

---

## PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

**Fármacos:** Lenalidomida (Revlimid®) y MLN9708.

**Código de protocolo:** GEM2014MAIN

**Fecha de protocolo:** 20 de mayo de 2014

**Título del estudio:** Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708 tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico.

**Fase de desarrollo:** III

Número de EudraCT: 2014-000554-10

Promotor: Fundación PETHEMA

Coordinador del ensayo: Dr. Joan Bladé, Hospital Clínico de Barcelona

En colaboración con los co-investigadores:

Dra. Laura Rosiñol, Hospital Clínico, Barcelona

Dr. Juan José Lahuerta, Hospital Doce de Octubre, Madrid

Dr. Jesús San Miguel, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Dr. Javier de la Rubia, Hospital La Fe, Valencia

Dra. M<sup>a</sup> Victoria Mateos, Hospital Clínico, Salamanca

ENTIDADES COLABORADORAS: Celgene, Millennium

---

CONFIDENCIAL  
PROPIEDAD DE FUNDACIÓN PETHEMA  
NO PUEDE SER UTILIZADO, DIVULGADO O PUBLICADO SIN EL CONSENTIMIENTO DE LA FUNDACIÓN  
PETHEMA.

---

## PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Código de protocolo: GEM2014MAIN

He leído este protocolo y acepto supervisar y dirigir la realización de este ensayo de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, consentimiento informado, directrices de la buena práctica clínica e ICH y de la Declaración de Helsinki.

Firma del personal de Fundación PETHEMA

Dr. J. Bladé	-----	-----
(Coordinador del ensayo)	Firma	Fecha

Dr. Joaquín Díaz Mediavilla	-----	-----
(Representante F. PETHEMA)	Firma	Fecha

Investigador Principal:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Definición</b>
AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
ALT	Alanina transaminasa
AST	Aspartato transaminasa
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CM	Componente Monoclonal
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CTC	(NCI) Criterios de toxicidad común
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMR	Enfermedad Mínima Residual
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GEM	Grupo Español de Mieloma
ICH	International Conference on Harmonisation
IF	Inmunofijación
IMWG	International Myeloma Working Group
IV	Intravenoso
LSN	Límite Superior de Normalidad
Mg	Miligramo
ml	Mililitro
MM	Mieloma Múltiple
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
Mmol	Milimol
MO	Médula ósea
NCI	Instituto Nacional del Cáncer
NYHA	New York Heart Association
PH	Progenitores Hematopoyéticos
RC	Remisión completa
RP	Remisión parcial
SAE	Serious Adverse Event
sFLC	Cadenas ligeras libres en suero
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNMP	Segundas Neoplasias Malignas Primarias
VGPR	Very Good Partial Response

## **1. RESUMEN**

### **1.1. Tipo de solicitud**

Ensayo clínico con un con un producto en fase de investigación clínica (PEI).

### **1.2. Identificación del promotor**

Fundación PETHEMA

CIF: G-81245706

Representante: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla

Servicio de Hematología

Hospital Clínico San Carlos

C/ Profesor Martín Lagos s/n

28040 Madrid

Telf: 91-330 33 12

Fax: 91-330 33 11

Correo electrónico: [pethema@pethema.es](mailto:pethema@pethema.es)

### **1.3. Título del ensayo clínico**

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708 tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico.

### **1.4. Código del protocolo**

GEM2014MAIN

### **1.5. Coordinadores del ensayo**

Dr. J. Bladé

Servicio de Hematología

Hospital Clínic

Villarroel, 170

08036 Barcelona, España

Telf: 93 227 54 28

En colaboración con:

Dra. Laura Rosiñol  
Servicio de Hematología  
Hospital Clínic  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España  
Telf: 93 227 54 28

Dr Juan José Lahuerta  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Ctra. Andalucía, Km 5,5  
28048 Madrid  
Telf: 91 390 85 25

Drs. Jesús San Miguel  
Servicio de Hematología  
Clínica Universitaria de Navarra  
Av. Pio XII, 36  
31008 Pamplona / Iruña  
Telf: 94 829 63 97

María Victoria Mateos  
Servicio de Hematología  
Hospital de Salamanca  
Paseo de San Vicente, 58-182  
37007 Salamanca  
Telf: 91 390 85 25

Dr. Javier de la Rubia  
Servicio de Hematología  
Hospital La Fe  
C/Bulevar Sur, s/n  
46026 Valencia  
Telf: 96 124 41 92

## 1.6. Nombre y calificación de las personas responsables de la monitorización

Trial Form Support (TFS)

## 1.7. Fármacos experimentales y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración y grupo terapéutico

- Fármaco experimental: Lenalidomida (Revlimid®)  
Forma farmacéutica: cápsulas  
Vía de administración: oral  
Grupo terapéutico: inmunomodulador (L04AX04)
- Fármaco experimental: MLN9708  
Forma farmacéutica: capsulas  
Vía de administración: oral  
Grupo terapéutico: Inhibidor del proteasoma. Antineoplásicos (L01XX32)

## 1.8. Fase del ensayo clínico

Fase III

## 1.9. Objetivos del ensayo

Los objetivos primarios de este estudio son:

- Impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) al añadir MLN9708 al tratamiento de mantenimiento postrasplante con Lenalidomida/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- Evaluar la evolución y el significado clínico de la enfermedad mínima residual (EMR) desde el inicio del mantenimiento y anualmente durante 5 años.
- Supervivencia global (SG)
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de mantenimiento.

### 1.10. Diseño

Este protocolo es un estudio fase III, nacional, multicéntrico, comparativo, abierto y aleatorizado para comparar la SLP de dos esquemas de mantenimiento postrasplante (Lenalidomida/dexametasona vs. Lenalidomida/dexametasona/MLN9708).

Todos los pacientes incluidos deberán haber sido homogéneamente tratados con VRD-GEM de inducción, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos acondicionado con Melfalán-200 o bien con Busulfan endovenoso junto a melfalan-140 y consolidación con VRD-GEM (ensayo clínico GEM2012MENOS65).

El período **pre-tratamiento** incluye la visita de selección en la que se cumplimenta el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Posteriormente se evalúa al paciente para determinar su elegibilidad. Los procedimientos para la selección se realizarán en un período de 21 días antes de la primera dosis de medicación (días -21 al 0). Todos los procedimientos del período pre-tratamiento se realizarán tras la finalización de los 2 ciclos de consolidación postrasplante con VRD coincidiendo con la visita final de estudio del ensayo clínico GEM2012MENOS65.

En el periodo de **tratamiento** los pacientes elegibles serán incluidos en el estudio y recibirán tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida / dexametasona versus Lenalidomida /dexametasona /MLN9708. Cada ciclo tendrá una duración de 28 días. La rama A de tratamiento consistirá en la administración de Lenalidomida 15 mg/día/oral los días 1-21 y dexametasona 20 mg/día los días 1-4 y 9-12 por vía oral durante un período de dos años. La rama B de mantenimiento será igual a la rama A con la adición de MLN9708 durante los dos años de mantenimiento, a la dosis de 4 mg/día los días 1, 8 y 15 del ciclo.

Los pacientes con EMR negativa a los dos años de tratamiento de mantenimiento finalizarán el tratamiento. Los pacientes con EMR positiva seguirán con el tratamiento con Lenalidomida/dexametasona hasta completar 5 años de mantenimiento. En este caso, la dexametasona de 20 mg/d se administrará sólo los días 1-4 del ciclo mientras que la dosis de Lenalidomida no se modificará (siempre que no fuera preciso para el tratamiento de efectos adversos).

Una vez finalizada la fase de tratamiento activo, los pacientes entrarán en la fase de **seguimiento** a largo plazo en que se visitarán cada 3 meses para evaluación de la progresión y de la supervivencia.

### 1.11. Enfermedad en estudio

Mieloma múltiple (MM).

### **1.12. Variables principales de valoración**

Las variables de eficacia principales son:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) tras los dos regímenes de mantenimiento.

Las variables de eficacia secundaria son:

- Estudios secuenciales de enfermedad mínima residual negativa (EMR) al inicio y anual durante 5 años.
- Supervivencia global desde el inicio del mantenimiento.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de mantenimiento.

### **1.13. Población del estudio**

#### **Población en estudio**

Pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico que hayan sido tratados previamente dentro del ensayo clínico GEM2012MENOS65, y que tras completar las fases iniciales del tratamiento (inducción, trasplante autólogo y consolidación) presenten al menos una respuesta mínima y no toxicidad limitante atribuible a la Lenalidomida, bortezomib, dexametasona o al trasplante.

#### **Número de pacientes**

Se incluirán al menos 316 pacientes. La inclusión será competitiva, por lo que no se prevé un número limitado de pacientes por centro participante.

### **1.14. Duración del tratamiento**

Los pacientes incluidos en el ensayo recibirán tratamiento de mantenimiento con ciclos mensuales durante dos años. Aquellos pacientes que al finalizar el mantenimiento persistan con EMR positiva continuarán con mantenimiento con Lenalidomida/dexametasona hasta completar 5 años de mantenimiento.

### **1.15. Calendario y fecha prevista de finalización**

El inicio del ensayo está previsto aproximadamente para septiembre de 2014; se estima que el reclutamiento estará finalizado en septiembre de 2018, de forma que el último paciente reclutado complete los dos años de mantenimiento en septiembre de 2020. El informe final deberá ser realizado antes de diciembre de 2021.



## 2. INDICE

PÁGINAS DE FIRMAS DEL PROTOCOLO.....	2
LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
1.1. Tipo de solicitud.....	4
1.2. Identificación del promotor.....	4
1.3. Título del ensayo clínico.....	4
1.4. Código del protocolo.....	4
1.5. Coordinadores del ensayo.....	4
1.6. Nombre y calificación de las personas responsables de la monitorización.....	6
1.7. Fármacos experimentales y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración y grupo terapéutico.....	6
1.8. Fase del ensayo clínico.....	6
1.9. Objetivos del ensayo.....	6
1.10. Diseño.....	7
1.11. Enfermedad en estudio.....	7
1.12. Variables principales de valoración.....	8
1.13. Población del estudio.....	8
1.14. Duración del tratamiento.....	8
1.15. Calendario y fecha prevista de finalización.....	8
<b>2. INDICE.....</b>	<b>9</b>
<b>3. INFORMACIÓN GENERAL.....</b>	<b>12</b>
3.1. Identificación del ensayo.....	12
3.1.1. Código de protocolo.....	12
3.1.2. Título del ensayo.....	12
3.2. Tipo de ensayo clínico.....	12
3.3. Descripción de los productos del ensayo.....	12
3.4. Datos relativos al promotor.....	12
3.5. Identificación del monitor.....	13
3.6. Duración prevista del ensayo.....	13
3.7. Número de pacientes previstos.....	13
3.8. Lista de tablas en el texto.....	13
<b>4. INTRODUCCION Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>13</b>
4.1. Antecedentes científicos.....	13
4.1.1. Repaso general del mieloma múltiple.....	13
4.1.2. Tratamiento actual del mieloma múltiple.....	14
4.2. Justificación del estudio.....	15
4.3. Objetivos del ensayo.....	16
4.3.1. Objetivos Primarios.....	16
4.3.2. Objetivos secundarios.....	16

---

<b>5. TIPO DE ENSAYO</b> .....	17
5.1. Diseño global.....	17
5.2. Plan de estudio.....	17
5.3. Procedimiento del estudio.....	18
<b>6. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO</b> .....	22
6.1. Criterios de inclusión.....	22
6.2. Criterios de exclusión.....	23
6.3. Número de sujetos previstos.....	24
6.4. Retirada de los pacientes del ensayo.....	24
<b>7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO</b> .....	25
7.1. Materiales del ensayo clínico.....	25
7.2. Preparación, cuidados y almacenamiento de los fármacos del ensayo.....	25
7.3. Administración y esquema de tratamiento.....	26
7.4. Modificación de dosis y retrasos.....	27
7.4.1. Lenalidomida.....	28
7.4.2. Dexametasona.....	29
7.4.3. MLN9708.....	29
7.5. Envasado y etiquetado.....	34
7.6. Tratamiento de soporte.....	34
7.7. Tratamiento de los efectos adversos.....	34
7.8. Medicaciones permitidas.....	37
7.9. Medicaciones prohibidas.....	37
7.10. Precauciones y restricciones.....	38
7.11. Cumplimiento del tratamiento.....	39
7.12. Riesgos asociados a los medicamentos experimentales.....	39
<b>8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA</b> .....	39
8.1. Variables principales y secundarias.....	39
8.2. Valoración de la respuesta.....	40
<b>9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS</b> .....	40
9.1. Información mínima.....	40
9.1.1. Acontecimientos adversos.....	40
9.1.2. Acontecimientos adversos graves (AAG).....	41
9.2. Calificación de un acontecimiento adverso.....	43
9.3. Procedimientos para la comunicación de AAG del investigador al promotor.....	45
9.4. Notificación a la Autoridades Sanitarias y a los Comités Éticos.....	46
9.5. Embarazo.....	47
9.5.1. Mujeres con capacidad de gestación.....	47
9.5.2. Varones.....	48

---

<b>10. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	50
10.1. Buena práctica clínica.....	50
10.2. Consideraciones éticas.....	50
10.3. Información al paciente y consentimiento informado.....	50
10.4. Confidencialidad de los pacientes.....	50
10.5. Cumplimiento del protocolo.....	51
10.6. Finalización prematura del estudio.....	51
10.7. Responsabilidad y seguro.....	51
<b>11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS</b> .....	52
11.1. Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo.....	52
11.1.1. Investigador.....	52
11.1.2. Monitor.....	52
11.1.3. Promotor.....	52
11.2. Auditoría.....	53
11.3. Contabilidad de la medicación.....	53
11.4. Custodia de los registros.....	54
11.5. Publicaciones de los resultados del ensayo y uso de la información.....	54
11.5.1. Normativa básica del ensayo.....	54
11.5.2. Condiciones de publicación del grupo PETHEMA.....	55
<b>12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	56
12.1. Estimación del tamaño de la muestra.....	56
12.2. Población para el análisis.....	56
12.3. Procedimientos para el manejo de los datos inexistentes, no usados y confusos.....	57
12.4. Métodos estadísticos.....	57
12.4.1. Análisis de eficacia.....	57
12.4.2. Comparaciones basales.....	58
12.5. Procedimientos para la comunicación de desviaciones del plan estadístico original.....	59
12.6. Análisis preliminar.....	59
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60

## ANEXOS

ANEXO 1: ESQUEMA DE VISITAS.....	63
ANEXO 2: ESCALAS ECOG Y KARNOFSKY PARA EL ESTADO GENERAL.....	64
ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA.....	65
ANEXO 4: CRITERIOS DE RESPUESTA.....	66
ANEXO 5: CENTRALIZACIÓN DE MUESTRAS.....	68
ANEXO 6: DECLARACIÓN DE HELSINKI.....	69
ANEXO 7: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE)-LENALIDOMIDA.....	75
ANEXO 8: FORMULARIO PARA REPORTAR EFECTOS ADVERSOS GRAVES.....	85
ANEXO 9: FORMULARIO PARA REPORTAR EMBARAZOS.....	89

### **3. INFORMACIÓN GENERAL**

#### **3.1. Identificación del ensayo**

##### **3.1.1. Código de protocolo**

GEM2014MAIN

##### **3.1.2. Título del ensayo**

Estudio fase III nacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708 tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyético para pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico.

#### **3.2. Tipo de ensayo clínico**

Ensayo clínico con un fármaco en nuevas condiciones de uso.

#### **3.3. Descripción de los productos del ensayo**

- Lenalidomida (Revlimid®)  
Cápsulas duras de 15 mg, 10 mg y 5 mg  
Administración oral  
Celgene
- MLN9708 (Ixazomib)  
Cápsulas de 4,0, 3,0 y 2,3 mg  
Administración oral  
Millennium: The Takeda Oncology Company

#### **3.4. Datos relativos al promotor**

Fundación PETHEMA

CIF: G-81245706

Representante: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla

Servicio de Hematología

Hospital Clínico San Carlos

C/Profesor Martín Lagos s/n

28040 Madrid

Telf: 91 330 33 12

Fax: 91 330 33 11

Correo electrónico: [pethema@pethema.es](mailto:pethema@pethema.es)

### **3.5. Identificación del monitor**

Trial Form Support (TFS)

Dirección: C/Arturo Soria, 336, 7º Izda.

28033 Madrid

Tel: 91 125 05 50

Fax: 91 125 05 51

Responsables principales: Beatriz Lastra/ Begoña García

Móvil: 661 438 795 / 687 858 184

Correos electrónicos: beatriz.lastra@tfscro.com /begona.garcia@tfscro.com

### **3.6. Duración prevista del ensayo**

Inclusión: desde septiembre de 2014 hasta septiembre de 2018

Periodo de tratamiento activo: desde septiembre de 2014 hasta septiembre de 2020

Informe final: antes de diciembre de 2021

### **3.7. Número de pacientes previstos**

316 pacientes.

### **3.8. Lista de tablas en el texto**

Tabla 1: Niveles de ajuste de dosis

Tabla 2: Modificaciones de dosis de Lenalidomida y MLN9708 por trombocitopenia intraciclo

Tabla 3: Modificaciones de dosis de Lenalidomida y MLN9708 por neutropenia intraciclo

Tabla 4: Ajustes de dosis de Lenalidomida y MLN9708 por rash cutáneo

Tabla 5: Manejo de la neuropatía periférica relacionada con MLN9708

Tabla 6: Modificaciones de dosis de Lenalidomida por insuficiencia renal

## **4. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### **4.1. Antecedentes científicos**

#### **4.1.1. Repaso general del mieloma múltiple**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B en sus últimos estadios de maduración (células plasmáticas). Representa la segunda neoplasia hematológica más común con una incidencia anual de aproximadamente 4 casos por 100.000 habitantes. El MM sigue siendo una enfermedad incurable. A medida que la enfermedad avanza, la disminución de la resistencia a las infecciones, la importante destrucción del esqueleto (con dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia), la anemia, la insuficiencia renal y, con menor frecuencia, las complicaciones neurológicas y la

hiperviscosidad son responsables de la morbilidad y posterior mortalidad de estos pacientes<sup>1</sup>. La supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado significativamente en los últimos años, especialmente para aquellos pacientes diagnosticados a partir del año 2001<sup>2</sup>. Esta mejoría en la supervivencia se ha observado fundamentalmente en los pacientes jóvenes, menores de 65 años y candidatos a recibir un trasplante autólogo, gracias, en parte, a la introducción de los nuevos fármacos. Sin embargo, incluso en los pacientes que han recibido los nuevos fármacos durante la inducción pretrasplante, la SLP se sitúa alrededor de los 33 meses<sup>3</sup>, hecho que justifica la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

#### 4.1.2. Tratamiento actual del mieloma múltiple

El tratamiento de elección de los pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM) consiste en un tratamiento de inducción seguido de una intensificación con altas dosis de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TASP). Sin embargo, la obtención de la remisión completa (RC) postrasplante es crucial para obtener una SLP y SG prolongadas<sup>4</sup>. Así, en la experiencia del MD Anderson, la supervivencia mediana de los pacientes en RC postrasplante oscila de 8 a 14 años frente a tan sólo 4-5 años para los pacientes en respuesta parcial<sup>5,6</sup>. En un estudio del grupo español se demuestra que la obtención de la RC postrasplante se asocia con una SG y SLP prolongadas<sup>7</sup>. El estudio mediante técnicas más sensibles como la citometría de flujo permite determinar grados de remisión completa más profundos que tienen mayor impacto en la SLP y SG. En este sentido, los recientes estudios del grupo español<sup>8,9</sup> demuestran que la obtención de una RC con enfermedad mínima residual negativa (EMR) por citometría de flujo se asocia a una SLP y SG más prolongadas que los pacientes en RC y en los que se detecta enfermedad residual.

Con el uso de los regímenes de inducción convencionales, la tasa de RC postrasplante se sitúa entre el 20-30%, la supervivencia global mediana alrededor de los 6 años y la proporción de pacientes cuya remisión se mantiene durante 10 o más años es inferior al 10%<sup>4</sup>. La asociación de talidomida/dexametasona (TD)<sup>10-12</sup> y bortezomib / dexametasona (VD)<sup>13-15</sup> se han investigado como tratamientos de inducción pretrasplante. Hay una evidencia creciente que TD es un régimen subóptimo por su limitada eficacia en pacientes con citogenética de alto riesgo (del 17p o t(4;14)) así como en los que presentan enfermedad extramedular<sup>16</sup>. Aunque los regímenes que contienen bortezomib pueden vencer parcialmente el mal pronóstico de la citogenética de alto riesgo<sup>17-19</sup>, con el uso de VD la tasa de remisiones completas no es superior al 35% obtenido con la quimioterapia convencional. Más prometedores son los llamados regímenes triples como bortezomib/adriamicina/dexametasona (PAD)<sup>20,21</sup>, Bortezomib/talidomida/ dexametasona (VTD)<sup>18,22</sup> o bortezomib/Lenalidomida/dexametasona (VRD)<sup>23,24</sup> con una tasa de RC que oscila entre el 43%-46% . La consolidación y el mantenimiento postrasplante con los nuevos fármacos constituyen opciones muy prometedoras en el MM. Así,

recientemente se ha referido que la consolidación postrasplante con Lenalidomida, bortezomib o VTD aumenta la profundidad de la respuesta<sup>25-29</sup>.

4.1.3. El papel del mantenimiento en el MM continúa siendo controvertido. Por lo que respecta al uso de los nuevos fármacos, el mantenimiento con talidomida tras trasplante autólogo ha prolongado la SG en dos series<sup>30,31</sup>. Por otro lado, la adición de talidomida en el programa de la Terapia Total II mejora significativamente la SLP así como la duración de la RC y SG en el subgrupo de pacientes con anomalías citogenéticas determinadas por citogenética convencional y mejora los resultados de la Terapia Total I que usa mantenimiento con interferón en monoterapia en términos de duración de la RC, SLP y SG<sup>32</sup>. Los grupos del CALGB e IFM han publicado recientemente resultados prometedores, particularmente en tiempo hasta la progresión, con Lenalidomida en monoterapia como mantenimiento postrasplante<sup>25,33</sup>. No obstante, en ambos estudios se ha detectado un incremento en la incidencia de segundas neoplasias. Finalmente, el grupo HOVON acaba de publicar que el mantenimiento con bortezomib mejora la SLP en comparación con talidomida<sup>34</sup> y los resultados preliminares de nuestro ensayo PETHEMA/GEM muestran que la combinación de bortezomib y talidomida es superior a talidomida sola y a interferón en términos de SLP<sup>35</sup>. Por otro lado, la EMR determinada por citometría de flujo multiparamétrica o técnicas de biología molecular puede ser muy útil para establecer durante cuánto tiempo es necesario un tratamiento.

Basado en las anteriores consideraciones, en el presente ensayo clínico se comparará la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento postrasplante con Lenalidomida y dexametasona (se adiciona dexametasona a Lenalidomida debido al sinergismo entre ambos fármacos y a la potencial disminución en la incidencia de segundas neoplasias) versus Lenalidomida, dexametasona y el inhibidor oral del proteasoma MLN9708, con una duración basada en los estudios de EMR.

## 4.2. Justificación del estudio

El tratamiento actual del MM en pacientes jóvenes incluye una inducción seguida de una intensificación con dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, eventualmente todos los pacientes progresan y fallecen a consecuencia de la enfermedad. El objetivo del mantenimiento postrasplante es prolongar la duración de la respuesta. Los estudios de mantenimiento utilizando corticoides o interferón mostraron que tan solo una pequeña proporción de pacientes se beneficiaban del mismo<sup>36-39</sup>. Sin embargo, con la introducción de los nuevos fármacos, los resultados obtenidos han sido más prometedores. Tanto talidomida<sup>30,31,40-42</sup> como bortezomib<sup>34,35</sup> y Lenalidomida<sup>25,33</sup> muestran una prolongación significativa de la SLP y en algunos estudios se obtiene un beneficio en términos de SG<sup>30,31</sup>. Por otra parte, la

limitación más importante de bortezomib para su uso a largo plazo es la neuropatía periférica. En este sentido, el nuevo inhibidor del proteasoma MLN9708 ha demostrado ser menos neurotóxico y además tiene la ventaja sobre bortezomib de administrarse por vía oral, hecho que facilita su cumplimiento en tratamientos prolongados.

Por otra parte, se desconoce la duración idónea de un tratamiento de mantenimiento. En este sentido, los estudios de mantenimiento realizados con Lenalidomida han sido hasta progresión de la enfermedad<sup>30,33</sup>. Sin embargo, el aumento inesperado en la incidencia de segundas neoplasias ha motivado que se replantee el beneficio de un tratamiento de mantenimiento indefinido versus un tratamiento de duración limitada.

En este sentido, los estudios de EMR secuenciales permiten detectar a los pacientes en remisión completa en los que sería factible limitar la duración del mantenimiento, evitando así sobretreatmento y toxicidad. En este estudio está previsto realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con estudios de EMR. Los pacientes con EMR negativa tras dos años de tratamiento suspenderán el mantenimiento mientras que aquellos con EMR positiva proseguirán con Lenalidomida/dexametasona hasta completar 5 años de tratamiento.

### **4.3. Objetivos del ensayo**

#### **4.3.1. Objetivos primarios**

Los objetivos primarios de este estudio son:

- Impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) al añadir MLN9708 al tratamiento de mantenimiento postrasplante con Lenalidomida/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

#### **4.3.2. Objetivos secundarios**

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- Evaluar la evolución y el significado clínico de la enfermedad mínima residual (EMR) desde el inicio del mantenimiento y anualmente durante 5 años.
- Supervivencia global (SG) desde el inicio del tratamiento de mantenimiento
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de mantenimiento



## 5. TIPO DE ENSAYO CLINICO Y DISEÑO

### 5.1. Diseño global

Este es un estudio nacional, multicéntrico, comparativo, abierto y aleatorizado fase III para comparar la eficacia, en términos de SLP de dos regímenes de mantenimiento postrasplante (Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708).

Todos los pacientes incluidos deberán haber sido homogéneamente tratados con VRD-GEM de inducción, trasplante autólogo con melfalán-200 o melfalán-140 y busulfan ev y consolidación con VRD-GEM (ensayo GEM2012MENOS65).

La respuesta será evaluada según los criterios del IMWG el día 1 (+/- 4 días) de cada ciclo de mantenimiento. Adicionalmente se efectuarán estudios de EMR al inicio y anualmente hasta completar 5 años desde el inicio del tratamiento de mantenimiento.

Se evaluará la seguridad de los fármacos mediante seguimiento clínico y de laboratorio.

### 5.2. Plan de estudio

Los pacientes serán evaluados en visitas a lo largo de tres períodos: pre-tratamiento, tratamiento y seguimiento.

El **período pre-tratamiento** incluye la visita de selección en la que se cumplimenta el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Este período de selección coincidirá con la visita final de estudio tras los dos ciclos de consolidación del ensayo GEM2012MENOS65 (un mes después de finalizar el segundo ciclo de consolidación).

**Período de tratamiento.** Los pacientes elegibles serán incluidos en el estudio y recibirán mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708. Cada ciclo tendrá una duración de 4 semanas. La Lenalidomida se administrará los días 1-21 del ciclo y la dexametasona los días 1-4 y 9-12 del ciclo. MLN9708 se administrará por vía oral los días 1, 8 y 15.

Los pacientes con EMR negativa a los dos años del mantenimiento finalizarán el tratamiento mientras que los pacientes con EMR positiva continuarán con mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona hasta completar 5 años de mantenimiento. En todos los pacientes se hará un seguimiento anual de la EMR hasta el quinto año de mantenimiento.

**Periodo de Seguimiento.** Una vez efectuada la visita fin de tratamiento (¿) se efectuarán las visitas habituales de seguimiento cada 3 meses para evaluar la progresión y la supervivencia (práctica habitual en pacientes con MM). La visita fin de estudio se realizará a los 5 años de iniciado el mantenimiento o antes en caso de progresión o discontinuación por otros motivos (toxicidad, retirada del consentimiento, u otros).

En el anexo 1 se detalla el esquema de las visitas.

### 5.3. Procedimientos del estudio

En el anexo 1 se incluye un diagrama del programa de procedimientos del estudio.

#### **Antes de iniciar el fármaco en estudio:**

##### Advertencia sobre embarazos

Lenalidomida induce en primates malformaciones similares a las descritas con talidomida por lo que aunque no se conoce es esperable que sea teratogénica en humanos si se toma durante el embarazo. Todas las mujeres potencialmente fértiles o la pareja de una mujer potencialmente fértil deben emplear métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Lenalidomida.

- Se considera que una mujer tiene capacidad de gestación a menos que se cumpla alguno de los siguientes criterios:
  - ✓ Edad  $\geq$  50 años y amenorrea natural desde hace  $\geq$  1 año (la amenorrea secundaria al tratamiento quimioterápico no descarta la capacidad de gestación).
  - ✓ Fallo ovárico prematuro confirmado por un ginecólogo.
  - ✓ Salpingooforectomía bilateral o histerectomía.
  - ✓ Genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

#### **Segundas neoplasias malignas primarias (SNMP)**

En caso de detectar segundas neoplasias malignas primarias de tipo hematológico durante el estudio se llevará a cabo la recogida de muestras biológicas y se remitirán al centro de referencia del Hospital de Salamanca para su análisis centralizado y el posterior envío de los resultados a Celgene. En caso de SNMP no hematológicas se llevará a cabo una recogida estricta de todos los datos del paciente que pudieran ser de interés para una evaluación detallada.

#### **Procedimientos de selección**

Cada paciente debe firmar y fechar el modelo de consentimiento informado antes de llevar a cabo cualquier procedimiento del estudio. Son válidos para la selección todos los procedimientos que se han efectuado como parte de la visita de fin de estudio tras la consolidación del estudio

GEM2012MENOS65. Los procedimientos para la selección se realizarán en un período de 21 días antes de la primera dosis de medicación (días -21 al 0).

#### **Procedimientos durante la Visita de Selección:**

- Presentación del consentimiento informado por escrito.
- Historia médica, incluyendo enfermedades concomitantes. No deberá registrarse la medicación concomitante en el eCRD, excepto aquella que pueda tener actividad antimieloma como los corticoides o claritromicina.
- Examen físico completo, peso, talla, constantes vitales, valoración del estado funcional (ECOG).
- Electrocardiograma.
- Serie ósea para documentar lesiones óseas
- Reevaluación de los plasmocitomas que existieran al momento de su inclusión en el estudio, utilizando la misma técnica de imagen que se empleó al inicio, sólo en aquellos pacientes a los que, tras la inducción y el trasplante no hayan desaparecido por completo los plasmocitomas.
- Hemograma.
- Bioquímica general (incluyendo proteína C reactiva, beta-2-microglobulina).
- Estudio proteico completo en suero y orina: proteínas totales, electroforesis en suero, proteinuria de 24 horas y electroforesis en orina, dosificación de inmunoglobulinas, inmunofijación en suero y orina.
- Cadenas ligeras libres en suero (sFLC).
- Aspirado de médula ósea, incluyendo morfología y citometría de flujo (para estudio de la EMR). Los estudios de EMR se realizarán de forma centralizada en laboratorios de referencia (anexo 5).
- Test de embarazo (ver Anexo 7).
- Valoración de la respuesta a la enfermedad

#### **Procedimientos generales del período de mantenimiento**

El día 1 de cada ciclo (+/- 4 días), se realizarán las siguientes evaluaciones:

- Exploración física.
- Valoración del estado funcional (ECOG).
- Hemograma.
- Bioquímica sérica general.
- Electroforesis de proteínas en suero y orina para cuantificación del componente monoclonal. Inmunofijación (IF) si el espectro electroforético (EEF) es negativo.

- 
- Aspirado de médula ósea anual durante 5 años, incluyendo morfología y citometría de flujo para estudio de EMR (centralizado en laboratorio de referencia).
  - Administración de bisfosfonatos hasta completar un total de dos años desde el diagnóstico
  - Test de embarazo (ver Anexo 7).
  - Toxicidad/efectos adversos de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad NCI presentados durante el ciclo anterior.
  - Valoración de la respuesta a la enfermedad.
  - A los dos años del mantenimiento, en aquellos pacientes que tenían plasmocitomas extramedulares en el momento de iniciar el mantenimiento se evaluarán con la misma técnica (TAC, PET/TAC, RNM) que se utilizó en el momento del diagnóstico para evaluar la respuesta.

#### **Notas:**

- ❖ En los primeros dos ciclos de mantenimiento se efectuará un hemograma el día 14 del ciclo para evaluar la toxicidad hematológica
- ❖ Los pacientes con EMR negativa a los dos años del mantenimiento pasarán a visitarse trimestralmente con analítica que incluya electroforesis de proteínas en suero y orina para cuantificación del componente monoclonal e inmunofijación de suero y orina

#### **Visita fin de estudio**

La visita fin de estudio se realizará a los 5 años de iniciado el mantenimiento, tanto en los pacientes que están en abstención terapéutica por tener EMR negativa al segundo año de mantenimiento como en los que han continuado el tratamiento con Lenalidomida y dexametasona por tener EMR positiva a los dos años de iniciado el mantenimiento.

También se hará la visita fin de estudio a los pacientes que se discontinuen precozmente por toxicidad, progresión u otros motivos.

En los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con Lenalidomida/dexametasona durante los 5 años, la visita fin de estudio se realizará al menos 4 semanas después de haber finalizado el último ciclo de tratamiento. Se realizarán las siguientes evaluaciones:

- Exploración física
- Hemograma.
- Bioquímica sérica general, incluyendo creatinina, calcio, LDH, proteína-C-reactiva y beta-2-microglobulina.

- Electroforesis de proteínas en suero y orina para cuantificación del componente monoclonal. Inmunofijación (IF) si el espectro electroforético (EEF) es negativo.
- Determinación de cadenas ligeras libre en suero.
- La serie ósea no se practicará a no ser que existan datos clínicos que sugieran incremento o aparición de nuevas lesiones óseas.
- En caso de plasmocitomas extramedulares se realizará la misma técnica que se utilizó en el momento del diagnóstico para evaluar la respuesta. Si previamente el plasmocitoma ya estaba en respuesta no será necesario reevaluarlo.
- Aspirado medular incluyendo morfología y citometría de flujo para estudio de EMR (centralizado en laboratorio de referencia).
- Toxicidad/efectos adversos de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad NCI presentados durante el ciclo anterior.
- Valoración del estado funcional (ECOG).
- Valoración de la respuesta a la enfermedad.
- Test de embarazo (ver Anexo 7).

### **Procedimiento de aleatorización para el tratamiento de mantenimiento**

En el momento del registro del paciente en el CRD electrónico, una vez cumplimentados los datos de inclusión/exclusión, todos los pacientes serán aleatorizados y asignados en una proporción 1:1 para recibir uno de los dos regímenes de mantenimiento previstos (Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida, dexametasona y MLN9708).

La aleatorización se realizará electrónicamente y de forma automática tras la inclusión de los pacientes en el CRD. La estratificación partirá de la aleatorización previa para el tratamiento de acondicionamiento (MEL vs BUMEL) asignando a los pacientes en proporción 1:1, dentro de cada subgrupo de tratamiento previo.

.El estudio es abierto por lo que tanto el investigador, el personal del centro así como el propio paciente conocerán la rama de tratamiento asignada. Se le asignará un número que será usado para identificar al paciente en el CRD.

### **Procedimientos durante la fase de seguimiento**

Una vez efectuada la visita fin de estudio el paciente saldrá del estudio. Siguiendo la práctica clínica asistencial se efectuará una visita de seguimiento cada 3 meses que servirá como seguimiento a largo plazo al objeto de documentar:

- 1.- Fecha de progresión
- 2.- Fecha de inicio de tratamiento de rescate
- 3.- Supervivencia

## 6. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO

### 6.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- El paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo.
- Consentimiento informado firmado
- Edad entre 18-67 años
- Estado funcional ECOG  $\leq 2$  (ó 3 si el ECOG se debe al mieloma, por ej. fractura patológica)
- Paciente que haya sido incluido en el ensayo GEM2012MENOS65 y que se encuentre al menos con respuesta mínima tras la consolidación
- Esperanza de vida  $> 3$  meses.
- El paciente debe tener los siguientes valores de laboratorio en los 21 días previos al inicio del tratamiento (día 1, ciclo 1):
  - Recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ . No se permiten las transfusiones de plaquetas para cumplir con este criterio de inclusión,.
  - Calcio sérico corregido  $< 14$  mg/dL.
  - Aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT)  $\leq 2.5$  x el límite superior de normalidad (LSN).
  - Bilirrubina total dentro de los límites de normalidad.
  - Aclaramiento de Creatinina estimado  $> 30$  mL/min.
- Las pacientes mujeres deberán:
  - Haber entrado en la menopausia al menos 1 año antes de la visita de selección, O BIEN
  - Haber sido esterilizadas quirúrgicamente, O BIEN
  - Si están en edad fértil, deberán estar de acuerdo en utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces (de forma simultánea), desde el momento en el que se firme el consentimiento informado, hasta el 90º día posterior a la última dosis del fármaco del estudio, Y
  - Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si corresponde, O
  - Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia real, si ello es una decisión coherente con el estilo de vida de la paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, por métodos basados en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del período posovulatorio] así como el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables).

Los pacientes varones, incluso aquellos que hayan sido sometidos a esterilización quirúrgica (vasectomía), deben comprometerse a cumplir 1 de las siguientes opciones:

- Deberán comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos de barrera eficaces, tanto durante la totalidad del período de tratamiento del estudio como durante los 90 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, O
- Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si se realiza, O

Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia real, si ello es una decisión coherente con el estilo de vida del paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, por métodos basados en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del período posovulatorio] así como el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables).

## 6.2. Criterios de exclusión

Los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios de exclusión no podrán ser incluidos en el ensayo clínico:

- Pacientes no incluidos en el ensayo clínico GEM2012MENOS65
- Pacientes incluidos en el GEM2012MENOS65 que no se encuentren al menos con respuesta mínima tras la consolidación.
- Pacientes incluidos en el GEM2012MENOS65 y que tuvieron que ser discontinuados prematuramente por toxicidad o por progresión de la enfermedad
- Pacientes femeninas que estén en período de lactancia o presenten un resultado positivo en una prueba de embarazo en suero realizada durante el período de selección.
- Afectación del sistema nervioso central.
- Infección que requiera la administración de un tratamiento con antibióticos sistémicos u otra infección grave, en el transcurso de los 14 días previos al reclutamiento en el estudio.
- Tratamiento sistémico con inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, enoxacina, ciprofloxacina), inhibidores potentes del CYP3A (claritromicina, telitromicina, itraconazol, voriconazol, ketoconazol, nefazodona, posaconazol) o inductores potentes del CYP3A (rifampina, rifapentina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) o haber recibido Ginkgo biloba o hierba de San Juan en el transcurso de los 14 días previos a la primera dosis de MLN9708.
- Presentar una enfermedad grave (incluidos los trastornos psiquiátricos) que, en opinión del investigador, pudiera interferir con el cumplimiento terapéutico del paciente, de acuerdo con este protocolo.
- Enfermedad o procedimiento GI que pueda interferir con la absorción oral u tolerancia de MLN9708, incluida la dificultad para tragar.

- 
- Haber sido diagnosticado o haber recibido tratamiento para otra neoplasia maligna en el transcurso de los 2 años previos al reclutamiento en el estudio, o haber sido diagnosticado previamente con otra neoplasia maligna y presentar indicios de enfermedad residual. No se excluirá a los pacientes con cáncer de piel no melanomatoso o carcinoma *in situ* de cualquier tipo, siempre que se hayan sometido a una resección completa.
  - Neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 dentro de los 21 días previos a su inclusión.
  - Hipersensibilidad conocida a la Lenalidomida o al MLN9708, fármacos análogos o excipientes presentes en diversas formulaciones de los mismos.
  - Paciente que haya tenido un infarto de miocardio en los 6 meses previos a la inclusión en el ensayo clínico o posea una clase funcional III o IV de acuerdo con la New York Heart Association (NYHA), insuficiencia cardíaca, angina no controlada, arritmias ventriculares no controladas o isquemia aguda detectada electrocardiográficamente o trastornos del sistema de conducción.
  - Pacientes que estén actualmente en otro ensayo clínico o recibiendo cualquier agente en investigación.
  - Serología positiva para VHB, VHC o VIH.

### 6.3. Número de sujetos previstos

Se incluirán un total de al menos 316 pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico que han participado en el ensayo clínico GEM2012MENOS65 y que estén al menos en respuesta mínima tras la consolidación.

### 6.4. Retirada de los pacientes del ensayo

Los pacientes serán retirados del ensayo cuando cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Progresión confirmada de la enfermedad.
- Toxicidad inaceptable.

Los pacientes serán informados de que pueden abandonar el ensayo clínico en el momento que ellos quieran sin que ello conlleve perjuicio alguno para su atención médica posterior.

El investigador también podrá, a su criterio, suspender el tratamiento en pacientes en que aparezca alguna de las siguientes circunstancias:

- Violaciones mayores al protocolo.
- Requerimiento del paciente.
- No cumplimiento con las visitas establecidas.
- Pérdida de seguimiento



- 
- Embarazo o deficiente uso de métodos anticonceptivos
  - Razones administrativas justificadas.
  - Cambios específicos o generales en el paciente que hagan que, a criterio del investigador, no deba recibir más medicación del régimen previsto en el ensayo.

Los pacientes que abandonen el ensayo por cualquier motivo, no podrán volver a ser incluidos. En el momento de abandonar el ensayo, la razón principal para la retirada del ensayo debe ser registrada y, si es posible, el paciente deberá ser reevaluado.

## 7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

### 7.1. Materiales del ensayo clínico

**Lenalidomida (Revlimid®)** para administración oral viene presentado en cápsulas de 15 mg, 10 mg y 5 mg. Será suministrado en nombre del promotor, por Celgene a través de Almac Clinical Service Limited y posterior distribución por Farmavénix, S.A., de forma gratuita para la conducción del ensayo clínico.

**Dexametasona** para administración oral, presentado en cápsulas de 20 mg, 10 mg, y 5 mg. Dexametasona no será suministrado por el promotor por ser un fármaco de uso habitual en el tratamiento del MM y formar parte de la terapia farmacológica de base que es obligada para el tratamiento de este tipo de pacientes. Se utilizarán las presentaciones comerciales que cada centro utilice habitualmente.

**MIN9708** para administración oral, presentado en cápsulas de 4,0 mg, 3,0 mg y 2,3 mg. Será suministrado en nombre del promotor, por Millennium -The Takeda Oncology Company y posterior distribución por Farmavénix, S.A. o distribuidor análogo, de forma gratuita para la conducción del ensayo clínico

### 7.2. Preparación, cuidados y almacenamiento de los fármacos del ensayo

La dexametasona se conservará en las condiciones habituales de mantenimiento de cada hospital.

**Lenalidomida (Revlimid®):** Las cápsulas de Lenalidomida deberán ser almacenadas bien cerradas y protegidas de la luz, y según se indica en la etiqueta.

**MLN9708:** las cápsulas de MLN9708 se almacenarán en los blisters 1x3 y protegidas en material de cartón dentro de un envase a prueba de niños hasta su dispensación. Deben almacenarse estancos a una temperatura de entre 2º y 8ºC.

### 7.3. Administración y esquema de tratamiento

Los pacientes serán aleatorizados a recibir dos esquemas de mantenimiento con Lenalidomida y dexametasona versus Lenalidomida dexametasona y MLN9708. Los ciclos se administrarán cada 4 semanas durante dos años.

- RAMA A: Lenalidomida (Revlimid ®) 15 mg por vía oral los días 1-21 y dexametasona 20 mg por vía oral los días 1-4 y 9-12.
- RAMA B: Lenalidomida (Revlimid ®) 15 mg por vía oral los días 1-21, dexametasona 20 mg por vía oral los días 1-4 y 9-12. Y MLN9708 4 mg por vía oral los días 1,8 y 15 del ciclo. (igual que la rama A añadiendo MLN9708)

#### NOTA:

- Los pacientes con EMR positiva a los dos años del mantenimiento continuarán recibiendo tratamiento con Lenalidomida 15 mg por vía oral los días 1-21 y dexametasona 20 mg por vía oral los días 1-4 del ciclo hasta completar 5 años de mantenimiento

MLN9708 debe tomarse en ayunas, al menos 1 hora antes o 2h después de las comidas. La cápsula debe tomarse entera, sin partir, con agua (al menos 240 ml). Las cápsulas no deben abrirse, romperse, ni masticarse. Si se olvida una dosis, podrá tomarla siempre y cuando falten 72 horas o más para la siguiente dosis programada. No debe tomarse una dosis doble por el hecho de haberse olvidado una dosis. Si vomita una toma no debe tomar una segunda dosis, sino reanudar la administración en el momento de la siguiente dosis programada.

Esquema de tratamiento de la rama A

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13-21	22-28
<b>Revlimid® 15 mg</b>	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	<b>D e s c a n s o</b>
<b>Dexametasona 20 mg</b>	⇓	⇓	⇓	⇓					⇓	⇓	⇓	⇓		

Esquema de tratamiento de la rama B

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-21	22-28
<b>MLN9708 4 mg</b>	⇓							⇓							⇓		<b>D e s c a n s o</b>
<b>Revlimid® 15 mg</b>	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	
<b>Dexametasona 20 mg</b>	⇓	⇓	⇓	⇓					⇓	⇓	⇓	⇓					

**7.4. Modificación de dosis y retrasos**

Todos los pacientes serán evaluados el día 1 de cada nuevo ciclo ( $\pm$  4 días).

El día 1 de cada ciclo el paciente debe tener:

- Recuento de neutrófilos  $\geq$  1.000/mm<sup>3</sup>
- Recuento de plaquetas  $\geq$  75.000/mm<sup>3</sup>
- Todas las toxicidades no hematológicas deben haber vuelto a grado  $\leq$ 1 o a la condición basal del paciente

En los primeros dos ciclos se efectuará un hemograma el día 14 del ciclo (antes de la dosis del día +15 de MLN9708 en el caso de pacientes incluidos en la rama B de tratamiento)

Como regla general, si no se observase recuperación de la toxicidad hematológica o no hematológica tras 4 semanas de retraso, el paciente podrá continuar en el ensayo suspendiendo el fármaco que se crea directamente relacionado con la toxicidad y continuando el tratamiento con el resto de fármacos. Las toxicidades serán manejadas de acuerdo a los Criterios de Toxicidad Común del NCI (CTC), versión 4.0 <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>

Tabla 1. Niveles de ajuste de dosis

Nivel de dosis	Lenalidomida	Dexametasona	MLN9708
Dosis plena	15 mg	40 mg	4 mg
Nivel -1	10 mg	20 mg	3 mg
Nivel -2	5 mg	10 mg	2,3 mg

#### 7.4.1. Lenalidomida

##### MODIFICACIONES POR TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE LENALIDOMIDA

- En el día 1 de cada ciclo se requerirán al menos: neutrófilos  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ . Si el paciente no presentara estos valores, se realizará un hemograma semanal hasta que se recupere de la toxicidad. El ciclo podrá ser retrasado un máximo de 4 semanas. Si pasado este tiempo no se ha recuperado la toxicidad, podrá iniciar el ciclo suspendiendo el fármaco que se sospeche que está relacionado directamente con la toxicidad.
- El día 14 de los ciclos 1 y 2 se realizará un hemograma de control. La toxicidad intraciclo se manejará según las tablas 2 y 3.
- Se permite administrar G-CSF según criterio clínico.

##### MODIFICACIONES POR TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA DE LENALIDOMIDA

- Si el paciente experimenta cualquier toxicidad no hematológica grado  $\geq 3$  considerado por el investigador en relación con Lenalidomida, esta debe suspenderse hasta que la toxicidad vuelva a ser grado 1 o a niveles basales. Posteriormente la dosis será reducida un nivel (tabla 1).
- En insuficiencia renal, aplicar los ajustes reflejados en la tabla 6
- En caso de trombosis/embolismo  $\geq$  grado 2, interrumpir la Lenalidomida e iniciar anticoagulación. Reiniciar a la misma dosis cuando el paciente esté adecuadamente anticoagulado.

- Los pacientes que presenten toxicidad cutánea serán manejados de acuerdo a la tabla 4. En caso de angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de necrolisis epidérmica se discontinuará definitivamente la Lenalidomida.

#### **7.4.2. Dexametasona**

##### MODIFICACIONES POR TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA DE DEXAMETASONA

- Si el paciente experimenta cualquier toxicidad no hematológica grado  $\geq 3$  relacionada con dexametasona, esta será suspendida hasta que la toxicidad revierta a un grado  $\leq 2$  y reiniciar la dosis a un nivel inferior (tabla 1).
- Una hiperglucemia  $\geq$  grado 3 se deberá tratar con insulina o antidiabéticos orales. No se disminuirá la dosis de dexametasona excepto en casos de glucemias incontrolables con tratamiento antidiabético adecuado.

#### **7.4.3. MLN9708**

##### MODIFICACIONES POR TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE MLN9708

- En el día 1 de cada ciclo se requerirán al menos: neutrófilos  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ . Si el paciente no presentara estos valores, se realizará un hemograma semanal hasta que se recupere de la toxicidad. El ciclo podrá ser retrasado un máximo de 4 semanas. Si pasado este tiempo no se ha recuperado la toxicidad, podrá iniciar el ciclo suspendiendo el fármaco que se sospeche que está relacionado directamente con la toxicidad.
- El día 14 de los ciclos 1 y 2 se realizará un hemograma de control. La toxicidad intraciclo se manejará según las tablas 2 y 3.
- Se permite administrar G-CSF según criterio clínico.

##### MODIFICACIONES POR TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA DE MLN9708

- Si el paciente experimenta cualquier toxicidad no hematológica grado  $\geq 3$  considerado por el investigador en relación con MLN9708, este debe ser suspendido hasta que la toxicidad vuelva a ser grado 1 o a niveles basales. Posteriormente la dosis será reducida un nivel (tabla 1).
- Los pacientes que presenten toxicidad cutánea serán manejados de acuerdo a la tabla 4
- Los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica serán manejados de acuerdo a la tabla 5

Tabla 2: Ajustes de dosis de Lenalidomida y MLN9708 por trombocitopenia intraciclo

Plaquetas	Lenalidomida	MLN9708	Acción
<b>Primera caída</b> <30.000/mm <sup>3</sup>	Interrumpir tto	Interrumpir tto	Hemograma semanal
Aumento a >30.000/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 15 mg, reducir a 10 mg
<b>Segunda caída</b> <30.000/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >30.000/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a la misma dosis	Reiniciar a un nivel de dosis inferior	Ej. Si la dosis de MLN9708 era 4 mg, reducir a 3 mg
<b>Tercera caída a</b> <30.000/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >30.000/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 10 mg, reiniciar a 5 mg
<b>Cuarta caída a</b> <30.000/mm <sup>3</sup>	<interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >30.000/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a la misma dosis	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Ej, si la dosis de MLN9708 era 3 mg, reducir a 2,3 mg

Tabla 3: Ajuste de dosis de Lenalidomida y MLN9708 por neutropenia intraciclo

<b>Neutrófilos</b>	<b>Lenalidomida</b>	<b>MLN9708</b>	<b>Acción</b>
<b>Primera caída</b> <500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir tto	Interrumpir tto	Hemograma semanal y G-CSF
Aumento a >500/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 15 mg, reducir a 10 mg
<b>Segunda caída a</b> <500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >500/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a la misma dosis	Reiniciar a un nivel de dosis inferior	Ej. Si la dosis de MLN9708 era 4 mg, reducir a 3 mg
<b>Tercera caída a</b> <500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >500/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 10 mg, reiniciar a 5 mg
<b>Cuarta caída a</b> <500/mm <sup>3</sup>	<interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Hemograma semanal
Aumento a >500/mm <sup>3</sup>	Reiniciar a la misma dosis	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Ej, si la dosis de MLN9708 era 3 mg, reducir a 2,3 mg

Tabla 4: Ajustes de dosis Lenalidomida y MNL9708 por rash cutáneo

<b>Grado NCI</b>	<b>Lenalidomida</b>	<b>MLN9708</b>	<b>Acción</b>
Primer episodio Grado 2-3	Interrumpir tto	Mantener dosis	Tto sintomático
Retorno a grado 1 intraciclo	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 15 mg, reducir a 10 mg
<b>Segundo episodio</b> <b>Grado 2-3</b>	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Tto sintomático
Retorno a grado 1 intraciclo	Grado 2, reiniciar a la misma dosis Grado 3, reiniciar a la misma dosis	Grado 2, reiniciar a la misma dosis Grado 3, reiniciar a nivel de dosis inferior	Ej. Si la dosis de MLN9708 era 4 mg, reducir a 3 mg
<b>Tercer episodio</b> Grado 2-3	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Tto sintomático
Retorno a grado 1 intraciclo	Reiniciar a nivel de dosis inferior	Reiniciar a la misma dosis	Ej: si Lenalidomida 10 mg, reducir a 5 mg
<b>Cuarto episodio</b> Grado 2-3	<interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento	Tto. sintomático
Retorno a grado 1 intraciclo	Grado 2, reiniciar a la misma dosis Grado 3, reiniciar a la misma dosis	Grado 2, reiniciar a la misma dosis Grado 3, reiniciar a nivel de dosis inferior	Ej, si la dosis de MLN9708 era 3 mg, reducir a 2,3 mg

En situaciones severas, ambos fármacos pueden discontinuarse. Con Lenalidomida se han publicado casos de angioedema y rash cutáneo grado 4 y debe discontinuarse el fármaco.



Tabla 5: Manejo de la neuropatía periférica relacionada con MLN9708

Severidad periférica	Neuropatía	Acción	Signos y síntomas
Grado 1		No acción	Grado 1: Asintomático. Sin dolor ni pérdida de función; solamente observaciones clínicas o diagnósticas.*
Debut o empeoramiento de Grado 1 con dolor, o grado 2		Suspender hasta retorno a grado 1 o situación basal	Grado 2: Síntomas moderados, con limitaciones de algunas actividades de la vida diaria.*
Debut o empeoramiento de Grado 2 con dolor, o grado 3		Suspender hasta resolución a grado 1 o situación basal Reducir un nivel de dosis tras la recuperación	Grado 3: Síntomas graves que interfieren con las actividades de cuidado personal de la vida diaria; se requieren dispositivos de ayuda.*
Debut o empeoramiento a Grado 4		Suspender el fármaco	Grado 4: Discapacitado

- Terminología de Criterios para efectos adversos (CTCAE) 2010.

Tabla 6: Modificaciones de dosis de Lenalidomida por insuficiencia renal

Síntoma	Lenalidomida
<b>Insuficiencia renal</b>	
o Cl Creat >50 ml/min	Dosis plena (15 mg)
o Cl creat entre 30 y 50 ml/min	10 mg/d. Puede incrementarse a 15 mg/d si es tolerado y no hay respuesta
o Cl creat <30 ml/min, sin Diálisis	15 mg/48h. Se puede aumentar a 10 mg/d si es tolerado
o Cl creat <30 ml/min, con Diálisis	5 mg/d Administrar la dosis tras la diálisis

### 7.5. Envasado y etiquetado

Todos los fármacos del estudio se administrarán de forma descubierta, no se empleará ningún método de enmascaramiento en este estudio.

Los fármacos experimentales serán suministrados a las farmacias envasados y etiquetados según los requerimientos habituales para ensayos clínicos.

### 7.6. Tratamiento de soporte

- Todos los pacientes recibirán bisfosfonatos hasta un máximo de dos años (contados a partir del inicio del tratamiento de inducción).
- Todos los pacientes realizarán profilaxis antitrombótica con AAS excepto los pacientes alérgicos en los que se administrará profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

### 7.7. Tratamiento de los efectos adversos

El tratamiento con MLN9708 se ha asociado con reacciones adversas a la medicación, como trombocitopenia, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos y exantema. A continuación se muestran las recomendaciones para tratar estos problemas. En el apartado 6 del Manual del Investigador de MLN9708 se incluye información más detallada relativa al tratamiento de los acontecimientos adversos relacionados con MLN9708.

- Profilaxis para el riesgo de infección

En caso de que el paciente presente linfocitopenia puede tener un mayor riesgo de infección. En particular, la linfocitopenia puede estar relacionada con la reactivación del herpes zóster y el herpes simplex. Puede administrarse un tratamiento antivírico (como aciclovir o valaciclovir), según esté clínicamente indicado. También pueden administrarse otros antivíricos indicados.

- Náuseas y/o vómitos

En caso de que tras el inicio del tratamiento se produzcan vómitos, se recomienda administrar los antieméticos habituales (entre otros, antagonistas de la 5-HT<sub>3</sub>). Asimismo, podrá considerarse la administración de antieméticos de forma profiláctica. La dexametasona no deberá administrarse como antiemético. Antes de comenzar a administrar el fármaco del estudio y cuando sea preciso durante el tratamiento con este deberá corregirse cualquier déficit de volumen de líquidos que presente el paciente.

- Diarrea

Los casos de diarrea deberán tratarse de acuerdo con la práctica clínica, lo que incluye la administración de antidiarreicos, una vez que se hayan excluido las causas infecciosas. Debe ingerirse una cantidad adecuada de líquidos para evitar la deshidratación. Antes de iniciar el

tratamiento y durante este deberá corregirse cualquier déficit de volumen de líquidos que presente el paciente. Por lo general no se recomienda la administración de antidiarreicos de forma profiláctica.

- Exantema eritematoso con o sin prurito

Al igual que con VELCADE, se han notificado casos de exantema (con o sin prurito) asociados con MLN9708, principalmente cuando se han administrado dosis altas del fármaco. El exantema puede incluir algunas zonas eritematosas, bultos maculares y/o pequeños bultos papulares que pueden o no presentar carácter prurítico en distintas zonas del cuerpo o ser más generalizados. Estas presentaciones han mostrado un carácter transitorio y bien se han resuelto de forma espontánea o administrando las medidas sintomáticas habituales, como esteroides tópicos u orales y/o antihistamínicos. Si un paciente presenta un exantema debe considerarse la posibilidad de adoptar medidas profilácticas (por ejemplo, utilizar una crema emoliente densa, que no contenga alcohol, en zonas secas del cuerpo). En caso de que el paciente presente exantema se permite la administración de esteroides orales o tópicos (por ejemplo, prednisona  $\leq 10$  mg/día o equivalente). En raras ocasiones los pacientes pueden presentar el síndrome de Stevens-Johnson, un exantema intenso y potencialmente mortal o mortal, asociado con exfoliación cutánea y llagas bucales, que deben tratarse de forma sintomática, de acuerdo con la práctica médica habitual.

- Trombocitopenia

Hasta la fecha se han notificado casos de trombocitopenia, principalmente cuando se han administrado dosis altas del fármaco. Deberán realizarse hemogramas de forma periódica, según se especifica en el protocolo, así como pruebas adicionales, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de trombocitopenia pueden ser intensos, aunque son manejables con la administración de transfusiones plaquetarias, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Las trombocitopenias por lo general ya están resueltas al inicio del siguiente ciclo programado, sin realizar ningún tipo de intervención. Si el paciente presenta trombocitopenia deberán realizarse ajustes en el tratamiento con MLN9708, de acuerdo con las recomendaciones para el ajuste de la dosis recogidas en la tabla 6-2. Una vez que se haya recuperado el número de plaquetas puede reiniciarse el tratamiento a un nivel de dosis inferior. En raras ocasiones el paciente puede presentar riesgo de experimentar púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), un raro trastorno sanguíneo que se caracteriza por la formación de coágulos sanguíneos en pequeños vasos sanguíneos a lo largo de todo el cuerpo, y que se manifiesta por la presencia de trombocitopenia, petequia, fiebre o signos y síntomas posiblemente más graves. Deberá administrarse un tratamiento sintomático para la PTT, de acuerdo con la práctica médica habitual.

- Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia cuando se ha administrado MLN9708. Deberán realizarse hemogramas de forma periódica, según se especifica en el protocolo, así como pruebas adicionales, de acuerdo con la práctica clínica habitual. La neutropenia puede ser intensa, pero puede tratarse con G-CSF, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Las neutropenias por lo general ya están resueltas al inicio del siguiente ciclo programado (o tras un corto aplazamiento del tratamiento), sin realizar ningún tipo de intervención. Si el paciente presenta neutropenia deberán realizarse ajustes en el tratamiento con MLN9708, de acuerdo con las recomendaciones para el ajuste de la dosis recogidas en la tabla 6-2. El tratamiento podrá reiniciarse a un nivel de dosis reducido, una vez que el recuento absoluto de neutrófilos se haya recuperado.

- Déficit de volumen de líquidos

Debe evitarse la deshidratación, dado que MLN9708 puede provocar vómitos, diarrea y deshidratación. Se han dado casos de insuficiencia renal aguda asociados con la administración de MLN9708. Antes de iniciar la administración del fármaco del estudio y cuando sea preciso durante el tratamiento con este deberá corregirse cualquier déficit de volumen de líquidos que presente el paciente. Hasta que se disponga de información adicional, mientras los pacientes participen en este estudio deberá evitarse la administración de AINES.

- Hipotensión

Se han notificado casos de hipotensión e hipotensión ortostática asociados con la administración de MLN9708. Durante el tratamiento deberá realizarse un seguimiento exhaustivo de la tensión arterial del paciente, y deberá corregirse cualquier déficit de volumen de líquidos, según sea necesario, en particular si el paciente presenta síntomas concomitantes, como náuseas, vómitos, diarrea o anorexia. Los pacientes que estén tomando medicaciones y/o diuréticos para controlar la tensión arterial (bien por presentar hipo o hipertensión) deben ser tratados de acuerdo con la práctica clínica habitual, y durante el estudio deberá considerarse ajustar la dosis de las medicaciones concomitantes.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se ha notificado un caso de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) asociado con el tratamiento con MLN9708. Si bien este caso se resolvió en última instancia, en raras ocasiones también se han notificado casos de SEPR con otro inhibidor del proteasoma (VELCADE). El SEPR se caracteriza por la presencia de dolor de cabeza, convulsiones y pérdida de visión, así como por un súbito incremento de la tensión arterial. Es importante

diagnosticar e iniciar el tratamiento con antihipertensivos y anticonvulsivantes con prontitud para evitar que se produzcan daños orgánicos irreversibles.

### 7.8. Medicaciones permitidas

- Se permite la administración de G-CSF cuando se considere indicado
- Transfusiones de hematíes y plaquetas se permiten a criterio del investigador
- Los siguientes procedimientos son permitidos durante el ensayo: vertebroplastia, kifoplastia, procedimientos ortopédicos de urgencia, radioterapia (siempre que sea necesaria por motivos diferentes a la progresión de la enfermedad).
  - Podrán administrarse antieméticos, entre otros, antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT3), de acuerdo con el criterio del investigador.
  - Podrá administrarse loperamida u otro antidiarreico para tratar la diarrea sintomática, de acuerdo con el criterio del investigador. La dosis y la pauta posológica serán coherentes con las directrices institucionales. Deberán administrarse líquidos por vía intravenosa para prevenir la hipovolemia.
  - Podrán administrarse tratamientos antivíricos (como aciclovir), si ello está indicado desde un punto de vista médico.
  - Deberá realizarse seguimiento de aquellos pacientes cuya neuropatía empeore respecto a la situación basal para determinar su recuperación, y la dosis podrá reducirse o aplazarse de conformidad con el protocolo. Por otra parte, podrá administrarse cualquier tratamiento sintomático o intervención, de acuerdo con el criterio del investigador.
- A lo largo del estudio podrán administrarse tratamientos complementarios, a fin de proporcionar una atención médica óptima al paciente.

### 7.9. Medicaciones prohibidas y procedimientos

- Cualquier otro agente en investigación
- Radioterapia (la necesidad de radioterapia local habitualmente indica progression de la enfermedad).
- No se permiten transfusiones de plaquetas en los 3 días previos para cumplir con los criterios de inclusión
- Tratamiento hormonal adyuvante para cancer de mama o próstata.
- Cualquier tratamiento antineoplásico contra el MM diferentes al tratamiento propuesto en el estudio.
- No se permite el empleo de inhibidores enzimáticos por el riesgo de aumentar la exposición a MLN9708:

- Inhibidores potentes de la enzima CYP1A2: fluvoxamina, enoxacina, ciprofloxacina
- Inhibidores potentes de la enzima CYP3A: claritromicina, telitromicina, itraconazol, voriconazol, ketoconazol, nefodazona, posaconazol
- Se debe evitar el empleo de inductores enzimáticos, excepto en casos en que no exista una alternativa terapéutica, por el riesgo de disminuir la exposición a MLN9708
  - Inductores potentes de CYP3A: rifampicina, rifapentina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital.
- No se permite el uso de productos medicinales como la hierba de san Juan y Ginkgo biloba

### 7.10. Precauciones y restricciones

Antes de iniciar el tratamiento y durante este deberá corregirse cualquier déficit de volumen de líquidos que presente el paciente.

La prevalencia de nefrotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es relativamente baja. Sin embargo, dado el amplio uso de estos fármacos muchas personas presentan cierto riesgo, por ejemplo, por presentar enfermedad cardiorrenal, deshidratación o alteraciones renales asociadas con la edad. Debe evitarse la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes que presenten un deterioro de la función renal, dado que se han notificado casos de insuficiencia renal inducida por la administración de AINES en este tipo de pacientes.

#### **Embarazo**

Se desconoce qué efectos puede ejercer MLN9708 sobre el embarazo o el desarrollo del embrión o el feto en el ser humano. Por lo tanto, las pacientes que participen en este estudio deberán evitar quedarse embarazadas, y los pacientes deben evitar fecundar a su pareja. Tanto las pacientes en edad fértil como los pacientes varones que no estén esterilizados deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante determinados períodos, tanto durante el tratamiento del estudio como con posterioridad a este, según se especifica a continuación.

Las pacientes mujeres deben cumplir 1 de los siguientes criterios:

- Haber entrado en la menopausia al menos 1 año antes de la visita de selección, O BIEN
- Haber sido esterilizadas quirúrgicamente, O BIEN
- Si están en edad fértil, deberán estar de acuerdo en utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces (de forma simultánea), desde el momento en el que se firme el consentimiento informado, hasta el 90º día posterior a la última dosis del fármaco del estudio, Y
- Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si corresponde, O
- Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia real, si ello es una decisión coherente con el estilo de vida del paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, por métodos basados

en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del período posovulatorio] y el coitus interruptus no constituyen métodos anticonceptivos aceptables).

Los pacientes varones, incluso aquellos que se hayan sometido a esterilización quirúrgica (vasectomía), deben comprometerse a cumplir 1 de las siguientes opciones:

- Deberán comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos de barrera eficaces, tanto durante la totalidad del período de tratamiento del estudio como durante los 90 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, O
- Deberán seguir las directrices de cualquier programa anticonceptivo específico del tratamiento, si se realiza, O
- Deberán estar de acuerdo en practicar una abstinencia real, si ello es una decisión coherente con el estilo de vida del paciente. (La abstinencia periódica [por ejemplo, métodos basados en el calendario, la ovulación, variaciones térmicas o la estimación del período posovulatorio] y el coitus interruptus no constituyen métodos anticonceptivos aceptables).

#### **7.11. Cumplimiento del tratamiento**

Todos los fármacos del estudio serán administrados bajo la prescripción del investigador o sub-investigadores identificados. El farmacéutico guardará las peticiones de los fármacos del estudio, así como los números de lote aplicados a cada paciente, peso y superficie corporal del paciente, cantidad total de producto dispensado, en ml y mg. Cualquier discrepancia entre la dosis calculada y la dosis administrada y la razón de la discrepancia debe ser recogida.

#### **7.12. Riesgos asociados a los medicamentos experimentales**

Los investigadores que participen en este ensayo clínico deberán poner especial atención a las contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso así como a posibles interacciones con otros medicamentos especificados en las fichas técnicas correspondientes a los fármacos de investigación en este estudio: Lenalidomida, dexametasona y MLN9708.

### **8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

#### **8.1. Variables principales y secundarias**

Las variables de eficacia principales son:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) desde el inicio del tratamiento de mantenimiento.

Las variables de eficacia secundarias son:

- Evaluar la evolución y el significado clínico de la enfermedad mínima residual (EMR) desde el inicio del mantenimiento y anualmente durante 5 años

8.1.1. Supervivencia global desde el inicio del tratamiento de mantenimiento.

- Seguridad y tolerabilidad de ambos esquemas de tratamiento de mantenimiento.

## 8.2. Valoración de la respuesta

El investigador realizará pruebas básicas (estudio de las proteínas séricas y urinarias, calcio, creatinina) que permitirán la valoración de la respuesta a la terapia según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (IMWG) (anexo 4). Una valoración de la respuesta se realizará el día 1 ( $\pm$  4 días) de cada nuevo ciclo de tratamiento de mantenimiento.

## 9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La vigilancia de la seguridad en el ensayo atenderá a lo establecido en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004 sobre el registro, evaluación y notificación de los acontecimientos adversos.

El promotor, a través del investigador principal del estudio, valorará los Acontecimientos Adversos Graves (AAG) con los documentos de seguridad de los productos y notificará por medio de la CRO aquellos AAG que cumplan criterios de notificación expeditiva (graves, inesperados y relacionados con los tratamientos), a las Autoridades Sanitarias con la ayuda del monitor. La notificación a las autoridades competentes (AEMPS, CEIC de referencia, CEIC del hospital, órganos competentes de las comunidades autónomas) e investigadores principales de cualquier acontecimiento notificable será también responsabilidad del promotor, que realizará, por medio de la CRO, en los plazos temporales establecidos por la normativa española vigente (a saber: las reacciones adversas graves e inesperadas se notificarán en el plazo máximo de 15 días naturales desde que el promotor tiene conocimiento del mismo, y en 7 días si la reacción adversa grave e inesperada ha ocasionado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto).

Se registrarán en el CRD todos los acontecimientos adversos (AA) (no graves relacionados y los graves relacionados y no relacionados) durante el desarrollo del ensayo clínico (en el caso de los graves desde la firma del Consentimiento informado) y hasta 30 días después del último procedimiento del estudio. En el caso de los acontecimientos adversos graves el registro se alargará hasta que el AAG esté resuelto o se considere clínicamente estable a criterio médico.

El documento de seguridad de referencia para atribuir el carácter esperado o inesperado de las reacciones adversas graves, a efectos de su notificación expeditiva, será el IB (Investigator's Brochure) en el caso de Lenalidomida (Revlimid®) y MLN9708.

### 9.1. Información mínima

#### 9.1.1. Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier acontecimiento médico nocivo, no intencionado o desfavorable que no necesariamente presenta relación causal con el tratamiento de estudio, y que, a



cualquier dosis, aparece o empeora durante el transcurso de un estudio. Puede tratarse de una nueva enfermedad intercurrente, del empeoramiento de una enfermedad concomitante, de una lesión o de cualquier deterioro concomitante del estado de salud del paciente, incluyendo valores analíticos (según se indica a continuación), independientemente de su etiología. Cualquier condición médica que estuviera presente antes del tratamiento del estudio y que permanezca inalterada o mejore no debe considerarse ni registrarse como AA. Si hubiera un empeoramiento de esa condición médica, entonces sí debe considerarse un AA.

La información sobre los acontecimientos adversos no graves que el investigador considere relacionados con la medicación del estudio se registrará en el formulario de Acontecimientos Adversos del CRD y se controlará adecuadamente.

Sólo se recogerán en el CRD aquellos AA no graves que el investigador considere relacionados con la administración del tratamiento.

En la medida de lo posible, cada acontecimiento adverso también se describirá en función de:

1. Su duración (fechas de inicio y de finalización).
2. El grado de intensidad (grado 1, 2, 3, 4 o 5).
3. La gravedad del AA (grave o no grave).
4. Fármaco/s de estudio con el que se sospecha relación de causalidad.
5. La(s) acción(es) tomada(s).

En el apartado 9.2 se muestran ejemplos del grado de intensidad, relación con la medicación del estudio y acciones tomadas, tal y como deben cumplimentarse en los CRD.

### **9.1.2. Acontecimientos adversos graves (AAG)**

La información sobre todos los acontecimientos adversos graves (relacionados o no relacionados con el tratamiento) se recogerá y se registrará en el formulario de Acontecimientos Adversos Graves y en la página correspondiente del CRD. Los AAG se notificarán desde la firma del consentimiento informado. Para garantizar la seguridad del paciente, cada acontecimiento adverso grave también deberá notificarse a TFS dentro de un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del mismo. Un acontecimiento adverso grave se define en general como un acontecimiento adverso (desfavorable) que:

1. Es mortal o amenaza la vida del paciente
2. Requiere o prolonga la hospitalización
3. Causa incapacidad / discapacidad permanente o significativa
4. Causa una anomalía congénita o un defecto de nacimiento
5. Constituye un acontecimiento médico importante

---

Los acontecimientos médicos importantes se definen como aquellos acontecimientos que pueden no amenazar la vida de forma inmediata o provocar la muerte, una hospitalización o una discapacidad, pero que pueden poner en peligro al paciente, requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los otros desenlaces descritos arriba, o ser considerado clínicamente significativo. Se debe utilizar el juicio médico y científico para decidir si un AA debe considerarse grave. Por último, se considerarán AAG médicamente significativos, la transmisión de un agente infeccioso a través de la medicación.

No se considerarán AAG las hospitalizaciones que ocurran bajo las siguientes circunstancias: estar programadas antes de incluirse al paciente en el estudio, ir destinadas al tratamiento, por razón social, ocurrir en una urgencia en régimen ambulatorio sin causar ingreso (a menos que cumplan los criterios anteriores) o formar parte del tratamiento normal o monitorización de la indicación estudiada y no estar asociadas con un empeoramiento de la enfermedad.

El embarazo, en caso de ser una paciente mujer o el embarazo de la pareja de un paciente varón, no siendo en sí un acontecimiento adverso grave, también deberá gestionarse expeditivamente igual que un AAG. Deberá registrarse en un formulario específico de notificación de embarazo, notificarse de manera expeditiva a Celgene, a Actiomed y en su caso a Millennium, desde que se tenga conocimiento del acontecimiento y seguirse hasta el final, aunque ocurra una interrupción voluntaria o espontánea del mismo, describiéndose los detalles del nacimiento y la presencia o ausencia de algún defecto en el feto o alguna anomalía congénita.

Se realizará un seguimiento del desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias como acontecimientos de interés, y deben comunicarse como acontecimientos adversos graves con independencia del grupo de tratamiento del paciente. Así, debe comunicarse toda segunda neoplasia maligna primaria, con independencia de su relación causal con el(los) medicamento(s) en investigación (fármaco(s) del estudio o control), que se produzca en cualquier momento en el transcurso del estudio, desde la firma del consentimiento informado y hasta transcurridos 30 días después de haber recibido la última dosis del fármaco. Los acontecimientos relativos a una segunda neoplasia maligna primaria deben comunicarse mediante un formulario de comunicación de AAG y deben considerarse «acontecimientos importantes desde el punto de vista médico» aunque no cumplan otros criterios de gravedad; estos acontecimientos deben registrarse también en la(s) página(s) correspondiente(s) del CRD y en los documentos fuente del paciente. En el momento de su comunicación como acontecimiento adverso grave, debe aportarse documentación del diagnóstico de la segunda neoplasia maligna primaria (por ejemplo, resultados histológicos o citológicos confirmatorios, radiografías, TAC, etc.).

En caso de aparición de segundas neoplasias malignas primarias, se revisarán y comunicarán al **Departamento de Farmacovigilancia de Celgene** como acontecimientos adversos graves, independientemente de que cumplan o no criterios de gravedad y de su relación con la medicación del ensayo, y que hayan sucedido a los pacientes en cualquier momento del estudio, incluyendo:

- a) pacientes actualmente activos en el estudio
- b) pacientes discontinuados por cualquier causa (incluyendo fallecimiento)
- c) pacientes en período de seguimiento, garantizando que el seguimiento de seguridad es de idéntica duración en ambos brazos del estudio respecto a SNMP,

para que sean realmente comparables. Así, se registrarán todas las SNMP ocurridas en los participantes en el ensayo clínico, en ambos brazos de tratamiento, hasta 36 meses después de la última administración de cualquiera de los fármacos en estudio.

## 9.2. Calificación de un acontecimiento adverso

El grado de intensidad de un acontecimiento adverso proporciona una evaluación cualitativa del alcance o la intensidad de un acontecimiento adverso, determinada por el investigador o comunicada por el paciente. El grado de intensidad no refleja la gravedad clínica del acontecimiento, sino sólo el grado o alcance de la aflicción o incidencia (por ejemplo, náusea severa, crisis leve) y tampoco refleja la relación con la medicación del estudio.

### Grado de intensidad de un acontecimiento adverso

El investigador valorará la intensidad de los AA y de los AAG. La intensidad de los acontecimientos adversos (AA) se clasificará con arreglo a una escala del 1 al 5 según la última versión de los criterios de toxicidad comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), que pueden consultarse por internet en la siguiente dirección del NCI: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

Si un acontecimiento concreto no figura en la escala de toxicidad del NCI CTCAE, se utilizará la siguiente tabla para su clasificación:

Grado	Definición
1	Leve. El paciente refiere el signo, síntoma o acontecimiento, que por lo general suele ser pasajero y no requiere tratamiento especial ni interfiere en las actividades cotidianas habituales.
2	Moderado. Molestias que interfiere en las actividades habituales pero que suelen mejorar con medidas terapéuticas básicas.

- 3 Intenso. Incapacita y no hace posible realizar actividades habituales o que afecta significativamente al estado clínico y garantiza la intervención terapéutica. La hospitalización puede ser necesaria o no.
- 4 Amenaza la vida. Riesgo de muerte inminente que requiere hospitalización e intervención clínica.
- 5 Muerte.

### **Relación de los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves con el tratamiento del estudio**

La relación entre la administración de la medicación del estudio y la aparición de un acontecimiento adverso se describe bajo una de las dos categorías siguientes, sospechada o no sospechada por el investigador.

0= NO SOSPECHADA	La relación temporal del acontecimiento clínico con la medicación del estudio hace <b>que la relación causal sea improbable</b> , o bien el acontecimiento puede explicarse satisfactoriamente por otros fármacos, intervenciones terapéuticas o trastornos subyacentes.
1= SOSPECHADA	La relación temporal del acontecimiento clínico con la medicación del estudio hace <b>que la relación causal sea posible</b> , y otros fármacos, intervenciones terapéuticas o trastornos subyacentes no proporcionan una explicación suficiente para el acontecimiento observado

**Sólo es necesario registrar en el CRD aquellos AA no graves que el investigador considere relacionados con la administración del tratamiento de estudio y todos los AAG, relacionados o no.**

### **Acciones a llevar a cabo en respuesta al acontecimiento adverso**

Las medidas a tomar ante un acontecimiento adverso se describen en una escala numérica, de 0 a 5, que cubre distintas posibilidades. Deberán seleccionarse una o más de ellas.

0 =	Ninguna
1 =	Ajuste/interrupción temporal de la dosis de la medicación del estudio
2 =	La medicación del estudio se discontinúa permanentemente debido al acontecimiento adverso
3 =	Administración de medicación concomitante
4 =	Administración de tratamiento no farmacológico
5 =	Hospitalización/prolongación de la hospitalización

### 9.3. Procedimientos para la notificación de AAG del investigador al promotor

#### **Responsabilidad de la notificación**

Cualquier Acontecimiento Adverso Grave (AAG) que se produzca desde la firma del consentimiento informado y hasta transcurridos 30 días después de haber recibido la última dosis del fármaco o último proceso del estudio deberá ser comunicado. El período posterior a la interrupción del fármaco del estudio puede ampliarse en caso de que exista una sospecha sólida de que el fármaco todavía no se ha eliminado o si se sospecha que el AAG esté relacionado con la medicación del estudio, aunque hayan pasado esos 30 días.

Cada AAG deberá ser notificado inmediatamente por el investigador y completar su notificación en el plazo de 24 horas desde su conocimiento, en el formulario de AAG, incluso aunque no parezca estar relacionado con el tratamiento. La información nueva sobre el seguimiento de un acontecimiento adverso grave previamente comunicado también debe realizarse en el mismo plazo. Si estuviese justificado, se enviará una alerta a los investigadores para informar de dicho AAG a todos los investigadores que participen en algún estudio con la misma medicación.

Todos los AAG deben ser objeto de seguimiento hasta que suceda una de las siguientes situaciones:

- Resolución del acontecimiento.
- Estabilización del acontecimiento.
- Restablecimiento de la situación basal del acontecimiento, si se dispone de un valor basal.
- El acontecimiento puede atribuirse a productos distintos de la medicación del estudio o a factores no relacionados con la realización del estudio.
- Resulta improbable obtener más información (el sujeto o el médico de atención primaria rechazan proporcionar información adicional, pérdida para el seguimiento después de la demostración de diligencia debida con los esfuerzos de seguimiento).

Se realizará el seguimiento de todos los acontecimientos adversos graves (AAG) que no se hayan resuelto al final del estudio, o que no se hayan resuelto con la retirada de la participación en el estudio, hasta que se produzca cualquiera de las mencionadas situaciones.

En caso de queries a los AAG, la resolución de las mismas deberán seguir el mismo flujo de comunicación que los AAG, es decir comunicación vía fax.

La causa de la muerte de un sujeto en un estudio clínico, tanto sea el evento esperado o no, y tanto el acontecimiento esté o no relacionado con el/los fármacos de estudio, se considera un acontecimiento adverso grave comunicable en 24h.

---

El investigador debe conservar una copia de toda la información relacionada con el AAG, incluida la correspondencia con Trial Form Support (TFS) y el Comité Ético.

### **Procedimientos para la notificación de AAG por parte del investigador**

El investigador deberá cumplimentar un formulario de Acontecimientos Adversos Graves (AAG) preferentemente en inglés, o en su defecto castellano, evaluar la relación con el fármaco del estudio y enviar el formulario completo por Fax, en un plazo de 24 horas, a las oficinas de Trial Form Support (TFS) (FAX: 91 125 05 51). El original del Formulario de Acontecimientos Adversos Graves, junto con el Fax de confirmación, deberán guardarse con los cuadernos de recogida de datos en el centro de estudio. El monitor recogerá una copia del formulario de AAG. Las respuestas a queries seguirán este flujo, aunque se reciban por correo electrónico, se deberán enviar resueltas por FAX al 91 125 05 51. La información de seguimiento de un AAG se enviará a la misma persona a la que se envió el Formulario de Acontecimientos Adversos Graves original, incluyendo la fecha de cuando se reportó el informe original. Se enviará la nueva información en un formulario de Acontecimientos Adversos Graves nuevo (indicando que se trata de un seguimiento y la nueva fecha anotada). El seguimiento deberá describir si el acontecimiento se ha resuelto o continúa, si fue tratado y de qué forma y si el paciente permaneció o no en el estudio. Tanto el formulario como la hoja de confirmación del envío deberán archivararse.

El promotor (a través de TFS) proporcionará a Celgene, a Actiomed y a Millennium una copia de todos los informes de AAG preferentemente en el mismo día de su recepción y en casos excepcionales en el plazo máximo de 24 horas a partir de que se tenga conocimiento de los mismos, independientemente de su relación con el tratamiento del estudio y de si están descritos o no en el Manual del Investigador o ficha técnica del producto. TFS deberá enviar el AAG sellado con día y hora de recepción en TFS a Celgene, Actiomed y a Millennium.

Las exposiciones accidentales a un fármaco en el estudio durante su manipulación de un individuo sano, serán reportables a TFS en un plazo de 24 h máximo.

### **9.4. Notificación a las Autoridades Sanitarias y a los Comités Éticos**

El promotor comunicará, por medio de TFS, a las Autoridades Sanitarias competentes y a los Comités Éticos:

1. Toda la información relevante sobre acontecimientos adversos graves e inesperados que se sospeche guarden relación con el fármaco del estudio y que sean fatales o amenacen la vida, a la mayor brevedad posible y en todo caso, en el plazo máximo de siete días a partir del momento en que se tenga conocimiento del caso. La información de seguimiento relevante para estos casos se notificará posteriormente en un plazo adicional de ocho días.

2. Cualquier otro acontecimiento grave e inesperado que se sospeche guarde relación con la medicación fármaco del estudio, a la mayor brevedad posible, pero como máximo en un plazo de quince días a partir del momento en que el investigador tenga conocimiento del mismo.

Para la evaluación de la esperabilidad se utilizarán los manuales del investigador de Lenalidomida (Revlimid®) y MLN9708 y la ficha técnica de Dexametasona.

La responsabilidad de evaluación de los acontecimientos adversos es del promotor del estudio, pudiendo ser delegada mediante contrato en una compañía de investigación (CRO), pese a lo cual la última responsabilidad será del promotor. El investigador o una CRO a su efecto contratada, deberán evaluar cada AAG en cuanto a su esperabilidad, y de ser un AAG inesperado, pasará a ser SUSAR y notificado pertinentemente.

## **9.5. Embarazo**

### **9.5.1. Mujeres con capacidad de gestación**

Se consideran situaciones de comunicación inmediata todos los casos de embarazo, tanto la exposición fetal vía paterna (varón es el paciente) como vía materna, y sospechas de embarazo (incluidas las pruebas de embarazo con resultado positivo, con independencia de la edad o la enfermedad) en una paciente en tratamiento con el medicamento en investigación desde la firma del consentimiento informado y hasta transcurridos 30 días después de haber recibido la última dosis del medicamento en investigación. Si la paciente está tomando el medicamento en investigación, éste debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe devolver todo el medicamento sin usar al investigador. El embarazo, la sospecha de embarazo o el resultado positivo de una prueba de embarazo deben comunicarse inmediatamente al promotor del estudio quien informará inmediatamente, mediante la CRO, a Celgene, a Actiomed y a Millennium mediante el Formulario de Comunicación de Embarazo, o el Formulario de Informe de AAG (ver anexos) o un formulario equivalente aprobado. La exposición accidental de cualquier mujer embarazada (por ejemplo, una cuidadora o una farmacéutica) a Lenalidomida (Revlimid®) o MLN9708 también es un acontecimiento de comunicación inmediata.

Se remitirá a la paciente a un ginecólogo/obstetra, preferentemente con experiencia en toxicidad reproductiva para su posterior valoración y asesoramiento.

El investigador realizará un seguimiento de la paciente hasta que el embarazo llegue a término y comunicará inmediatamente su desenlace (ya sea normal o anómalo) al promotor del estudio.

---

Si el desenlace del embarazo es anómalo (por ejemplo, un aborto espontáneo o terapéutico), el investigador debe comunicarlo como AA. Si el desenlace anómalo cumple alguno de los criterios de gravedad, debe comunicarse como AAG, mediante el formulario de comunicación de AAG u otro formulario autorizado equivalente, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

Toda muerte neonatal que tenga lugar en los 30 días posteriores al parto, independientemente de la causalidad, debe comunicarse como AAG. Asimismo, todo caso de muerte de un lactante, una vez transcurrido dicho plazo de 30 días, y si el investigador considera que guarda relación con la exposición al medicamento en investigación durante el embarazo, también debe comunicarse por fax u otro medio adecuado, mediante el formulario de comunicación de AAG u otro formulario autorizado equivalente, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

#### **9.5.2. Varones**

Si la pareja mujer de un paciente varón en tratamiento con el medicamento en investigación se queda embarazada, el varón en tratamiento con el medicamento en investigación debe comunicarlo al investigador; asimismo, se indicará a su pareja embarazada que debe contactar inmediatamente con su médico.

Si se comunica un embarazo en la pareja mujer de un paciente varón, el investigador debe preguntar a la mujer si está de acuerdo en proporcionar información al Departamento de Farmacovigilancia de Celgene, a Actiomed y Millennium, y permitirle hacer un seguimiento del embarazo hasta su término.

El promotor comunicará inmediatamente, por medio de la CRO, a Celgene, a Actiomed y Millennium cualquier información relacionada con el embarazo o sospecha de embarazo (incluida una prueba de embarazo positiva independientemente de la edad) que ocurra en la pareja mujer de un paciente varón en tratamiento con el medicamento en investigación o en los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento en investigación. Para ello utilizará el Formulario de Comunicación de Embarazo o, el Formulario de Informe de AAG o un formulario equivalente aprobado.

Se considerarán acontecimientos de comunicación inmediata al promotor (en su nombre, a Trial Form Support) y éste a Celgene, a Actiomed y Millennium los casos de embarazo de las pacientes mujeres y de las parejas fértiles de los pacientes varones del ensayo mientras el / la paciente esté tomando el fármaco del estudio o en los 30 días siguientes a la última dosis del mismo.



---

El embarazo se seguirá hasta el final, aunque ocurra una interrupción voluntaria o espontánea del mismo, describiéndose los detalles del nacimiento y la presencia o ausencia de algún defecto en el feto o alguna anomalía congénita.

La exposición durante el embarazo a Lenalidomida (Revlimid®) deberá notificarse al promotor (en su nombre, a Trial Form Support), quien lo comunicará a Celgene de inmediato por vía telefónica (Tfno.: 630 56 48 73) y posteriormente (en ningún caso transcurridas más de 24 horas) a Celgene por correo electrónico (drugsafety-spain@celgene.com) o por fax al (fax local de Farmacovigilancia 91 422 90 95). En caso de exposición a MLN9708, también se deberá notificar a Millennium por fax/via telefónica

Si el desenlace del embarazo reúne los criterios de clasificación inmediata como AAG (es decir, se trata de un aborto natural o provocado [se documentará toda anomalía congénita detectada en el feto abortado], bebé mortinato, muerte neonatal o anomalía congénita [inclusive en un feto abortado]), el investigador seguirá los procedimientos de notificación de AAG.

Se comunicará como AAG toda muerte neonatal que sobrevenga en los 30 días siguientes al parto, independientemente de la causalidad. Asimismo, también deberá comunicarse a Celgene, a Actiomed y a Millennium la muerte de un lactante, una vez transcurrido dicho plazo de 30 días, si el investigador considera que guarda relación con la exposición al fármaco del estudio durante el embarazo, en el plazo de 24 horas a partir del momento en que el investigador tenga conocimiento de ello. Se remitirá un impreso de notificación de AAG a Celgene por correo electrónico a drugsafety-spain@celgene.com o por fax al 91 422 90 95, a Actiomed y por fax a Millennium firmado por la CRO con la fecha y hora de recepción.

Con el fin de llevar a cabo el seguimiento de los datos clínicos del embarazo, el médico solicitará autorización a la embarazada, bien sea paciente del estudio o pareja de un paciente varón que quedará registrada con la firma del "Consentimiento expreso para la revelación de información médica sobre embarazo (Disclosure of Medical Information)". Este formulario NO debe ser enviado al monitor/CRO para no desvelar la identidad de la paciente, sino que, se mantendrá archivado junto al resto de documentación del estudio en el centro.

### **Números de teléfono y fax y personas de contacto**

Los números de teléfono y de fax de la persona responsable de la Farmacovigilancia de Actiomed son:

**ACTIOMED FARMACOVIGILANCIA S.L.**

**C/ Coso 103**

**50001 Zaragoza (España)**

**N.I.F. B50896059**

**Tel.: (+34) 976 20 44 00**  
**Fax: (+34) 976 20 44 02**  
**e-mail: [actiomed@actiomed.com](mailto:actiomed@actiomed.com)**

## **10. ASPECTOS ÉTICOS**

### **10.1. Buena práctica clínica**

El estudio se desarrollará de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación con la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios correspondientes. El investigador estará perfectamente familiarizado con el uso correcto del fármaco del estudio según se describe en el protocolo y en el Manual del investigador. Los documentos clínicos esenciales se conservarán para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recopilados. Los archivos principales se deben determinar al comienzo del estudio, mantener durante el transcurso de dicho estudio y conservar de acuerdo con las normativas que correspondan.

### **10.2. Consideraciones éticas**

El estudio se desarrollará de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (véase Anexo 9). El CEIC examinará toda la documentación correspondiente al estudio con el objetivo de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes. El estudio sólo se realizará en los centros para los que se haya obtenido la aprobación por parte del CEIC. El investigador hará entrega al CEIC del protocolo, el Manual del investigador, el consentimiento informado, la publicidad (si procede), la información por escrito facilitada a los pacientes, las actualizaciones relacionadas con la seguridad, los informes de progreso anuales y cualquier modificación de estos documentos.

### **10.3. Información al paciente y consentimiento informado**

Una vez descrito el estudio en su totalidad, se obtendrá el consentimiento informado por escrito del paciente o bien de su tutor o representante legal antes de hacer efectiva su participación en el estudio. El método de obtención y documentación del consentimiento informado y su contenido debe estar de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación con la buena práctica clínica y todos los requisitos reglamentarios correspondientes.

### **10.4. Confidencialidad de los pacientes**

Con el fin de respetar la privacidad de los pacientes, en todos los cuadernos de recogida de datos, registros de contabilidad del fármaco del estudio, informes y comunicaciones del estudio se identificará a los pacientes por el código de paciente asignado. El investigador facilitará a los inspectores y posibles auditores del promotor o a las personas designadas y a las autoridades reguladoras el acceso

a los registros médicos originales de los pacientes de modo que puedan verificar los datos reunidos en los cuadernos de recogida de datos y auditar el proceso de recopilación de datos. Se mantendrá la confidencialidad y no se hará pública la identidad de los pacientes en la medida que lo permitan las leyes y normativas pertinentes.

#### **10.5. Cumplimiento del protocolo**

El investigador realizará el estudio en conformidad con el protocolo proporcionado el promotor y una vez obtenida la aprobación o dictamen favorable del CEIC y las autoridades reguladoras correspondientes. No se debe modificar el protocolo sin el consentimiento tanto del investigador como del promotor. Las modificaciones del protocolo requieren la aprobación o dictamen favorable por escrito del CEIC con anterioridad a su implementación salvo en el caso de que la modificación resulte necesaria para eludir riesgos inmediatos para los pacientes. El CEIC puede facilitar, si las autoridades reguladoras correspondientes lo permiten, una revisión y aprobación o dictamen favorable a la mayor brevedad para realizar los cambios pequeños de los estudios en curso que tengan la aprobación o dictamen favorable del CEIC. El promotor presentará todas las modificaciones hechas al protocolo ante las autoridades reguladoras de acuerdo con las normativas vigentes.

Cuando se requiera la desviación inmediata del protocolo para eludir riesgos inmediatos para los pacientes, el investigador se pondrá en contacto con el promotor, si las circunstancias lo permiten, para tratar de las medidas que se ha planeado adoptar. Cualquier desviación con respecto al protocolo se debe documentar detalladamente en el CRD y la documentación original.

#### **10.6. Finalización prematura del estudio**

Este estudio puede ser interrumpido prematuramente si en opinión del promotor o de las autoridades reguladoras existe una causa razonable suficiente. El investigador recibirá una notificación por escrito en que la parte cesante documenta el motivo de la suspensión del estudio.

Las circunstancias que justifican la suspensión del estudio incluyen, pero no se limitan a:

1. Determinación de riesgos imprevistos, considerables o inaceptables para los pacientes.
3. Imposibilidad de inscribir a un número aceptable de pacientes.
4. Insuficiente cumplimiento de los requisitos del protocolo.
5. Planes de modificación, suspensión o discontinuidad del desarrollo del fármaco del estudio.
6. Razones administrativas que el promotor no pudiera solventar con las autoridades sanitarias.

#### **10.7. Responsabilidad y seguro**

El promotor ha suscrito una póliza de seguros con la compañía HDI Hanover International N° 130/001/009283 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.

## 11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

### 11.1. Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo

#### 11.1.1. Investigador

Las obligaciones del investigador quedan especificadas en el artículo 37 del Real Decreto 223/2004.

El investigador debe estar de acuerdo con el presente protocolo y conocer a fondo las propiedades de los productos utilizados en el ensayo clínico.

El investigador debe entregar la hoja de información al paciente y colaborar con éste para que pueda entender la explicación que se le proporciona en la misma. Es importante que comunique al paciente que su participación en el estudio es completamente voluntaria y que ello no afectará a la relación paciente / médico, además de garantizarle que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información relacionada con el paciente.

El Investigador principal o alguno de sus colaboradores, serán los encargados de recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizará la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados dentro de un plazo de 24 horas a Trial Form Support. (Fax: 91- 125 05 51).

Es obligación del investigador preparar y mantener las historias de los pacientes adecuadas y exactas, diseñadas para registrar todas las observaciones y otros datos relevantes para el estudio de cada participante en el estudio. Toda la información registrada en los CRD para este estudio debe ser coherente con la documentación original de los pacientes.

Es deber del investigador informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del estudio y corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final.

#### 11.1.2. Monitor

El monitor se encargará de efectuar un seguimiento directo de la realización del ensayo siguiendo las directrices de las Buenas Prácticas clínicas (GCP). Las obligaciones del monitor quedan especificadas en el artículo 36 del Real Decreto 223/2004.

Todos los datos del estudio registrados en los documentos originales se transcribirán en los CRD. Los datos del estudio se introducirán en un sistema de procesamiento de datos validado y seguro y se conservarán las copias de seguridad. Se documentará cualquier modificación en los datos del estudio.

Durante el curso del estudio, el monitor hará visitas a los centros para comprobar el cumplimiento del protocolo, comparar los CRD y las historias médicas de los pacientes individuales, evaluar la contabilidad de los fármacos y garantizar que el estudio se está desarrollando de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes. Los CRD se verificarán frente a la documentación original. La comprobación de las historias médicas se realizará de manera que se garantice la confidencialidad del paciente.

---

Los casos de omisión de datos o datos que no se puedan interpretar se tratarán con el investigador para su resolución.

### **11.1.3. Promotor**

Las obligaciones del promotor quedan especificadas en el artículo 35 del Real Decreto 223/2004.

El promotor del ensayo clínico es la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al CEIC y/o a la Agencia Española del Medicamento (AEM) y se responsabiliza del mismo, incluyendo su realización, comienzo y finalización. El promotor será el responsable de velar por el cumplimiento de las normas legales pertinentes.

Fundación PETHEMA asume las obligaciones del promotor recogidas en el Artículo 35 del Real Decreto 223/2004, disponiendo todos los medios y colaboradores precisos para cumplir con plenas garantías dicha responsabilidad.

### **11.2. Auditoría**

Las autoridades reguladoras, el CEIC y el promotor o un representante designado pueden solicitar el acceso a todos los documentos originales, cuadernos de recogida de datos del paciente y el resto de la documentación del estudio para llevar a cabo una auditoria o inspección en el centro. El investigador debe garantizar el acceso directo a estos documentos y colaborar en todo momento en la realización de estas actividades. Se atenderá en tales procedimientos a la debida protección de los datos privados de identificación personal de acuerdo a la ley de protección de datos.

En caso necesario, el investigador concederá a los monitores y auditores del promotor o a sus representantes y a las autoridades reguladoras acceso a las historias clínicas originales de los pacientes, para verificar los datos recogidos en los cuadernos de recogida de datos, así como para auditar el proceso de obtención de datos. Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes, y esta información no se hará pública, en la medida en la que lo permitan las leyes y regulaciones vigentes.

### **11.3. Contabilidad de la medicación**

La contabilidad del fármaco en el centro de estudio es responsabilidad del investigador. El investigador debe garantizar que el fármaco del estudio sea utilizado únicamente en conformidad con este protocolo. En los casos en que sea permitido, el investigador puede optar por transferir algunas de las responsabilidades relacionadas con la contabilidad del fármaco a un farmacéutico o cualquier otra persona cualificada. Los registros de la contabilidad del fármaco que indican la fecha de entrega del fármaco al centro de estudio, el inventario del centro de estudio, la dispensación a los pacientes y la devolución o eliminación del fármaco serán conservados por el centro de estudio. Estos registros documentarán de la forma adecuada el hecho de que se administren a los pacientes las dosis conforme se especifica en el protocolo. Los registros de contabilidad incluirán las fechas, cantidades, números de lote y serie, fechas de caducidad (si procede) y números de los pacientes.

Todos los fármacos del estudio devueltos por pacientes, no utilizados o caducados serán devueltos a quien el promotor designe o bien destruidos en el Servicio de Farmacia del centro si así se autoriza. Cualquiera de los procedimientos deberá quedar bien documentado.

### **Reclamaciones sobre el producto (relativo a Millennium)**

Una reclamación sobre un producto es cualquier comunicación verbal, escrita o electrónica en la que el paciente muestre su insatisfacción con la identidad, potencia, pureza, calidad o estabilidad de un fármaco. Los individuos que identifiquen una posible reclamación sobre un producto deberán contactar inmediatamente con MedComm Solutions (véase más adelante) y notificar este hecho. Siempre que sea posible, el producto asociado deberá mantenerse de acuerdo con la ficha técnica, a la espera de que un representante del departamento de calidad de Millennium proporcione asesoramiento al respecto.

Las reclamaciones sobre productos no constituyen en sí mismos AA. En caso de que una reclamación sobre un producto dé lugar a un AAG, deberá completarse un impreso de AAG y enviarse al Departamento de Farmacovigilancia de Millennium o a su representante.

### **11.4. Custodia de los registros**

El investigador conservará todos los registros del estudio de acuerdo con la buena práctica clínica de la Conferencia Internacional sobre la Armonización y los requisitos reglamentarios correspondientes.

### **11.5. Publicaciones de los resultados del ensayo y uso de la información**

Los resultados de este ensayo clínico serán comunicados en Congresos científicos y publicados en revistas científicas. Los resultados finales del ensayo y un manuscrito de la publicación será enviado a Celgene y Millennium, al menos 60 días antes de su envío para su publicación. También serán comunicados a Celgene y Millennium al menos 5 días antes de su envío, los pósters, abstracts u otro material oral o escrito relacionado con el ensayo.

#### **11.5.1. Normativa básica del ensayo**

El Investigador Principal y/o el HOSPITAL, se obligan a no utilizar ni transmitir a terceros, ni a divulgar y/o publicar los resultados obtenidos en este Ensayo sin el consentimiento previo y por escrito de la FUNDACIÓN PETHEMA, promotor único del ensayo. En cualquier caso, deberán respetarse las siguientes condiciones:

- a) Los resultados del presente estudio no podrán ser publicados hasta la finalización del ensayo o anteriormente, si se acuerda por ambas partes.
- b) El promotor no citará el nombre de los investigadores sin su autorización, excepto en el caso de referencias a trabajos ya publicados

- c) El promotor permitirá la publicación de los datos obtenidos en este ensayo a revistas de reconocido prestigio científico y su divulgación en seminarios y conferencias dentro del ámbito profesional médico, siempre que se respete lo establecido en el párrafo a) de este apartado y que se permita la revisión del borrador definitivo del artículo por el promotor en un plazo mínimo de treinta días

### **11.5.2. Condiciones de publicación del grupo PETHEMA**

En los trabajos derivados de los estudios de PETHEMA se deberán observar las siguientes indicaciones:

- a) En todos los trabajos se hará constar el nombre de los centros participantes, y figurarán como autores los participantes en el diseño, seguimiento, análisis de los resultados y redacción del trabajo.
- b) Los responsables del protocolo serán también los encargados de comunicar los resultados a las reuniones de PETHEMA y congresos científicos, así como proceder a la redacción de los trabajos derivados del protocolo. En dicho cometido los responsables del protocolo contarán, si lo estiman necesario, con la ayuda en la redacción de los trabajos.
- c) La redacción definitiva del texto del artículo podrá ser sometida a juicio y visto bueno de algún otro miembro de PETHEMA con reconocida experiencia, para que con sus sugerencias y modificaciones mejore la calidad del trabajo. Esta persona podrá figurar como coautor a criterio de los responsables del protocolo. En caso de que no figurara como coautor se deberá mencionar en el apartado de agradecimientos.
- d) La inclusión del Data Manager como coautor queda a criterio de los responsables del protocolo. Si no figurara como coautor se debería mencionar en el apartado de agradecimientos
- e) Estadístico (si lo hubiere) dependiendo del grado de participación y del criterio de los responsables del protocolo podrá figurar como coautor o en los agradecimientos.
- f) Tanto el estadístico como el Data Manager no se computarán para la determinación de número máximo de autores según la cifra de casos incluidos por centro.
- g) Se determinará un máximo de autores por centro participante en el estudio para su inclusión en el encabezamiento del artículo. Esta selección por razón de casos incluidos se hará de acuerdo al criterio de casos aportados al estudio (siempre y cuando sean evaluables y seguidos hasta la última actualización) y de acuerdo a la norma siguiente:

12. Protocolos en los que se hayan reclutado menos de doscientos pacientes: cada centro tendrá derecho a un autor por cada cinco por ciento de pacientes incluidos del total de reclutados para el estudio. En cualquier caso habrá un límite máximo de quince autores para la publicación. Esta restricción se aplicará también a las publicaciones a congresos.

13. Protocolos en los que se hayan incluido doscientos enfermos o más. Todo centro que haya incluido diez casos tendrá derecho a un autor. Por cada quince casos adicionales se tendrá

derecho a otro autor. En cualquier caso habrá un límite máximo de veinticinco autores para la publicación. Esta restricción se aplicará también en las comunicaciones a congresos.

h) Si existiera alguna limitación de autores por parte de la organización del congreso o de la revista, el número se reducirá a partir de los últimos que tienen derecho a firmar como tales. En caso de discrepancias prevalecerá el criterio de los responsables del protocolo.

i) En un apéndice constarán todas las instituciones, así como las personas que hayan participado en el protocolo.

Antes de remitir el trabajo para publicación se enviará una copia a cada uno de los autores para que efectúen las modificaciones que consideren oportunas. En caso de que no exista respuesta en el caso máximo que fije el responsable del protocolo se considerará que se está de acuerdo con el contenido del trabajo. Dado que puede existir un número considerado de autores y que, en algunas ocasiones, las sugerencias pueden ser redundantes, contradictorias o no sustanciales, la versión definitiva del trabajo queda bajo la responsabilidad de las personas que hayan efectuado la redacción del mismo.

## 12. ANALISIS ESTADÍSTICO

### 12.1. Estimación del tamaño de la muestra

El tamaño muestral se ha calculado para obtener una potencia estadística mínima del 80% con un error alfa predefinido de 0,05 para la comparación de supervivencia libre de progresión. Se considera que una muestra de 316 pacientes es suficiente para alcanzar el objetivo primario.

### **Comparación de Lenalidomida / dexametasona versus Lenalidomida / dexametasona / MLN9708**

El objetivo es obtener una prolongación de la supervivencia libre de progresión de 1 año con la adición de MLN9708 a Lenalidomida/dexametasona .

El número de pacientes incluidos en el ensayo GEM12menos64 es de 460. Asumiendo una pérdida de pacientes del 33,5% durante todas las etapas del ensayo (inducción, trasplante, consolidación) debido a progresión, toxicidad, muerte o retirada del consentimiento, un total de 316 pacientes (158 por rama) serán aleatorizados al tratamiento de mantenimiento. El tamaño muestral será suficiente para observar las diferencias esperadas en SLP con una potencia estadística del 80%.

### 12.2. Población para el análisis

El análisis de eficacia incluirá a todos los pacientes que se incluyan en el mantenimiento en cualquiera de las ramas de estudio (análisis por intención de tratamiento). Los análisis de seguridad de administración del tratamiento incluirá tan sólo a aquellos pacientes que reciban, al menos, una dosis de tratamiento.



### **12.3. Procedimientos para el manejo de los datos inexistentes, no usados y confusos**

Todos los datos relativos a la seguridad y eficacia disponibles se incluirán en las listas y tablas de datos. No se realizará imputación de valores para datos no disponibles.

Los pacientes tratados con los fármacos del estudio a los que no se realiza un seguimiento relacionado con la seguridad no serán incluidos en los análisis de seguridad debido a que su inclusión no haría más que disminuir los porcentajes de pacientes con acontecimientos adversos o toxicidades de laboratorio.

Los posibles datos confusos o erróneos serán examinados de acuerdo con los procedimientos de control de datos normalizados.

### **12.4. Métodos estadísticos**

Se realizarán tablas-resumen donde se mostrará el número de observaciones, la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo para las variables continuas, y el número y porcentaje por categoría cuando se trate de datos categóricos. Los datos de tiempo hasta el evento se resumirán mediante los percentiles 25, 50 (mediana) y 75 además de los intervalos de confianza del 95% de dos lados relacionados y el porcentaje de observaciones excluidas. Las categorías del resumen se facilitarán para los pacientes tratados en cada una de las ramas de tratamiento, tanto de inducción como de mantenimiento. Las pruebas de hipótesis estadística formal relativa a la superioridad de alguna de las ramas de tratamiento de inducción o mantenimiento frente a las otras dos se realizarán con el nivel de significación de 0,05 de dos lados.

### **Análisis de eficacia**

Se analizará la mejora en la categoría de respuesta durante el mantenimiento empleando las categorías de la respuesta convencionales (IMWG): RC estricta, RC, muy buena respuesta parcial MBRP, RP, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. Se añadirá la categoría de RC por citometría de flujo, como determinación de especial interés en este ensayo.

#### **Variables dependientes de tiempo**

La supervivencia global se define como el tiempo en meses desde el inicio del tratamiento de mantenimiento hasta la fecha de la muerte o fecha de la última visita. Se censurarán los pacientes perdidos de seguimiento o vivos en la última visita. La duración de la respuesta se define como el tiempo desde la primera evidencia de respuesta hasta la fecha de evidencia de progresión (en pacientes en remisión parcial) o recaída (en pacientes en remisión completa). Se censurarán los pacientes en respuesta en el último seguimiento o muertos sin evidencia de progresión o recaída. La supervivencia libre de progresión se define como el tiempo desde el inicio del mantenimiento (fecha de

aleatorización) hasta la primera documentación de progresión, la muerte o última visita sin evidencia de muerte o progresión. La progresión deberá ser confirmada según criterios estándar (IMWG) Se censurarán los pacientes vivos y sin documentación de progresión en su último control. La representación gráfica de estos tiempos se efectuará para la cohorte global y para cada grupo de mantenimiento empleando el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre los dos grupos de tratamiento se evaluarán de forma univariante mediante la prueba del rango logarítmico a un nivel de significación  $\alpha = 0,05$  bilateral.

### **Análisis exploratorio para covariables**

El factor tratamiento se incluirá en un modelo de Cox junto con otras variables con impacto potencial en la supervivencia para evaluar de forma exploratoria el efecto de dichas covariables en la cohorte global y cada grupo de tratamiento. Las variables consideradas incluirán tratamiento de acondicionamiento en el estudio previo (factor de estratificación para la aleatorización), alteraciones citogenéticas al diagnóstico, presencia de enfermedad extramedular, beta2-microglobulina, proteína C-reactiva, tipo y estadio inicial de la enfermedad, edad al diagnóstico y porcentaje de células plasmáticas en fase S y enfermedad residual por análisis mediante citometría de flujo.

#### **12.4.1. Comparaciones basales**

Se evaluarán los 2 regímenes de mantenimiento para poder establecer una comparación descriptiva de las características demográficas y de la visita de selección. Los datos que se van a evaluar incluirán al menos la edad, el sexo, y los componentes de la evaluación del tipo y estadio de la enfermedad.

### **Análisis de seguridad**

Las evaluaciones relativas a la seguridad dependerán de la incidencia, intensidad y tipo de acontecimientos adversos así como de los cambios clínicamente significativos de los hallazgos de la exploración física del paciente, las constantes vitales y los resultados del laboratorio clínico. Se realizarán análisis para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento de acondicionamiento y mantenimiento con índices de incidencia de acontecimientos adversos graves, índices de suspensión del tratamiento debido a los acontecimientos adversos o a la toxicidad conforme a la evaluación del laboratorio clínico y los índices de toxicidad hematológica.

Todos los acontecimientos adversos considerados por el investigador como relacionados con la medicación de estudio y los acontecimientos adversos graves que se produzcan con posterioridad a la administración de la primera dosis del fármaco del estudio (Lenalidomida o MLN9708) y durante 30 días después de ser administrada la última dosis de dicho fármaco se incluirán en las listas de datos organizadas por pacientes. Se facilitará asimismo una tabla que enumere los acontecimientos

adversos según la intensidad máxima. Los fallecimientos, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que implican la suspensión del estudio se clasificarán igualmente en otra tabla.

### **12.5. Procedimientos para la comunicación de desviaciones del plan estadístico original**

Todas las desviaciones del plan de análisis estadístico original se incluyen en el informe final del estudio clínico.

### **12.6. Análisis preliminar**

Se llevará a cabo un análisis preliminar cuando los primeros 158 pacientes hayan completado dos años de tratamiento de mantenimiento.

## **13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749-757
2. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009; 94:270-275.
3. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120:1589-1596
4. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115: 3655-3663.
5. Alexanian R, Weber D, Giralt S et al. Impacto f complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27: 1037-1043.
6. Wang M, Delasalle K, Feng L, et al. CR represents an early index of potential long survival in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:498-504.
7. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and posttransplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5775-5782.
8. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometer remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-4023.
9. Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1627-1633.

10. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone(VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-39.
11. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone plus thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial. *Blood* 2006;108(11) [abstract 57]
12. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-436.
13. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1498-1505.
14. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. A phase II Trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4452-4458.
15. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib-dexamethasone is superior to vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase 3 trial, *J Clin Oncol*. 2010; 28 (30): 4621-4629.
16. Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes effect of thalidomide. *Haematologica* 2004; 89:832-836.
17. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4 ;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4634.
18. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet*. 2010; 376 (9758): 2075-2085.
19. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940-948.
20. Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005; 129(6): 755-762.
21. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up- *Br J Haematol*, 2008; 141(4): 512-516.

22. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589-1596.
23. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686.
24. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, et al. Frontline therapy with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) induction followed by autologous stem cell transplantation, VRD consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients: primary results of the IFM 2008 phase II study. *Blood* 2010;116:abstract 624.
25. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
26. Mellqvist UH, Westin J, Gimsing P, et al. Improved response rate with bortezomib consolidation after high dose melphalan: first results of a Nordic Myeloma study Group randomized phase III Trial. *Blood* 2009; 114: abstract 530.
27. Rosussel M, Dörr G, Vaillant W, et al. Consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone after high dose therapy is feasible, safe and effective in de novo multiple myeloma patients who already received new drugs containing-induction regimen. *Blood* 2010; 116: abstract 3041.
28. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 9-19.
29. Roussel M, Robillard N, Moreau P, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintenance in frontline multiple myeloma patients: updated results of the IFM 2008 phase II VRD intensive program. *Blood* 2011; 118: abstract 1872.
30. Attal M, Harousseau JL, Leyvaz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;118:3289-3294.
31. Spencer A, Prince M, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-1793.
32. Barlogie B, Pineda-Román M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112:3115-3121.
33. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-1781.
34. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.

- 
35. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide vs. thalidomide vs. Alfa 2b-interferon: final results of a phase III PETHEMA/GEM randomized trial. *Blood* 2012;120:abstract 334.
  36. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002;99:3163-3168.
  37. Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. A randomized comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;136:203-211.
  38. Myeloma Trialist' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020-1034.
  39. Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000;11:1427-1436.
  40. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;115:1113-1120
  41. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:7-15
  42. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with multiple myeloma with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood* 2013;121:1517-1523.

## ANEXO 1: ESQUEMA DE VISITAS

EVALUACION	PERIODO DE TRATAMIENTO					FIN DE ESTUDIO
	Visita De Selección	Años 1 y 2		Años 3-5		Como mínimo, 4 SEM tras la FINALIZACION del último ciclo
	Días -21 a -1	DIA 1 DE CADA NUEVO CICLO	Día 14 ciclos 1 y 2	EMR negativa Visita trimestral	EMR positiva Visita mensual	
Consentimiento Informado	X					
Historia Médica	X					
Exploración física	X	X		X	X	X
Estado general según ECOG	X	X		X	X	X
Electrocardiograma	X					
Hematología	X	X	X	X	X	X
Bioquímica	X	X		X	X	X
Serologías	X					
Test de embarazo <sup>1</sup>	X	X				X
Proteinograma e Igs con inmunofijación	X	X <sup>2</sup>		X	X	X <sup>2</sup>
Proteinograma en orina e inmunofijación	X	X <sup>2</sup>		X	X	X <sup>2</sup>
Cadenas ligeras libres en suero <sup>3</sup>	X	X <sup>3</sup>		X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>
B2 microglobulina y PCR	X					X
Aspirado de médula ósea/EMR <sup>4</sup>	X	X <sup>4</sup>		X	X	X <sup>4</sup>
Serie ósea	X					
TAC/RNM/PET <sup>5</sup>	X	X <sup>5</sup>		X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>
Administración de bisfosfonatos		X <sup>6</sup>				
Respuesta de la enfermedad		X				X
Medicación concomitante	X					
Acontecimientos adversos [desde la firma del CI]				X <sup>7</sup>		

<sup>1</sup>Test de embarazo. Ver anexo 7.

<sup>2</sup>En cada ciclo sólo deberá realizarse la electroforesis en suero y orina. En caso de no detectarse componente monoclonal, deberá realizarse la inmunofijación en suero y orina para confirmar la remisión completa. En los pacientes en RC, se realizará la inmunofijación cada 3 meses.

<sup>3</sup>Se realizará al inicio, y anualmente hasta el quinto año del mantenimiento y cuando se quiera confirmar una remisión completa.

<sup>4</sup>Se realizará al inicio y anualmente hasta el quinto año del mantenimiento y cuando se quiera confirmar una remisión completa.

<sup>5</sup>Se realizarán estudios radiológicos adicionales (TAC, RNM o PET/TAC) en pacientes con plasmocitomas extramedulares al diagnóstico y que no estén en remisión completa en el momento de iniciar el mantenimiento. Deberá realizarse una reevaluación al año del mantenimiento y si el plasmocitoma ha desaparecido por completo no será necesario efectuar más evaluaciones.

<sup>6</sup>Hasta completar dos años desde el diagnóstico

<sup>7</sup>Se recogerán los acontecimientos adversos desde la firma del consentimiento informado hasta transcurridos 30 días después de haber recibido la última dosis del fármaco o último proceso del estudio.

## ANEXO 2: ESCALAS ECOG Y KARNOFSKY PARA EL ESTADO GENERAL

Karnofsky	Descripción	ECOG
100	Normal, no presenta dolencias, no se observa enfermedad alguna	0
90	Puede desarrollar una actividad normal	0
80	Desarrolla una actividad normal con esfuerzo; se aprecian signos o síntomas de enfermedad	1
70	No se puede valer solo para desarrollar una actividad normal o realizar un trabajo activo	1
60	Necesita ayuda esporádica, pero puede satisfacer por sí mismo la mayoría de sus necesidades	2
50	Necesita ayuda en una medida considerable y atención médica frecuente	2
40	Discapacitado; necesita asistencia y cuidados especiales	3
30	Gravemente discapacitado; se propone la hospitalización. El fallecimiento no es inminente	3
20	Muy enfermo; hospitalización necesaria; el tratamiento complementario activo es necesario	4
10	Moribundo; el proceso mortal avanza rápidamente	4
0	Defunción	5

Fuente: Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer 1984; 53: 2002-2007.



### ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

MM SINTOMÁTICO
<ul style="list-style-type: none"><li>• CM en suero y/u orina</li><li>• Presencia de CP clonales* en médula ósea o presencia de plasmocitomas</li><li>• Sintomatología derivada de la afectación de órganos o tejidos (incluyendo afectación ósea) por el Mieloma (ROTI (Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment due to the plasma cell proliferative process)).</li></ul>

\* Si se realiza estudios de citometría de flujo, >90% de las células plasmáticas tendrán un fenotipo patológico.

\*\* Algunos pacientes pueden no tener síntomas, pero sí deterioro de la función de algún órgano por afectación del mieloma.

Sintomatología derivada de afectación de órganos o tejidos por el Mieloma ( <b>ROTI</b> )
<ul style="list-style-type: none"><li>• *Hipercalcemia: Calcio corregido &gt; 11,5 mg/dl</li><li>• *Insuficiencia renal: Creatinina &gt; 2 mg/dl</li><li>• *Anemia: Hemoglobina 2g/dl por debajo del límite bajo de la normalidad o Hemoglobina &lt;10 g/dl</li><li>• *Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas que produzcan compresión</li><li>• Otros: Hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones recurrentes (&gt;2 episodios en 1 año)</li></ul>

International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple mieloma and related disorders: a report of the International Meloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-757.

## ANEXO 4: CRITERIOS IMWG DE RESPUESTA A LA ENFERMEDAD

International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-73 6

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
<b>Remisión Completa<sup>1</sup> (RC)</b>	Requiere cada uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunofijación negativa en suero y orina, y</li> <li>• Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas, y</li> <li>• ≤ 5% de células plasmáticas en MO</li> </ul>
<b>Remisión completa estricta (RCs)<sup>2</sup></b>	RC como se ha definido previamente, más: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal, y</li> <li>• Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO siendo necesario analizar un mínimo de 3000 células por citometría de flujo multiparamétrico (utilizando cuatro colores)</li> </ul>
<b>Muy buena Respuesta Parcial(VGPR/MBRP)<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Componente Monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis, o</li> <li>• Reducción del componente monoclonal en suero ≥ 90% más componente monoclonal en orina &lt;100 mg en orina de 24 h</li> </ul>
<b>Respuesta Parcial (RP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del componente monoclonal en suero ≥50% y en orina de 24h &gt; 90% o &lt;200 mg en la orina de 24 h</li> <li>• Si el componente monoclónico en suero y orina no son medibles, se requiere un descenso de ≥50% en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectada y no afectada en suero</li> <li>• Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, y tampoco las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción de ≥50% en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea ≥30%)</li> <li>• Además de los criterios anteriores, si hubiera plasmocitomas de partes blandas al diagnóstico, éstos deberán haberse reducido 50% o más de su tamaño</li> </ul>
<b>Enfermedad Estable (EE)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No cumple criterios de RC, RCs, VGPR o PR ni progresión de la enfermedad</li> </ul>
<b>Enfermedad Progresiva (PD)<sup>3</sup></b>	Incremento de ≥25% con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser ≥ 0,5 g/dl) y/o</li> <li>• Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg en orina de 24 horas) y/o</li> <li>• Para los pacientes con enfermedad no medible en suero y orina por componente monoclonal: incremento de &gt;25% de la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero (el incremento absoluto debe ser &gt;10 mg/L)</li> <li>• Incremento de ≥25% de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser ≥ 10%)</li> <li>• Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o aumento del tamaño de los previamente existentes.</li> <li>• Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero &gt;11.5 mg/dl) que pueda ser atribuido exclusivamente al mieloma</li> </ul>

Todos las categorías de respuesta (RC, RCs, VGPR, RP) requieren dos mediciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes del inicio de un nuevo tratamiento; RC, RP y EE requieren también evidencia de no aparición de nuevas lesiones óseas si se realizaron radiografías. Los estudios radiológicos no son necesarios para establecer los criterios de respuesta antes indicados. Los estudios de MO no necesitan ser repetidos para confirmar una respuesta, excepto en caso de RC.

<sup>1</sup>Para codificar RC y VGPR de acuerdo a los actuales criterios en pacientes en que la enfermedad medible se hace solo por cadenas ligeras libres en suero: la RC en estos pacientes requiere una ratio de cadenas

---

ligeras libres en suero normal entre 0.26-1.65 además de los criterios indicados anteriormente. La VGPR se define como un descenso >90% entre el nivel de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero.

<sup>2</sup>La RC estricta ha sido actualizado y refleja la necesidad de citometría de flujo multiparamétrica como técnica de elección a la inmunofluorescencia o inmunohistoquímica.

<sup>3</sup>La progresión por componente M sérico o urinario requiere confirmación

**Criterios para iniciar una nueva línea tratamiento:**

- Recaída clínica/biológica de acuerdo a los criterios IMWG antes señalados en el apartado enfermedad progresiva, o
- Incremento significativo de la paraproteína o componente monoclonal en ausencia de datos de recaída clínica/biológica, si el componente monoclonal se duplica en dos mediciones consecutivas separadas en, al menos, dos meses; o si se produce un incremento de los valores absolutos de componente monoclonal de 1g/dl o 500 mg de proteinuria en orina de 24 horas, o de 20 mg/dl de la cadena ligera libre en suero afectada (más una ratio de cadenas ligeras libres en suero anormal) en dos mediciones consecutivas separadas en, al menos, dos meses.

## ANEXO 5: CENTRALIZACIÓN DE MUESTRAS DE MO

Se han establecido cuatro laboratorios de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital 12 de Octubre de Madrid, Hospital La Fe de Valencia y Clínica Universitaria de Navarra).

Se han establecido cuatro laboratorios de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital 12 de Octubre de Madrid, Hospital La Fe de Valencia y el Centro de Investigación Médica Aplicada), que aún podrían incrementarse según la evolución del reclutamiento.

### Distribución.

Se han distribuido los centros participantes entre los cuatro laboratorios de referencia. Cada centro será informado de dicha distribución durante la visita de inicio y a través de la documentación de Gestión de Muestras que será proporcionada por los coordinadores del estudio y archivada en cada centro”.

**Muestras.** 10 ml de suero (seroteca), 8 ml de médula ósea en EDTA (CMF y DNA) y 5 ml de médula ósea en heparina-litio (citogenética). Las muestras serán enviadas a temperatura ambiente y en menos de 24 horas desde la extracción.

**Identificación de las muestras.** Código del paciente, código de protocolo, momento de la enfermedad (visita de selección, Año 1, Año 2, Año 3, Año 4, Año 5, visita fin de estudio , y en cualquier momento para confirmar la respuesta completa), hospital que lo envía y médico de contacto con teléfono.

**Momento del envío.** Se requieren varios sets de muestras, en el momento de la enfermedad (visita de selección, Año 1, Año 2, Año 3, Año 4, Año 5, visita fin de estudio, y en cualquier momento para confirmar la respuesta completa.

### Transporte y contactos

**Contenedores.** Desde PETHEMA serán remitidos a la lista de hospitales contenedores aptos para el estudio. En cualquier caso los posibles fallos en la distribución o carencias puntuales pueden subsanarse solicitando contenedores a la secretaria de PETHEMA en Madrid, Rocío Aguirre, por medio de email: [pethema@pethema.es](mailto:pethema@pethema.es), o dejando un mensaje en el contestador del número: 915040259. En caso de solicitudes de real urgencia, y sólo en ese caso, pueden contactar en el móvil: 629853789

**Horario.** Se aceptarán muestras con horario de llegada de lunes a viernes, última hora de recepción 10 a.m. del viernes (lo que supone que **las muestras deben extraerse de lunes a jueves, nunca en viernes, sábado o domingo**). Se ruega acordar la hora de entrega antes de las 10 de la mañana (consultar desde cada destino a la empresa de mensajería). Fuera de estos horarios se hace imprescindible una llamada telefónica personal para acordar la entrega.

**Transporte:** Se dispone de transporte a cargo de la Fundación PETHEMA con la empresa **MRW**. Para solicitarlo es necesario informar a la operadora del número de abonado y del código de este proyecto.

**Agencia MRW 2615 (Castilla 47. 28039- Madrid)**

**Teléfono: (único para toda España) 91 534 19 24**

**Fundación PETHEMA (Nº de Abonado 15018)**

**Código de proyecto: GEM2014MAIN**

### Destinos:

**Salamanca:** Unidad de Inmunopatología Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Pº San Vicente 58-182. 37007-Salamanca. Tfños: 923291384 y 923291375. Fax 923294624. E-mail: [mvmateos@usal.es](mailto:mvmateos@usal.es)

**Madrid:** Unidad de Biología Molecular: Dra. Montalbán / Dr. Lahuerta / Dr. Martínez López. Servicio de Hematología. Hospital 12 de Octubre. Avda. de Córdoba s/n. 28041-Madrid Tfno: 91 390 80 00-Ext. 1027/1771; Fax 91 390 85 10. E-mail: [mmontalban.hdoc@salud.madrid.org](mailto:mmontalban.hdoc@salud.madrid.org)

**Valencia:** Servicio de Hematología. Hospital La Fe. Lourdes Cordon/Dra. Amparo Sempere. Avda Campanar 21. 46009 Valencia. Teléfono: 963 862 700 E-mail: [lou.cordon@gmail.com](mailto:lou.cordon@gmail.com) ; [sempere\\_amp@gva.es](mailto:sempere_amp@gva.es)

**Pamplona:** Clínica Universitaria de Navarra (CUN). Av de Pío XII, 36. 31008 Pamplona, Navarra. Tlf. 948 25 54 00.E-mail: [sanmiguel@unav.es](mailto:sanmiguel@unav.es)

---

## **ANEXO 6: DECLARACIÓN DE HELSINKI**

### **Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

### **Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### **Principios generales**

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

### **Riesgos, Costos y Beneficios**

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en

---

comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

### **Grupos y personas vulnerables**

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

### **Requisitos científicos y protocolos de investigación**

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

---

## **Comités de ética de investigación**

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

## **Privacidad y confidencialidad**

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

## **Consentimiento informado**

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.



28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

### **Uso del placebo**

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

    Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

    cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

    Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

### **Estipulaciones post ensayo**

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

---

## **ANEXO 7: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE) - LENALIDOMIDA**

### **Plan para la minimización del Riesgo de Embarazo con Lenalidomida para los Ensayos Clínicos de Celgene**

El Anexo 7 se aplica a todos los pacientes que reciban tratamiento con Lenalidomida. En este anexo se incluye la siguiente documentación del Plan para la Minimización del Riesgo de Embarazo:

- 1) Los Riesgos de la Exposición del Feto a Lenalidomida, Directrices de Pruebas de embarazo y Métodos Anticonceptivos Aceptables;
- 2) Documento sobre Educación y Asesoramiento acerca de Lenalidomida;
- 3) Hoja Informativa de Lenalidomida.

1. El documento acerca de los Riesgos de la Exposición del Feto a Lenalidomida, el de los Métodos Anticonceptivos Aceptables y el de las Directrices de Pruebas de Embarazo proporcionan la siguiente información:

1. Riesgos para el feto asociados a la exposición a Lenalidomida
2. Definición de mujer con capacidad de gestación
3. Requisitos de pruebas de embarazo de las pacientes con capacidad de gestación que reciben Lenalidomida
4. Métodos anticonceptivos aceptables tanto para mujeres con capacidad de gestación como para pacientes masculinos que reciben Lenalidomida en el estudio
5. Requisitos de asesoramiento para todos los pacientes del estudio que reciben Lenalidomida acerca de las precauciones anticonceptivas y de los posibles riesgos de la exposición del feto a Lenalidomida

2. El Documento sobre la Educación y Asesoramiento acerca de Lenalidomida deberá ser completado y firmado tanto por un asesor debidamente formado o por el Investigador del centro clínico participante antes de la dispensación de cada tratamiento con Lenalidomida. Se guardará una copia de este documento en el historial del paciente.

3. La Hoja Informativa de Lenalidomida se repartirá a cada uno de los pacientes que reciba el tratamiento con Lenalidomida. El paciente deberá leer este documento antes de comenzar el tratamiento con Lenalidomida.

### **1. Los Riesgos de Exposición del Feto a Lenalidomida, Directrices de Pruebas de Embarazo y Métodos Anticonceptivos Aceptables**

#### **Riesgos Asociados al Embarazo**

Lenalidomida está estructuralmente relacionada con talidomida. Se sabe que talidomida es una sustancia teratógena activa en humanos que provoca defectos graves de nacimiento que ponen en peligro la vida del niño. Un estudio del desarrollo embrionario realizado con animales muestra que Lenalidomida producía malformaciones en la prole de las hembras de los primates que

habían recibido el fármaco durante el embarazo. No se puede descartar el efecto teratógeno de Lenalidomida en humanos. Por ello, deberá realizarse un plan de minimización de riesgos para evitar los embarazos.

#### Criterios para las mujeres con capacidad de gestación (MCG)

Este protocolo define a una mujer con capacidad de gestación como una mujer sexualmente madura que: 1) no se ha sometido a ninguna histerectomía u ooforectomía bilateral o que 2) no es naturalmente postmenopáusica (la amenorrea como consecuencia del tratamiento oncológico no descarta el potencial reproductor) durante al menos 24 meses consecutivos (es decir, con menstruación en cualquier momento durante los 24 meses consecutivos previos).

#### Asesoramiento

Lenalidomida no está indicada para mujeres con capacidad de gestación salvo si se cumplen todos los siguientes requisitos (es decir, todas las mujeres con capacidad de gestación deberán recibir asesoramiento acerca de los siguientes riesgos y requisitos antes de comenzar el estudio con Lenalidomida):

1. Comprender el potencial riesgo teratógeno para el bebé no nato.
2. Comprender la necesidad del uso continuado de métodos anticonceptivos efectivos, durante las 4 semanas previas al estudio, a lo largo de toda la duración del mismo, durante las interrupciones de dosis y 28 días después del final del tratamiento.
3. Ser capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas efectivas.
4. Estar informada y comprender las posibles consecuencias del embarazo y la necesidad de informar inmediatamente al médico del estudio en caso de que exista cualquier riesgo de embarazo.
5. Comprender la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense el fármaco tras una prueba negativa de embarazo.
6. Comprender y aceptar la necesidad de someterse a pruebas de embarazo con la frecuencia establecida en este protocolo.
7. Ratificar que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Lenalidomida.
8. El investigador deberá garantizar que las mujeres con capacidad de gestación:
9. Cumplen con las condiciones para la minimización del riesgo de embarazo, incluyendo la confirmación de que la paciente tiene un nivel de comprensión aceptable.
10. Ratificar que tienen conocimiento de los requisitos arriba mencionados.

Lenalidomida está contraindicada en mujeres que NO tengan capacidad de gestación, salvo que se cumplan todos los siguientes requisitos (es decir, todas las mujeres que NO tengan capacidad de gestación deberán ser asesoradas acerca de los siguientes riesgos y requisitos antes de comenzar el tratamiento con Lenalidomida):

11. Ratificar que comprenden los riesgos y las precauciones asociadas al uso de Lenalidomida.

Se han encontrado trazas de Lenalidomida en el semen. Los pacientes varones que tomen Lenalidomida deberán cumplir las siguientes condiciones (es decir, todos los hombres deberán recibir asesoramiento acerca de los siguientes riesgos y requisitos antes de comenzar el tratamiento con Lenalidomida):

Comprender el potencial riesgo teratógeno si tienen relaciones sexuales con mujeres con capacidad de gestación.

Comprender la necesidad del uso de preservativos, incluso si se ha sometido a una vasectomía, si tiene actividad sexual con una mujer con capacidad de gestación.

### Anticonceptivos

Las mujeres con capacidad de gestación (MCG) que se registren en este protocolo deberán acordar utilizar dos métodos anticonceptivos fiables de forma simultánea o practicar una abstinencia total, de relaciones heterosexuales, durante los siguientes periodos de tiempo, relacionados con este estudio: 1) durante al menos 28 días antes del comienzo del tratamiento con el fármaco, 2) durante su participación en el estudio; 3) durante las interrupciones de dosis; y 4) durante al menos 28 días después de la suspensión del tratamiento.

Los dos métodos anticonceptivos aceptables deberán incluir uno altamente efectivo y otro método efectivo adicional (de barrera). Si fuera necesario, las MCG deberán ser dirigidas a un asesor cualificado en métodos anticonceptivos. A continuación se muestran ejemplos de métodos anticonceptivos altamente efectivos y métodos efectivos adicionales:

#### 12. Métodos altamente efectivos:

- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, implantes)
- Ligadura de trompas
- Vasectomía de la pareja

#### 13. Métodos efectivos adicionales:

- Preservativos masculinos
- Diafragma
- Capuchón cervical

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales combinados, deberá sustituirlo por uno de los métodos efectivos mencionados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se prolonga durante las 4-6 semanas después de la suspensión del tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede reducirse durante el tratamiento concomitante con dexametasona..

Los implantes y los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel están asociados con un aumento del riesgo de infección en el momento de su inserción y con un sangrado vaginal irregular. Debe considerarse la profilaxis con antibióticos, sobre todo en pacientes con neutropenia.

### Pruebas de embarazo

Deberán someterse a pruebas de embarazo, supervisadas médicamente, con una sensibilidad mínima de 25 mIU/mL, todas aquellas mujeres con capacidad de gestación incluyendo a aquellas mujeres con capacidad de gestación que se comprometan a la abstinencia completa, tal y como se menciona a continuación.

### **Antes de comenzar con el fármaco del estudio**

#### *Pacientes femeninas:*

Las MCG deberán tener dos pruebas de embarazo negativas (sensibilidad de al menos 25 mIU/mL) antes de comenzar con Lenalidomida. La primera prueba de embarazo deberá realizarse en los 10-14 días previos al inicio del tratamiento con Lenalidomida y la segunda prueba de embarazo en las 24 horas previas al comienzo de Lenalidomida. La paciente no podrá recibir el fármaco en estudio hasta que el investigador haya verificado que los resultados de estas pruebas de embarazo son negativos.

#### *Pacientes masculinos:*

Deberán practicar la abstinencia total o acordar el uso de preservativos durante las relaciones sexuales con mujeres con capacidad de gestación mientras participen en el estudio, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 28 días después de la suspensión del fármaco en estudio, incluso si se ha sometido a una vasectomía efectiva.

### **Durante la participación en el estudio y durante los 28 días siguientes a la suspensión del fármaco en estudio**

#### *Pacientes femeninas:*

1. Las MCG con ciclos regulares o sin ciclos menstruales acuerdan someterse a pruebas de embarazo semanales durante los primeros 28 días de su participación en el estudio y posteriormente, cada 28 días durante el estudio, tras la suspensión del tratamiento del estudio, así como a los 28 días de la suspensión del mismo. Si los ciclos menstruales son irregulares, las pruebas de embarazo deberán realizarse una vez por semana durante los primeros 28 días y luego cada 14 días a lo largo de la duración del estudio, en el momento de su suspensión y en los días 14 y 28 posteriores a la suspensión del fármaco en estudio.
2. En cada visita, el Investigador deberá confirmar, con la MCG, que continúa utilizando los dos métodos anticonceptivos fiables.
3. Se deberá llevar a cabo un asesoramiento acerca de las precauciones sobre el embarazo y los potenciales riesgos de la exposición del fetal, como mínimo, cada 28 días.
4. Si se produce un embarazo o se obtiene un test de embarazo positivo en una paciente del estudio, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con Lenalidomida.
5. Las pruebas de embarazo y asesoramiento deberán llevarse a cabo si una paciente tiene una falta o si su prueba de embarazo o sangrado menstrual resultan anormales. Deberá suspenderse el fármaco en estudio durante la evaluación.

6. Las mujeres deberán aceptar renunciar a la lactancia durante su participación en el estudio y durante al menos un periodo de 28 días después de la suspensión del tratamiento del estudio.

Pacientes masculinos:

7. El asesoramiento acerca de las necesidades del uso del preservativo durante las relaciones sexuales con mujeres con capacidad de gestación y los posibles riesgos de la exposición del feto deberá llevarse a cabo como mínimo cada 28 días.

8. Si se produce un embarazo o un resultado positivo de una prueba de embarazo en la pareja de un paciente del estudio durante su participación en el mismo, el investigador tendrá que ser informado inmediatamente.

Precauciones adicionales

9. Los pacientes deberán saber que nunca podrán dar este fármaco a ninguna otra persona y que tendrán que devolver cualquier cápsula que no hayan utilizado al médico del estudio al finalizar el tratamiento.

10. Las pacientes no deberán donar sangre durante el tratamiento y durante al menos 28 días después de la suspensión de Lenalidomida.

11. Los pacientes varones no deberán donar sangre, semen o espermatozoides durante el tratamiento y durante al menos los 28 días siguientes a la suspensión de Lenalidomida.

12. En cada ciclo se dispensará únicamente la cantidad suficiente de Lenalidomida necesaria para ese ciclo de tratamiento.

**2. Directrices sobre el Asesoramiento y Educación sobre Lenalidomida a completar antes de cada dispensación de Lenalidomida.**

Número de Protocolo: \_\_\_\_\_

Número del paciente (Impreso): \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (día/mes/año)

(Marque la casilla correspondiente para indicar la categoría de riesgo)

Mujer

Si el paciente es mujer, marque:

MCG (Mujer con capacidad de gestación): sexualmente madura que: 1) no se ha sometido a histerectomía (extracción quirúrgica del útero) o a ooforectomía bilateral (la extracción quirúrgica de los dos ovarios) o que 2) no es naturalmente post-menopáusica (la amenorrea consecuencia del tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación) durante, al menos, 24 meses consecutivos (es decir, con menstruación en cualquier momento durante los 24 meses consecutivos anteriores).

NO MCG

Hombre

**No dispense Lenalidomida si:**

13. La paciente está embarazada.
14. No se realizaron pruebas de embarazo en la MCG.
15. La paciente declara que no utilizó DOS métodos anticonceptivos fiables (salvo en el caso de practicar la abstinencia total de relaciones heterosexuales) [al menos 28 días antes, durante la interrupción de dosis y 28 días después de la suspensión de Lenalidomida].

**MCG:**

1. He verificado que las pruebas de embarazo solicitadas son negativas.
3. He asesorado a la MCG acerca de lo siguiente:
  16. Posible daño fetal: Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, puede provocar defectos congénitos o la muerte del feto. Se avisa a las mujeres que eviten el embarazo mientras están tomando Lenalidomida. No se puede descartar el potencial teratógeno de Lenalidomida en humanos. Las MCG deberán comprometerse a no quedarse embarazadas mientras toman Lenalidomida.
  17. El uso de DOS métodos anticonceptivos fiables al mismo tiempo o la completa abstinencia de relaciones heterosexuales [al menos 28 días antes, durante la interrupción de la dosis y 28 días después de la suspensión de Lenalidomida].
  18. Cumplimiento de los consejos acerca de anticoncepción incluso en caso de que sea amenorréica.
  19. Uso de un método anticonceptivo altamente efectivo y de un método anticonceptivo adicional SIMULTÁNEAMENTE. A continuación se muestran ejemplos de métodos anticonceptivos altamente efectivos y métodos efectivos adicionales:
  20. Altamente efectivos:
    - Dispositivo intrauterino (DIU)
    - Hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, implantes)
    - Ligadura de trompas
    - Vasectomía de la pareja
  21. Efectivos adicionales:
    - Preservativos masculinos
    - Diafragma
    - Capuchón cervical
  22. Pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento incluso si la paciente acepta no



mantener relaciones heterosexuales. Se realizarán dos pruebas de embarazo antes de recibir el fármaco del estudio, una dentro de los 10-14 días previos al inicio de Lenalidomida y la segunda dentro de las 24 horas previas al comienzo de Lenalidomida.

23. Frecuencia de las pruebas de embarazo que se realizarán:

- Semanales durante los primeros 28 días de este estudio y una prueba de embarazo cada 28 días durante la participación de la paciente en el estudio si los ciclos menstruales son regulares o cada 14 días si los ciclos son irregulares.
- Si la paciente tiene una falta o hemorragia menstrual anormal.
- Cuando la paciente deja el estudio y a los 28 días de la finalización del fármaco en estudio si los ciclos menstruales son regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares se deberán realizar pruebas de embarazo en el momento de la finalización del estudio y a los 14 y 28 días posteriores a la suspensión del tratamiento en estudio.

24. Suspensión inmediata de Lenalidomida en caso de embarazo e informar al médico del estudio lo antes posible.

25. NUNCA comparta Lenalidomida con nadie.

26. No donar sangre mientras se toma Lenalidomida y durante los 28 días posteriores a la suspensión del fármaco.

27. Renunciar al periodo de lactancia mientras se participa en este estudio y durante al menos los 28 días posteriores a la suspensión del fármaco en estudio.

28. No romper, masticar ni abrir las cápsulas de Lenalidomida.

29. Devolver al investigador las cápsulas sobrantes la Lenalidomida.

3. Entregar la Hoja Informativa de Lenalidomida al paciente.

**MUJERES SIN CAPACIDAD DE GESTACIÓN (MENOPAUSIA NATURAL DURANTE AL MENOS 24 MESES CONSECUTIVOS, UNA HISTERECTOMÍA U OOFORECTOMÍA BILATERAL):**

1. He asesorado a la mujer SIN capacidad de gestación acerca de lo siguiente:

30. El posible daño fetal (Remítase al apartado 2 de MCG)

31. NUNCA comparta Lenalidomida con nadie.

32. No donar sangre mientras toma Lenalidomida ni durante los 28 días posteriores a la suspensión de Lenalidomida.

33. No romper, masticar ni abrir las cápsulas de Lenalidomida.

34. Devolver al investigador las cápsulas sobrantes la Lenalidomida.

2. He proporcionado la Hoja Informativa de Lenalidomida al paciente.

**HOMBRE:**

1. He asesorado al paciente masculino acerca de lo siguiente:

35. Posible daño fetal (Remítase al apartado 2 de MCG).
36. Comprometerse a la completa abstinencia o al uso del preservativo durante las relaciones sexuales (incluyendo aquellos que se han sometido a una vasectomía) con una mujer con capacidad de gestación, mientras toma Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y durante los 28 días posteriores a la suspensión de Lenalidomida.
37. Los hombres deberán informar al médico de su estudio si su pareja se queda embarazada y las parejas femeninas de los hombres que tomen Lenalidomida deberán ser informadas para que llamen inmediatamente a su médico si se quedan embarazadas.
38. NUNCA comparta Lenalidomida con nadie.
39. No donar sangre, semen o esperma mientras está tomando Lenalidomida ni durante los 28 días posteriores a la suspensión del fármaco.
40. No romper, masticar ni abrir las cápsulas de Lenalidomida.
41. Devolver al investigador las cápsulas sobrantes de Lenalidomida.

2. He proporcionado la Hoja Informativa de Lenalidomida al paciente.

Nombre del Investigador/Asesor (Impreso): \_\_\_\_\_  
(señalar con un círculo lo que aplique)

Firma del Investigador/Asesor: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(señalar con un círculo lo que aplique)

**\*\*Guarde una copia del Documento de las Directrices de Educación y Asesoramiento en el historial del paciente.\*\***

### **3. Hoja Informativa de Lenalidomida**

#### **PARA PACIENTES INCLUIDOS EN ENSAYOS CLÍNICOS**

Por favor lea esta Hoja Informativa de Lenalidomida antes de empezar a tomar Lenalidomida y cada vez que reciba un nuevo suministro, ya que puede existir nueva información. Esta Hoja Informativa de Lenalidomida no sustituye el consentimiento informado para participar en el ensayo clínico, ni las conversaciones con el médico de su estudio o médico de cabecera acerca de su condición médica o su tratamiento.

#### **¿Cuál es la información más importante que debería saber acerca de Lenalidomida?**

**1.** Lenalidomida puede causar defectos congénitos (deformaciones en bebés) o muerte del feto. Lenalidomida es un fármaco similar a talidomida. Se sabe que talidomida causa defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida del feto. No se ha probado Lenalidomida en mujeres embarazadas, pero también podría causar defectos congénitos. Los hallazgos preliminares de un estudio realizado en monos parecen indicar que Lenalidomida causó defectos congénitos en la prole de las monas hembra que recibieron el fármaco durante el embarazo.

Si usted es una mujer que pudiera quedarse embarazada:

42. No tome Lenalidomida si está embarazada o si tiene pensado quedarse embarazada.
43. Deberá practicar la abstinencia completa o utilizar dos métodos anticonceptivos fiables diferentes y efectivos de forma simultánea:

- 
- Durante 28 días antes de comenzar con Lenalidomida
  - Mientras toma Lenalidomida
  - Durante la interrupción de la dosis de Lenalidomida
  - Y durante los 28 días posteriores a la suspensión de Lenalidomida
44. Deberá someterse a pruebas de embarazo en las siguientes fechas:
- Dentro de los 10-14 días antes de la primera dosis de Lenalidomida y una vez más, en las 24 horas previas a la primera dosis de Lenalidomida
  - Semanalmente durante los primeros 28 días
  - Cada 28 días después del primer mes o cada 14 días en caso de periodos menstruales irregulares.
  - Si tiene una falta o experimenta hemorragia anormal
  - 28 días después de la última dosis de Lenalidomida (14 y 28 días después de la última dosis si los periodos menstruales con irregulares)
45. Deje de tomar Lenalidomida si se queda embarazada durante el tratamiento con dicho fármaco.
46. Si en cualquier momento del estudio sospecha que pudiera estar embarazada, deberá suspender inmediatamente Lenalidomida e informar al médico del estudio. El médico del estudio informará sobre todos los casos de embarazo al promotor y a Celgene.
47. Renuncie a la lactancia mientras toma Lenalidomida.
48. El médico del estudio podrá informarle acerca de en dónde conseguir asesoramiento sobre métodos anticonceptivos.

**Si es usted una mujer sin capacidad de gestación:**

Con el fin de garantizar la no exposición de un feto a Lenalidomida, el médico del estudio le confirmará que usted no tiene capacidad de gestación.

**Si es usted un hombre:**

Se han detectado trazas de Lenalidomida en el semen humano. Por el momento se desconoce el riesgo que representa para el feto de mujeres con capacidad de gestación que su pareja esté tomando Lenalidomida.

49. Los pacientes masculinos (incluyendo aquellos que se han sometido a una vasectomía) deberán practicar la abstinencia total o deberán utilizar preservativo durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo (incluyendo aquellos que se han sometido a una vasectomía):
- Mientras toman Lenalidomida
  - Durante las interrupciones de dosis de Lenalidomida
  - Durante 28 días posteriores a la suspensión de Lenalidomida

50. Los pacientes masculinos no podrán donar esperma ni semen mientras estén tomando Lenalidomida ni durante los 28 días posteriores a la suspensión de Lenalidomida.

51. Si sospecha que su pareja está embarazada en cualquier momento del estudio, deberá informar inmediatamente al médico del estudio. El médico del estudio informará de todos los casos de embarazo al promotor y a Celgene. Si se pareja se queda embarazada debe llamar a su médico inmediatamente.

**1. Restricciones de Lenalidomida con respecto a compartir el fármaco y a la donación de sangre:**

52. No comparta Lenalidomida con otras personas. Deberá mantenerse fuera del alcance de los niños y nunca deberá entregarse a ninguna otra persona.

53. No done sangre mientras toma Lenalidomida ni durante los 28 días posteriores a la suspensión del fármaco.

54. No rompa, mastique ni abra las cápsulas de Lenalidomida.

55. Solamente se le suministrará Lenalidomida para 28 días, cada vez.

56. Devolverá las cápsulas no utilizadas de Lenalidomida al médico del estudio.

57. En el formulario de consentimiento informado se proporciona más información. Si necesita cualquier información adicional podrá preguntarle a su médico.

**ANEXO 8: FORMULARIO PARA REPORTAR EFECTOS ADVERSOS GRAVES**

PLEASE FAX TO +34 91 125 05 51 WITHIN 24 HOURS

Protocol Code: GEM2014MAIN		Patient Number: _____		Site: _____		
Investigator Information			Patient Information			
Date of Report: ____/____/____ Day Month Year	Report type: <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up <input type="checkbox"/> Final	Date of birth: ____/____/____ Day Month Year		Race: <input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Other		
Date of Initial Report: ____/____/____ Day Month Year		Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Medication (Randomisation) No:			
Date the investigator staff became aware of: ____/____/____ Day Month Year						
Principal Investigator's Name:	Tel.( ) _____	Height: ____ cm / or ____ in Weight: ____ Kg / or ____ in				
Principal Investigator's Address:	Fax ( ) _____ Email: _____					
Study Drug Information ( _____ )						
Indication for use:	Indication diagnosis date: ____/____/____ Day Month Year		Regimen:			
Study drug name 1: LENALIDOMIDE	First dose: ____/____/____ Day Month Year	Last dose prior to event: ____/____/____ Day Month Year	and Cycle ____, Day (Oncology only)	Dose (in mg):	Route:	Lot:
Study drug name 2: MLN9708	First dose: ____/____/____ Day Month Year	Last dose prior to event: ____/____/____ Day Month Year	and Cycle ____, Day (Oncology only)	Dose (in mg):	Route:	Lot:
	First dose: ____/____/____ Day Month Year	Last dose prior to event: ____/____/____ Day Month Year	and Cycle ____, Day (Oncology only)	Dose (in mg):	Route:	Lot:
Please attach copies of the following completed CRF pages (if you consider it relevant)						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medical History</li> <li>• History of Therapy and Events Related to Disease Under Study</li> <li>• Concomitant Medication</li> </ul>						
Relevant Laboratory and Diagnostic Tests (Please provide relevant data below and attach copies of reports, if available)						
<u>Test</u>	Day	Date Month Year	<u>Value/Units</u>	<u>Results</u>		
		____/____/____				
		____/____/____				
		____/____/____				
		____/____/____				

Study contact completing form \_\_\_\_\_  
 Initials                      Date

Principal Investigator \_\_\_\_\_  
 Initials                      Date

Protocol Code: GEM2014MAIN	Patient Number: _____	Site: _____
<b>Action taken with study drug 1: LENALIDOMIDE (check all that apply)</b>		
<input type="checkbox"/> Dose continued unchanged		
<input type="checkbox"/> Dose/regimen reduced	Date decreased: ____/____/____ Day Month Year	New Dose: ____
<input type="checkbox"/> Dose/regimen increased	Date increased: ____/____/____ Day Month Year	New Dose: ____
<input type="checkbox"/> Dose/regimen temporarily held	Date held: ____/____/____ Day Month Year	
<input type="checkbox"/> Discontinued permanently due to this Adverse Event		Date of discontinuation: ____/____/____ Day Month Year
<input type="checkbox"/> Patient no longer receive study drug (explain the reason in narrative) ____/____/____		Date of last dose: ____/____/____ Day Month Year
<input type="checkbox"/> Not applicable		
<b>Relationship:</b> <input type="checkbox"/> Non related <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Definite	<b>Assessment – The SAE is probably associated with:</b> <input type="checkbox"/> Another drug/combination therapy drug. Please specify _____ <input type="checkbox"/> Another condition (e.g. condition under study, intercurrent illness). Please spec _____ <input type="checkbox"/> Protocol design or procedures (but not to study drug). Please specify _____	
<b>Action taken with study drug 2: MLN9708 (check all that apply)</b>		
<input type="checkbox"/> Dose continued unchanged		
<input type="checkbox"/> Dose/regimen reduced	Date decreased: ____/____/____ Day Month Year	New Dose: ____
<input type="checkbox"/> Dose/regimen increased	Date increased: ____/____/____ Day Month Year	New Dose: ____
<input type="checkbox"/> Dose/regimen temporarily held	Date held: ____/____/____ Day Month Year	
<input type="checkbox"/> Discontinued permanently due to this Adverse Event		Date of discontinuation: ____/____/____ Day Month Year
<input type="checkbox"/> Patient no longer receive study drug (explain the reason in narrative) ____/____/____		Date of last dose: ____/____/____ Day Month Year
<input type="checkbox"/> Not applicable		
<b>Relationship:</b> <input type="checkbox"/> Non related <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Definite	<b>Assessment – The SAE is probably associated with:</b> <input type="checkbox"/> Another drug/combination therapy drug. Please specify _____ <input type="checkbox"/> Another condition (e.g. condition under study, intercurrent illness). Please specify _____ <input type="checkbox"/> Protocol design or procedures (but not to study drug). Please specify _____	

Study contact completing form \_\_\_\_\_ Initials \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Principal Investigator Initials \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Serious Adverse Event Form Page 2 of 4

PLEASE FAX TO +34 91 125 05 51 WITHIN 24 HOURS

Protocol Code: GEM2014MAIN	Patient Number: _____	Site: _____
----------------------------	-----------------------	-------------


Adverse Event Information		
ADVERSE EVENT (Diagnostic term): _____	<b>AE onset date:</b> ____/____/____ Day Month Year	<b>AE became serious:</b> ____/____/____ Day Month Year
<b>Serious Criteria (check all that apply):</b> <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Life threatening <input type="checkbox"/> Hospitalization/prolonged hospitalization <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability/incapacity <input type="checkbox"/> Congenital anomaly/birth defect <input type="checkbox"/> Important medical event	<b>Maximum intensity</b> <input type="checkbox"/> Grade 1/Mild <input type="checkbox"/> Grade 2/Moderate <input type="checkbox"/> Grade 3/Severe <input type="checkbox"/> Grade 4/Life-threatening	<b>Did AE (s) abate after stopping study drug?</b> <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NA  <b>Did AE (s) reappear after reintroducing study drug?</b> <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NA

Serious Adverse Event Form

Page 3 of 4

Description of Adverse Event(s)
<p><b>Please provide a brief narrative description of the SAE (presenting symptoms, clinical course, treatment etc.)</b>  <b><u>Attach extra pages</u></b>  <b>e. g hospital discharge summary if available.</b></p>

Status of SAE at time of this report		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> <b>Fatal</b>  <input type="checkbox"/> <b>Completely resolved:</b> <u>   </u>/<u>   </u>/<u>   </u>  <div style="text-align: center; font-size: small;">DD MM YYYY</div> <b>intensity</b>   <b>intensity</b> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> <b>Not completely resolved</b>  <input type="checkbox"/> <b>ongoing and unchanged</b>  <input type="checkbox"/> <b>ongoing with increased</b>   <input type="checkbox"/> <b>ongoing with decreased</b> </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> <b>Fatal</b> <input type="checkbox"/> <b>Completely resolved:</b> <u>   </u> / <u>   </u> / <u>   </u> <div style="text-align: center; font-size: small;">DD MM YYYY</div> <b>intensity</b>  <b>intensity</b>	<input type="checkbox"/> <b>Not completely resolved</b> <input type="checkbox"/> <b>ongoing and unchanged</b> <input type="checkbox"/> <b>ongoing with increased</b>  <input type="checkbox"/> <b>ongoing with decreased</b>
<input type="checkbox"/> <b>Fatal</b> <input type="checkbox"/> <b>Completely resolved:</b> <u>   </u> / <u>   </u> / <u>   </u> <div style="text-align: center; font-size: small;">DD MM YYYY</div> <b>intensity</b>  <b>intensity</b>	<input type="checkbox"/> <b>Not completely resolved</b> <input type="checkbox"/> <b>ongoing and unchanged</b> <input type="checkbox"/> <b>ongoing with increased</b>  <input type="checkbox"/> <b>ongoing with decreased</b>	

Death Information	
<b>Date of death:</b> <u>   </u> / <u>   </u> / <u>   </u> <div style="text-align: center; font-size: small;">DD MM YYYY</div> <b>Autopsy performed?</b> <input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>Autopsy report attached?</b> <input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>Death certificate attached?</b> <input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b>	<b>Cause of death per (specify):</b>  <input type="checkbox"/> <b>Autopsy Report</b> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 2px 0;"/> <input type="checkbox"/> <b>Death Certificate</b> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 2px 0;"/> <input type="checkbox"/> <b>Other</b> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 2px 0;"/>

Study contact completing form printed name	Study contact completing form signature	Date
Principal investigator printed name	Principal investigator signature	Date

Serious Adverse Event Form



---

## ANEXO 9: FORMULARIO PARA COMUNICAR EMBARAZOS EN PACIENTES INCLUIDOS EN EL ENSAYO CLÍNICO

**Study Code:** GEM2014MAIN

**Study Site:**

**Subject No:**

**Subject Initials:**

**Country:**

### Investigational Product(s)

Therapy start date:  
(yy-mmm-dd)

Therapy stop date:  
(yy-mmm-dd)

Date of last menstruation:  
(yy-mmm-dd)

Date of expected delivery:  
(yy-mmm-dd)

Investigator's signature: \_\_\_\_\_

Date:  
(yy-mmm-dd) \_\_\_\_\_

Keep the original of this form in the Investigator's file and a copy in the CRF fax to TFS Trial Form Support, Fax No +34 91 125 05 51

### Infant Follow up

#### Pregnancy result (mark with X)

Live birth	Elective abortion	Spontaneous abortion	Stillbirth	Unknown
------------	-------------------	----------------------	------------	---------

Please fill in a SAE form in case of any spontaneous abortion, stillbirth, birth defect/congenital anomaly, death, or other serious infant condition.

Infant delivery date (yy-mmm-dd)

Condition of infant  
Normal                      Abnormal\*

\* If abnormal, please comment

Comments:

Investigator's signature: \_\_\_\_\_

Date:  
(yy-mmm-dd)

Printed name