sang (anèmia) pot causar cansament, menys tolerància a l'esforç i dificultat respiratòria. Aquest efecte es controla bé mitjançant la transfusió de concentrats d'hematies (glòbuls vermells). D'altra banda, també poden disminuir les plaquetes sanguínies (el que s'anomena trombocitopènia). Això es relaciona amb el risc d'hemorràgies que poden arribar a ser mortals, perquè les plaquetes són imprescindibles per reparar les ruptures dels vasos sanguinis. Si disminueix el nombre de plaquetes, també es poden rebre transfusions que aportin aquestes cèl·lules i disminuir així el risc d'hemorràgies. La reducció del recompte de glòbuls blancs (que denominem leucopènia) s'associa molt clarament al risc d'aparició d'infeccions, que poden ser greus. Aquestes infeccions poden provocar nombroses complicacions. Per tractar aquest problema el seu metge disposa de potents antibiòtics d'ampli espectre amb els que pot intentar protegir-lo de l'acció dels agents infecciosos mentre duri la neutropènia. Així mateix, és possible que sigui necessari subministrar-li medicaments per prevenir l'anèmia i la neutropènia (disminució d'un tipus de glòbuls blancs) derivada del tractament.

Si pateix algun efecte secundari que l'equip mèdic no hagi advertit, serà necessari que ho comuniqui sense demora per poder examinar-lo i administrar-li el tractament necessari. A més, en cas que es produís alguna reacció greu o amenaçant per a la seva vida, el seu metge podrà interrompre immediatament el tractament de l'estudi.

Altres fàrmacs i suplementes poden afectar l'activitat de la medicació de l'estudi [bortezomib (Velcade®) i lenalidomida (Revlimid®)]. Informi el seu metge de l'estudi sobre tots els medicaments i suplementes que estigui prenent durant el transcurs de l'estudi.

Com a conseqüència dels procediments duts a terme per la participació en l'assaig, com ara l'extracció de l'anàlisi o l'administració subcutània de bortezomib (Velcade®), vostè podrà notar dolor a la zona de la punció, coïssor i, rarament, infecció del punt de punció. Així mateix, durant l'aspiració de la medul·la òssia vostè també pot patir una reacció al·lèrgica a causa de l'anestèsic local.

Respecte als principals fàrmacs experimentals de l'estudi [bortezomib (Velcade®) i lenalidomida (Revlimid®)], tampoc es pot descartar la possibilitat que sorgeixi algun efecte secundari molt estrany o desconegut fins el moment i vostè n'ha de ser conscient, però això és molt poc probable. A continuació es descriuen els efectes secundaris més destacables que s'han observat en humans, relacionats amb l'ús d'ambdós medicaments.

EFFECTES ADVERSOS PROPIS DE BORTEZOMIB (VELCADE®)

Les següents reaccions adverses van ser considerades pels investigadors com almenys

probablement o possiblement relacionades amb bortezomib, durant la realització de 5 assajos fase II no comparatius i 1 assaig comparatiu fase III de bortezomib versus dexametasona en 663 pacients amb mieloma múltiple refractari o en recaiguda, dels quals 331 van rebre bortezomib en monoteràpia. La base de dades de seguretat comprèn dades de pacients amb mieloma múltiple o leucèmia limfocítica de cèl·lula B (LLC). Els pacients van ser tractats amb bortezomib en monoteràpia o en combinació amb dexametasona.

A continuació s'enumeren les reaccions adverses classificades per òrgans i sistemes i per grups de freqüència. La freqüència es defineix com: molt freqüents ($\geq 1/10$); freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poc freqüents ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); estranyes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molt estranyes ($< 1/10.000$), freqüència no coneguda (no pot estimar-se a partir de les dades disponibles).

Les reaccions adverses s'enumeren en ordre decreixent de gravetat dins de cada interval de freqüència.

Infeccions i infestacions

- Molt freqüents: herpes zóster (inclosa varietat disseminada), pneumònia, nasofaringitis, infecció del tracte respiratori superior.
- Freqüents: bronquitis, sinusitis, herpes simple, sèpsia bacterièmica, infecció del tracte respiratori inferior, vessament pleural, infecció del tracte urinari, gastroenteritis, candidiasi oral, neuràlgia postherpètica.
- Poc freqüents: pneumònia pneumocòcica, broncopneumònia, infecció relacionada amb el catèter, infecció del lloc d'infusió, infecció pleural, empiema, infecció per haemophilus, infecció per citomegalovirus, grip, mononucleosi infecciosa, varicel·la, infecció per càndida, infecció fúngica, blefaritis, herpes zóster disseminat, infecció cutània, meningoencefalitis herpètica*, shock sèptic*.

Neoplàsies benignes i malignes (inclosos quists i pòlips)

- Poc freqüents: síndrome de lisi tumoral.

Trastorns de la sang i del sistema limfàtic

- Molt freqüents: trombocitopènia, neutropènia, anèmia.
- Freqüents: leucopènia, limfopènia, pancitopènia, neutropènia febril.
- Poc freqüents: anèmia hemolítica, púrpura trombocitopènica, limfadenopatia.

Trastorns del sistema immunològic

- Poc freqüents: hipersensibilitat mitjançada per immunocomplexos o d'altres varietats, potencials reaccions mitjançades per immunocomplexos com a reacció del tipus malaltia del sèrum, poliartritis amb exantema i glomerulonefritis proliferativa, angioedema*.

Trastorns endocrins

- Poc freqüents: secreció inadequada de l'hormona antidiurètica (ADH).

Trastorns del metabolisme i de la nutrició

- Molt freqüents: pèrdua de la gana, deshidratació.
- Freqüents: hipopotasèmia, hiperglucèmia, hipoglucèmia, hiponatrièmia, hipercalcèmia.

Poc freqüents: hiperpotasèmia, caquèxia, hipercalcèmia, hipocalcèmia, hipernatrièmia, hiperuricèmia, deficiència de vitamina B12, increment de la gana, hipomagnesèmia, hipofosfatèmia.

Trastorns psiquiàtrics

Molt freqüents: insomni, ansietat.

Freqüents: confusió, depressió.

Poc freqüents: agitació, deliri, al·lucinacions, desassossec, oscil·lacions de l'estat d'ànim, canvis de l'estat mental, irritabilitat, trastorns de la son.

Trastorns del sistema nerviós

Molt freqüents: neuropatia perifèrica sensitivomotora, neuropatia perifèrica sensitiva, parestèsia, cefalea, marejos (exclòs vertigen).

Freqüents: polineuropatia, empitjorament de la neuropatia perifèrica, disgèusia, disestèsia, hipoestèsia, tremolor, síncope, mareig postural.

Poc freqüents: paraplegia, hemorràgia intracranial, hemorràgia subaracnoidea, convulsions, neuropatia perifèrica motora, parèsia, trastorn de l'atenció amb hiperactivitat, agèsia, somnolència, migranya, trastorns cognitius, trastorns neuromotors, ciàtica, mononeuropatia, trastorns de la parla, síndrome de cames inquietes, alteració de la consciència, encefalopatia*, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible*, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Estranya: neuropatia autònoma*.

Trastorns oculars

Freqüents: visió borrosa, hemorràgia conjuntival, conjuntivitis.

Poc freqüents: hemorràgia ocular, trastorns de la visió, ull sec, conjuntivitis, secreció ocular, fotofòbia, irritació ocular, augment del llagrimatge, hiperèmia conjuntival, inflamament de l'ull.

Estranya: herpes zóster oftàlmic*. Pèrdua parcial o total de la visió, afectant un o a ambdós ulls, possiblement causada per danys en el nervi òptic. La pèrdua de visió pot ser o no reversible.

Trastorns de l'oïda i del laberint

Freqüents: vertigen.

Poc freqüents: sordesa, tinnitus, hipoacúsia o altres deterioraments de l'audició.

Trastorns cardíacs

Freqüents: insuficiència cardíaca congestiva, taquicàrdia, fibril·lació auricular, palpitations, edema pulmonar i edema pulmonar agut.

Poc freqüents: insuficiència cardíaca, shock cardiogènic, infart de miocardi, angina de pit, malaltia del pit, bloqueig auriculoventricular complet, taquicàrdia, taquicàrdia sinusal, taquicàrdia supraventricular, arítmia, flutter auricular, tamponament cardíac*, aturada cardiorespiratòria*.

Estranyes: Disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra de nou inici, pericarditis*, vessament pericàrdic, malaltia pericàrdica.

Trastorns vasculars

Freqüents: hipotensió, hipotensió ortostàtica i postural, flebitis, hematoma, hipertensió, petèquies.

Poc freqüents: hemorràgia cerebral, hematoma subdural, vasculitis, accident cerebrovascular, hipertensió pulmonar, equimosi, púrpura, insuficiència venosa, dilatació venosa, hemorràgies, rubefacció, sufocacions.

Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics

Molt freqüents: dispnea, tos.

Freqüents: dispnea d'esforç, epistaxi, rinorrea, hipòxia, vessament pleural, dolor toràcic.

Poc freqüents: aturada respiratòria, congestió pulmonar, asma, alcalosi respiratòria, taquipnea, sibilances, congestió nasal, ronquera, rinitis, hiperventilació, ortopnea, dolor de pits, malestar o dolor de gola, tos productiva, disminució de la saturació d'oxigen, hemoptisi, dolor pleural, pneumonitis*, malaltia pulmonar intersticial*, insuficiència respiratòria*, hemorràgia pulmonar alveolar*

Estranya: síndrome de distrès respiratori agut*.

Trastorns gastrointestinals

Molt freqüents: vòmits, diarrea, nàusees, estrenyiment, dolor abdominal.

Freqüents: estomatitis, dispèpsia, deposicions diarriques, dolor abdominal alt, flatulència, distensió abdominal, singlot, úlceres bucals, dolor faringolaríngi, faringitis, sequedat de boca, disfàgia, hemorràgia gastrointestinal, hemorràgia rectal, trastorn de reflux esofàgic, gastritis.

Poc freqüents: pancreatitis aguda, ili paralític, colitis associades a antibiòtic, colitis, hematemesi, diarrea hemorràgica, enteritis, enterocolitis, molèsties abdominals, eructes, trastorn de la motilitat gastrointestinal, obstrucció intestinal, dolor bucal, arcades, canvis en els hàbits intestinals, dolor esplènic, esofagitis, gastritis, dolor gastrointestinal, hemorràgia gingival, dolor gingival, hèrnia de hiat, síndrome d'intestí irritable, petèquies en la mucosa oral, hipersecreció salivar, llengua bruta, decoloració de la llengua, impactació fecal.

Trastorns hepatobiliars

Poc freqüents: hepatitis, hemorràgia hepàtica, hipoproteinèmia, hiperbilirubinèmia.

Trastorns de la pell i del teixit subcutani

Molt freqüents: exantema.

Freqüents: edema periorbitari, urticària, exantema pruriginós, picor, eritema, augment de la sudació, pell seca, èczema, cel·lulitis.

Poc freqüents: exantema eritematós, reacció de fotosensibilitat, contusió, picor generalitzat, exantema maculós, exantema papulós, psoriasi,

exantema generalitzat, edema de parpella, edema facial, dermatitis, alopecia, trastorn de les ungles, decoloració de la pell, dermatitis atòpica, alteració de la textura del cabell, exantema calent, suors nocturnes, dolor a la pressió, ictiosi, nòdul cutani.

Estranyes: Exantema vasculític*, vasculitis leucocitoclàstica*.

Trastorns musculoesquelètics, del teixit conjuntiu i dels ossos

Molt freqüents: miàlgia, artràlgies, dolor ossi.

Freqüents: debilitat muscular, dolor musculoesquelètic, rampes musculars, dolor d'esquena, tumefacció perifèrica.

Poc freqüents: espasmes musculars, contraccions musculars o sensació de pesadesa, rigidesa muscular, tumefacció articular, rigidesa articular, dolor als glutis, inflament, dolor de mandíbula, dolor a les extremitats.

Trastorns renals i urinaris

Freqüents: insuficiència renal, disúria, hematúria.

Poc freqüents: insuficiència renal aguda, oligúria, còlic renal, proteinúria, retenció urinària, freqüència urinària, dificultat per a la micció, dolor al flanc abdominal, incontinència urinària, urgència de micció.

Trastorns de l'aparell reproductor i de la mama

Poc freqüents: dolor testicular, disfunció erèctil.

Trastorns generals i alteracions al lloc d'administració

Molt freqüents: fatiga, pirèxia, astènia, edema perifèric.

Freqüents: debilitat, letargia, rigidesa, malestar, síndrome pseudogripal, dolor toràcic, dolor local, edema, neuràlgia.

Poc freqüents: caigudes, hemorràgia de la mucosa, inflamació de les mucoses, flebitis al lloc de la injecció, inflamació per extravasació, hipersensibilitat a l'exploració, eritema i/o dolor al lloc de la injecció, sensació de fred, sensació de pressió toràcica, dolor inguinal amb malestar toràcic, tibantor toràcica, deteriorament físic general.

Exploracions complementàries

Freqüents: aprimament, augment sèric de la lactato deshidrogenasa, elevació de l'alanina aminotransferasa, elevació de l'aspartato aminotransferasa, augment sèric de la creatinina, augment sèric de la fosfatasa alcalina, alteració inespecífica de les proves de funció hepàtica.

Poc freqüents: elevació de la bilirubina, augment sèric de la urea, elevació de la gamma glutamiltransferasa, elevació de l'amilasa sèrica, descens del recompte d'eritròcits, descens del recompte de glòbuls blancs, descens del bicarbonat sèric, ritme irregular del cor, elevació de la proteïna C-reactiva, descens del fosfat sèric, augment de pes, disminució de l'albumina sèrica.

Lesions traumàtiques i intoxicacions

Poc freqüents: complicacions relacionades amb el catèter, dolor postprocediment, hemorràgia postprocediment, cremades.

*Procedents de fonts postcomercialització.

RISCOS ASSOCIATS A LA LENALIDOMIDA (REVLIMID®)

Prendre un medicament sempre suposa un risc. Tot i que és possible que els medicaments de l'estudi tinguin riscos desconeguts o que no es poden preveure en l'actualitat, a vostè se li controlarà atentament per detectar qualsevol problema. No dubti a consultar al metge de l'estudi o comunicar-li qualsevol molèstia o preocupació que tingui, encara que cregui que no està relacionada amb els medicaments de l'estudi.

Riscos de la lenalidomida

La lenalidomida s'ha estudiat en voluntaris sans i en pacients amb càncers de la sang o altres òrgans o amb altres malalties. Com qualsevol altre tractament experimental, la lenalidomida pot implicar riscos o produir efectes secundaris, alguns dels quals encara es desconeixen.

A continuació s'indiquen els efectes secundaris més freqüents o més importants medicament que s'han registrat en estudis ja finalitzats o encara en marxa i s'han considerat relacionats amb la lenalidomida. En alguns casos, els efectes secundaris poden ser greus o duradors. També és possible que no desapareguin mai o que causin la mort. No es tracta d'una llista exhaustiva, però el metge de l'estudi resoldrà tots els dubtes que vostè tingui i li proporcionarà més informació, si és del seu interès.

Efectes molt freqüents (probabilitat d'aparició superior al 10%):

Baix nombre de glòbuls blancs (amb o sense febre) [leucopènia, neutropènia, neutropènia febril, granulocitopènia, limfopènia]. Anèmia. Disminució de les cèl·lules que ajuden a que la sang es coaguli [trombocitopènia]. Visió borrosa. Diarrea. Dolor [dolor abdominal alt, dolor abdominal, dolor dental]. Estrenyiment. Nàusees. Vòmits. Sensació de debilitat i malestar [astènia]. Cansament [fatiga]. Inflament [edema, edema perifèric]. Febre [pirèxia]. Calfreds. Pneumònia o altres infeccions [pneumònia, bronquitis, infecció de les vies respiratòries altes, infecció urinària, erisipela, gastroenteritis, herpes simple, herpes zòster, grip, infecció de les vies respiratòries baixes, sinusitis, sèpsia, bacterièmia]. Irritació de nas i/o gola [rinofaringitis, faringitis]. Congestió nasal [rinitis]. Pèrdua de pes. Disminució de la gana. Desequilibri químic de la sang [hipopotasèmia, hipocalcèmia, hipofosfatèmia, hipomagnesèmia, hiponatrèmia]. Dolor muscular, articular i toràcic no cardíac [dolor en una extremitat, artràlgia, dolor toràcic i miàlgia]. Marejos. Alteració del sentit del gust [disgèusia]. Mal de cap. Alteració del sentit del tacte [hipoestèsia]. Dolor i reducció de la sensibilitat als nervis [neuropatia, neuropatia perifèrica, neuropatia sensitiva perifèrica]. Tremolor. Tos. Dificultat per respirar [dispnea]. Hemorràgia del nas [epistaxi]. Coàgul de sang a les extremitats inferiors, els pulmons, el cor, el cervell i altres òrgans [embòlia pulmonar, trombosi venosa profunda]. Sequedat de la pell. Picor. Reacció al·lèrgica [erupció, hipersensibilitat (en la categoria d'efectes infreqüents)].

Efectes freqüents (probabilitat d'aparició de l'1% al 10%):

Nombre atípicament baix de cèl·lules sanguínies [pancitopènia]. Atac de cor [infart agut de miocardi]. Alteració dels batecs del cor [fibril·lació auricular, palpitations, taquicàrdia]. Fallida del cor [insuficiència cardíaca, insuficiència cardíaca congestiva]. Disminució de l'oxigen que arriba al teixit del cor [isquèmia miocàrdica]. Opacitat del cristal·lí [cataracta]. Sequedat de la boca. Indigestió [dispèpsia]. Reducció de l'activitat intestinal [trastorn de la motilitat gastrointestinal]. Caiguda. Disminució de la consciència amb sopor, desgana i apatia [letargia]. Alteració de l'analítica del fetge [alteració de les proves de funció hepàtica, elevació de l'alanina aminotransferasa, elevació de la gamma glutamiltransferasa]. Pèrdua de líquids [deshidratació]. Diabetis [diabetis mellitus]. Elevació del sucre a la sang [hiperglucèmia]. Elevació de l'àcid úric a la sang [hiperuricèmia]. Acumulació de ferro a l'organisme [sobrecàrrega de ferro]. Debilitat

muscular. Càncer [leucèmia mieloide aguda, limfoma de limfòcits B, carcinoma basocel·lular, carcinoma escamós]. Ictus [accident cerebrovascular]. Formigueig a la pell [parestèsies]. Desmai [síncope]. Depressió, canvis d'humor [alteració de l'humor]. Fallida dels ronyons [insuficiència renal]. Trastorn de la respiració [dificultat respiratòria]. Sudoració excessiva [hiperhidrosi]. Suors nocturnes. Acumulació de sang a la pell [hematoma]. Tensió arterial alta o baixa [hipertensió, hipotensió]. Falta de rec sanguini a les extremitats [isquèmia perifèrica]. Coàgul a una vena [trombosi]. Augment ràpid de la mida del tumor [brot tumoral].

A més, els següents riscos s'han notificat després de la comercialització de la lenalidomida i Celgene els considera relacionats:

- Inflamació dels pulmons [pneumonitis]
- Activitat excessiva o insuficient de la tiroide [hipertiroidisme i hipotiroidisme]
- Trastorns al·lèrgics greus, com ara:
 - Inflament sota la pell (angioedema).
 - Reaccions al·lèrgiques greus de la pell que poden afectar la mucosa que recobreix el nas, l'estómac i els intestins, o erupció amb desprendiment de la capa superior de la pell [síndrome d'Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica].
- Mort ràpida de cèl·lules canceroses i acumulació dels seus continguts, cosa que produeix un desequilibri químic a l'organisme que pot danyar els ronyons (síndrome de lisi tumoral).

Nous càncers

En estudis clínics de mieloma múltiple de nou diagnòstic s'ha registrat un major nombre de nous càncers, com ara leucèmia aguda (càncers de la sang) i càncers limfàtics, en els pacients que van rebre tractament amb melfalan i lenalidomida o primerament amb melfalan i trasplantament de progenitors hematopoètics i a continuació amb lenalidomida, que en els pacients tractats amb melfalan i/o trasplantament de progenitors hematopoètics seguit de placebo (càpsules sense medicament actiu). S'ha notificat un major nombre de càncers de pell i tumors sòlids quan la lenalidomida s'administra conjuntament amb la dexametasona. Els pacients han d'informar els seus metges de la seva història clínica i de les seves possibles preocupacions pel que fa a aquest major risc de presentar altres càncers. El seu metge el vigilarà per detectar qualsevol possible nou càncer que pugui aparèixer durant el tractament.

Altres riscos

Si un metge que no sigui de l'estudi li recepta un medicament per una altra malaltia o si vostè està prenent algun medicament de venda sense recepta o vitamines, ha de comunicar-ho al personal de l'estudi. És important que ho faci, ja que la interacció d'alguns medicaments pot provocar efectes secundaris greus.

Informi el metge de l'estudi de totes les malalties i al·lèrgies que té o que ha tingut en el passat i de qualsevol medicament que estigui prenent, inclosos els de venda sense recepta, les vitamines, els productes d'herbolari i els medicaments o tractaments homeopàtics o de medicina alternativa. És important que ho faci perquè una possible interacció amb alguns medicaments, vitamines o altres productes pot causar efectes secundaris greus o és possible que encara no es conegui.

S'ha observat que, en alguns pacients, la lenalidomida augmenta els nivells de digoxina a la sang. Si vostè està prenent aquest medicament, comuniqui-ho al seu metge.

És possible que la seva malaltia no millori o fins i tot empitjori durant la seva participació en l'estudi. Si desitja més informació sobre els riscos i els efectes secundaris, pregunti-ho al metge de l'estudi.

Riscos associats a l'embaràs

La lenalidomida està relacionada amb la talidomida, un medicament que produeix greus malformacions de naixement que poden causar la mort. Si es pren lenalidomida durant l'embaràs es poden produir malformacions congènites o la mort del fetus. Les dones han d'evitar quedar embarassades durant el tractament amb lenalidomida. Com s'ha explicat, es desconeix el risc de malformacions congènites. Si vostè és una dona, s'ha de comprometre a no quedar embarassada durant el tractament amb lenalidomida.

La probabilitat que es formin coàguls de sang és major en els pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona. Per això es recomana no sotmetre's a tractament substitutiu amb hormones ni prendre píndoles anticonceptives sense parlar-ho abans amb el metge per sospesar-ne els riscos i els avantatges.

La lenalidomida roman al semen dels homes sans, en concentracions molt baixes, fins a tres dies després de la interrupció del tractament. En pacients que no poden eliminar-la, com ara els que tinguin problemes renals, la lenalidomida pot romandre-hi més de tres dies. Com a mesura de seguretat, tots els pacients mascles han d'utilitzar preservatius en les seves relacions sexuals durant el tractament amb lenalidomida, quan aquest s'interrompi temporalment i fins a 28 dies després de la seva finalització definitiva, si la seva parella està embarassada o en edat de tenir fills.

RISCOS ASSOCIATS A L'ÚS DE BUSULFAN (Busilvex®)

Igual que el melfalan, el busulfan (Busilvex®) és un agent que danya l'ADN de les cèl·lules i ataca tant les cèl·lules del mieloma com les cèl·lules normals de la medul·la òssia donant lloc a un descens dels glòbuls blancs, les plaquetes i els glòbuls vermells, per la qual cosa pot facilitar el risc d'infecció, hemorràgies i anèmia. Per això s'administren les cèl·lules mare obtingudes del mateix pacient com a "rescat" (autotrasplantament). Altres efectes secundaris que pot provocar el busulfan (Busilvex®) són epilèpsia (s'administra tractament preventiu) o alteració del funcionament del fetge (que es coneix com malaltia venooclusiva hepàtica), molt poc freqüent quan el busulfan (Busilvex®) s'administra per via intravenosa, com és el cas del present estudi. Durant el tractament amb busulfan (Busilvex®), per evitar la toxicitat neurològica, vostè rebrà tractament profilàctic amb difenilhidantoina i/o clonazepam/lorazepam segons li especifiqui el seu metge.

4. BENEFICIS ESPERABLES I TRACTAMENTS ALTERNATIU

Actualment només la quimioteràpia convencional està aprovada com a tractament d'inducció. La quimioteràpia convencional és el règim combinat de fàrmacs que es considera de tractament clàssic o estàndard per part de la comunitat mèdica internacional. Més concretament, i en el cas de la inducció a la remissió de la malaltia, aquesta quimioteràpia convencional la componen les següents opcions de cicles de tractament: VAD (règim compost de vincristina, adriamicina i dexametasona), ciclofosfamida i dexametasona, o VBMCP (règim compost de vincristina, BCNU, melfalan, ciclofosfamida i prednisona) en alternança amb VBAD (règim compost de vincristina, BCNU, adriamicina i dexametasona). El Grupo Español de Mieloma i altres han demostrat que els resultats de la quimioteràpia són inferiors als obtinguts amb la combinació de bortezomib, talidomida i dexametasona (VTD). Tot i així, aquesta última combinació encara no està aprovada per les autoritats sanitàries i, d'altra banda, l'associació de lenalidomida (Revlimid®) en comptes de talidomida a bortezomib/dexametasona pot resultar menys tòxica i possiblement més eficaç. D'altra banda, l'autotrasplantament amb el tractament estàndard amb melfalan-200 tindria en les millors condicions una eficàcia similar a l'associació de melfalan-140 i busulfan (Busilvex®). El tractament de consolidació amb VRD no està aprovat, per la qual cosa no es pot administrar fora del context d'un assaig clínic.

A més, independentment de que pugui beneficiar-se particularment o no en el tractament de la seva malaltia, els resultats d'aquest estudi, encara que siguin negatius, ajudaran els

investigadors a aprendre més sobre la malaltia i sobre aquests nous trastorns, la qual cosa sens dubte ajudarà altres pacients en el futur. En qualsevol cas, el seu metge li parlarà oportunament de qualsevol altra medicació que s'estigui investigant i que pugui estar disponible per al tractament de la seva malaltia. Així mateix, li recordem que és un dret fonamental de tot pacient retirar-se de l'assaig en qualsevol moment si aquesta és la seva decisió i sense donar cap tipus d'explicació ni témer qualsevol tipus de perjudici en l'assistència mèdica que se li seguirà prestant.

5. RESPONSABILITAT I ASSEGURANÇA

La Fundació PETHEMA com a promotor d'aquest estudi ha subscrit una pòlissa d'assegurança amb la companyia HDI Hanover International número 130/001/008644 la cobertura de la qual, en termes i provisions, comprèn la seva responsabilitat legal davant d'hipotètiques lesions derivades de la participació en l'estudi i que compleix estrictament amb les exigències legals establertes al Reial Decret 223/2004 d'assajos clínics.

Així mateix, l'informem que és possible que la seva participació en un assaig clínic modifiqui aspectes substancials de la seva esfera privada i de la seva situació jurídica que poden fer variar les condicions declarades en determinats contractes d'assegurança (assegurances de vida, per exemple) o altres.

6. CONFIDENCIALITAT I AUTORITZACIÓ PER ACCEDIR I UTILITZAR LA INFORMACIÓ MÈDICA

Tota la informació continguda en aquests assaig clínic es considerarà informació confidencial respectant l'anonimat en tot moment, tal com marca la legislació vigent (Constitució Espanyola, Llei 29/2006 de Garanties i Ús Racional dels Medicaments, Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal (LOPD 15/1999), Reial Decret 223/2004 d'assajos clínics, etc.).

Quan firmi aquest document, vostè autoritzarà l'accés directe als seus registres mèdics per part de les persones que tinguin motius legítims per consultar-los amb la finalitat de supervisió, seguiment i/o inspecció de la qualitat de l'estudi tal com exigeixen les normes de bona pràctica clínica. En qualsevol cas, aquest accés serà d'acord amb la normativa aplicable de protecció de dades preservant la seva identitat i sota obligació de confidencialitat.

Les dades recollides al llarg de l'estudi s'inclouran en un fitxer propietat del centre. Vostè podrà exercir els drets ARCO (accés, rectificació, cancel·lació i oposició) sobre aquestes dades amb el metge responsable de l'estudi.

En el cas de la cessió de dades clíniques a tercers països, el promotor garantirà un nivell de protecció de la confidencialitat equivalent al del nostre país.

El personal de l'estudi, el Comitè Ètic d'Investigació Clínica, les autoritats reguladores, l'auditor, l'investigador coordinador de l'estudi, el promotor i els seus representants hauran de revisar la informació mèdica obtinguda de vostè per al seu ús en aquest estudi, amb la finalitat de registrar exactament tota la informació necessària. A més, amb la finalitat de revisar les troballes de l'estudi, les autoritats i els organismes reguladors podran tenir accés al seu historial mèdic.

Vostè també podrà accedir a la seva informació una vegada completada la investigació, disposant, si ho estima oportú, del seu dret a rebre una còpia de la informació mèdica obtinguda de vostè en el curs de l'estudi. Igualment podrà sol·licitar que se li comuniquin els resultats de l'estudi.

Només aquelles dades de la història clínica que estiguin relacionades amb l'assaig seran objecte de comprovació per part de terceres persones. Aquesta comprovació es farà, en la mesura que sigui possible, en presència de l'Investigador Principal/Investigadors Col·laboradors, responsables de garantir la confidencialitat de totes les dades de les històries clíniques pertanyents als subjectes que participen en l'assaig clínic. Les dades recollides per a

l'estudi estaran identificades mitjançant un codi i només l'investigador principal/col·laboradors podrà/podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica.

El promotor controlarà totes les dades recollides en l'estudi i complirà amb totes les lleis vigents al lloc on s'hagin obtingut les dades.

7. PUBLICACIÓ DE LES DADES

Totes les dades obtingudes de la investigació seran publicades en les seves conclusions en forma d'un o més articles científics, sense que existeixi cap menció de la identitat dels pacients que van col·laborar en l'estudi en compliment de l'adequat deure de confidencialitat.

8. INFORMACIÓ ADDICIONAL

Qualsevol nova informació referent als fàrmacs emprats en l'estudi i que pugui afectar la seva disposició per participar-hi, que es descobreixi durant la seva participació, li serà comunicada pel seu metge al més aviat possible.

L'informem que la realització d'aquest estudi comporta un treball i un temps d'investigació específics, per la qual cosa tant l'hospital com els professionals que hi participen, inclòs l'investigador, rebran una compensació econòmica per part del promotor.

Aquest estudi d'investigació ha estat revisat i aprovat pel Comitè Ètic del seu hospital. Si té preguntes o dubtes al voltant de l'estudi pot i ha de consultar-les al seu metge responsable a l'estudi, el Dr. _____, podent també trucar al número de telèfon _____.

CONSENTIMENT INFORMAT ESCRIT DEL PACIENT

Estudi fase III nacional, multicèntric, obert, aleatoritzat, de tractament d'inducció amb bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguit de dosis altes de quimioteràpia amb melfalan-200 versus busulfan-melfalan i consolidació amb VRD per a pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic menors de 65 anys.

Codi de protocol: GEM2012MENOS65

Jo, (nom complet), _____

He tingut l'oportunitat de fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut informació suficient en relació amb l'estudi.

He llegit el full informatiu que se m'ha lliurat.

He parlat amb el Dr. _____

Entenc que la meva participació és voluntària.

Entenc que puc abandonar l'estudi:

1. Quan ho desitgi
2. Sense que hagi de donar explicacions
3. Sense que això afecti les meves cures mèdiques

Mitjançant la signatura del present escrit accepto voluntàriament prendre part en l'assaig clínic i dono la meva autorització per a l'ús de tota la informació obtinguda. Entenc que rebré una còpia firmada del present consentiment informat.

Signatura del pacient

Data

Nom de l'investigador i signatura

Data

CONSENTIMENT INFORMAT ORAL DEL PACIENT EN PRESENCIA DE TESTIMONIS

Estudi fase III nacional, multicèntric, obert, aleatoritzat, de tractament d'inducció amb bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguit de dosis altes de quimioteràpia amb melfalan-200 versus busulfan-melfalan i consolidació amb VRD per a pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic menors de 65 anys.

Codi de protocol: GEM2012MENOS65

Jo, (nom complet), _____

declaro sota la meva exclusiva responsabilitat que: (nom del pacient que participa en l'assaig clínic)

Ha tingut l'oportunitat de fer preguntes sobre l'estudi.

Ha rebut informació suficient en relació amb l'estudi.

Ha llegit el full informatiu que se li ha lliurat

Ha parlat amb el Dr. _____.

Entén que la seva participació és voluntària.

Entén que pot abandonar l'estudi:

1. Quan ho desitgi
2. Sense que hagi de donar explicacions
3. Sense que això afecti les seves cures mèdiques

Signatura del testimoni

Data

Nom de l'investigador i signatura

Data

CONSENTIMENT INFORMAT DEL REPRESENTANT LEGAL

Estudi fase III nacional, multicèntric, obert, aleatoritzat, de tractament d'inducció amb bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRD-GEM), seguit de dosis altes de quimioteràpia amb melfalan-200 versus busulfan-melfalan i consolidació amb VRD per a pacients amb mieloma múltiple de nou diagnòstic menors de 65 anys.

Codi de protocol: GEM2012MENOS65

Jo, (nom complet), _____

En la meua capacitat de: (relació amb el pacient) _____ de (nom del participant)

He llegit el full informatiu que se m'ha lliurat.

He tingut l'oportunitat de fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut respostes satisfactòries.

He rebut informació suficient en relació amb l'estudi.

He parlat amb el Dr. _____

Entenc que la seva participació és voluntària.

Entenc que pot abandonar l'estudi:

1. Quan ho desitgi
2. Sense que hagi de donar explicacions
3. Sense que això afecti les seves cures mèdiques

(Nom del pacient) _____ ha rebut tota la informació rellevant en la meua presència, adaptada al seu nivell de comprensió, se li ha informat que només les dades de la història clínica que estiguin relacionades amb l'assaig seran objecte d'aprovació per part de terceres persones i accedeix a participar. Mitjançant el present escrit dono el meu consentiment perquè aquesta persona participi en aquest estudi.

Signatura del representant

Data

Signatura de l'investigador

Data