

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio:** Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida [Revlimid®]/Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple.

**Centro del Estudio:** .....

**Investigador:** .....

**Código de protocolo: GEM-CLARIDEX**

### INTRODUCCIÓN

Un ensayo clínico es un estudio de investigación para comprobar la eficacia, seguridad o condiciones novedosas de empleo de un tratamiento, procedimiento o fármaco nuevo que se piensa que ofrece una ventaja adicional para mejorar la salud de los pacientes respecto a lo ya existente y disponible en Medicina, pero solamente se puede desarrollar gracias a pacientes que deciden participar de modo expreso en dicha investigación. Usted, por haber sido diagnosticado de Mieloma Múltiple, ha sido invitado a participar voluntariamente en este estudio de investigación. Es preciso que lea detenidamente este documento que intenta aportarle toda la información necesaria al respecto, la cual podrá ampliar y complementar en cualquier momento mediante la consulta adicional a su médico del estudio.

Las normas éticas internacionales y la ley vigente exigen que usted esté debidamente informado de las expectativas que se prevén con respecto a este estudio y de los posibles inconvenientes o riesgos que pueda haber por participar en él, antes de dar su consentimiento. Asimismo, también se exige que dicho consentimiento sea dado expresamente y por escrito. Por tanto, si tras recibir toda la información, usted decide participar, se le solicitará que firme el formulario de consentimiento que se encuentra adjunto a este documento informativo, suponiéndose con ello que usted ha comprendido todo lo que se considera esencial para poder tomar una decisión y que está de acuerdo con participar en el estudio. Se le entregará este documento inicial de información al paciente y una copia del formulario del consentimiento informado para que los guarde. Si decide participar, podrá interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin estar obligado a dar explicaciones por ello, y debe quedarle claro que tanto la decisión de no participar o de retirarse en cualquier momento del estudio, no tendrá jamás consecuencias negativas de ningún tipo en la actitud de sus médicos ni en la atención médica que reciba en el futuro. Por otro lado, debe saber que los pacientes participantes en el estudio serán informados puntualmente a lo largo del estudio, por su médico y prioritariamente por escrito, de todas aquellas posibles novedades respecto a la información disponible de éste u otros estudios relacionados que pudieran afectar a su decisión de seguir participando en la investigación. Por ello, en el caso de existir nueva información, se le entregará por escrito, y será necesario requerir de nuevo a los pacientes participantes que lean dicha información reciente y que nuevamente ratifiquen expresamente y firmen su decisión de mantener su participación en el estudio.

## FINALIDAD DEL ESTUDIO

Este estudio tiene como finalidad evaluar si lenalidomida en combinación con dexametasona más claritromicina es superior a lenalidomida más dexametasona como tratamiento para el mieloma múltiple, enfermedad que usted padece.

En el momento actual no existe un tratamiento plenamente satisfactorio para esta enfermedad. Sin embargo, existen otros tratamientos como el bortezomib que también pueden utilizarse en pacientes que presentan mieloma múltiple.

Revlimid® es un tipo de medicamento conocido como inmunomodulador, (es decir influye sobre el sistema inmunológico del paciente) el cual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del mieloma múltiple sintomático. De hecho, es un fármaco de uso aprobado en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma sintomático en recaída o refractario. El presente estudio pretende investigar la eficacia del tratamiento con una combinación de claritromicina, lenalidomida (Revlimid®) y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que requieren tratamiento, y comparar los resultados con los de pacientes que reciben sólo lenalidomida y dexametasona.

En el esquema general de este estudio se incluirán un total de 306 pacientes, de los cuales el 50% (153 pacientes) serán incluidos en los 20 centros participantes en España. El resto de pacientes serán incluidos en el Hospital Presbiteriano de Nueva York (Estados Unidos).

## PROCEDIMIENTOS

### PRE-TRATAMIENTO

Después de haber firmado el consentimiento informado, aceptando así participar en el estudio, se le evaluará para comprobar que cumple con todos los requisitos necesarios para ser incluido en el mismo. A esto se le denomina evaluación “pre-tratamiento” o fase de “screening”. Los estudios pre-tratamiento incluirán el mismo tipo de pruebas que son necesarias para el diagnóstico o reevaluación de la enfermedad que padece y que consisten en:

- Hemograma y bioquímica completos.
- Estudios de proteínas en suero y orina.
- Análisis completo de orina.
- Aspirado de medula ósea.
- Estudio óseo completo.
- Electrocardiograma.

Todo esto debe hacerse para confirmar con toda seguridad su diagnóstico de Mieloma Múltiple. También le advertimos que es muy probable que alguna de estas pruebas ya se le hubieran realizado previamente, por lo que sería posible que fueran aprovechables para esta evaluación previa y no fuera, por tanto, necesario repetir alguna/s de ellas en el proceso de selección descrito.

Una prueba más que resultará necesaria en las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas será una prueba de embarazo en sangre u orina, que se repetirá en las 24

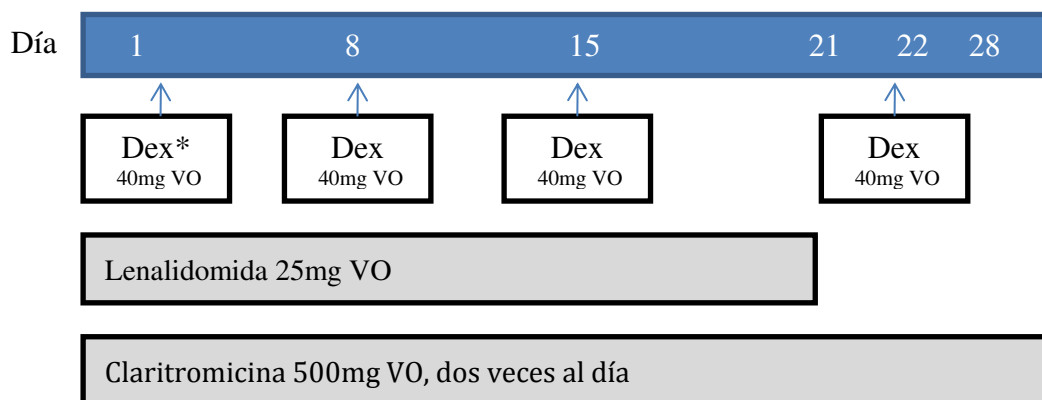
horas previas al inicio del tratamiento, y que será necesario realizar periódicamente durante el mismo, y tras la finalización de éste. Esto se hace para no correr riesgos de embarazos imprevistos cuando se están tomando medicamentos de los que aún no hay experiencia en situación de embarazo o de los que se sospecha que pudieran ser perjudiciales para el feto.

Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deberán tener un resultado negativo en el test de embarazo en suero u orina en los 10-14 días previos al inicio del tratamiento con lenalidomida, otro resultado negativo en las 24 horas previas al comienzo del tratamiento con lenalidomida, y deberán aceptar someterse a un nuevo test de embarazo semanalmente durante los primeros 28 días, así como luego cada 28 días mientras dure el tratamiento, también cuando discontinúe o interrumpa el tratamiento con lenalidomida, y 28 días después de la última dosis de lenalidomida. Los hombres (incluidos aquellos sometidos a una vasectomía con éxito) deberán utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo de látex) cuando tengan relaciones sexuales con mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas mientras estén recibiendo lenalidomida y durante, al menos 28 días después de la última dosis del medicamento.

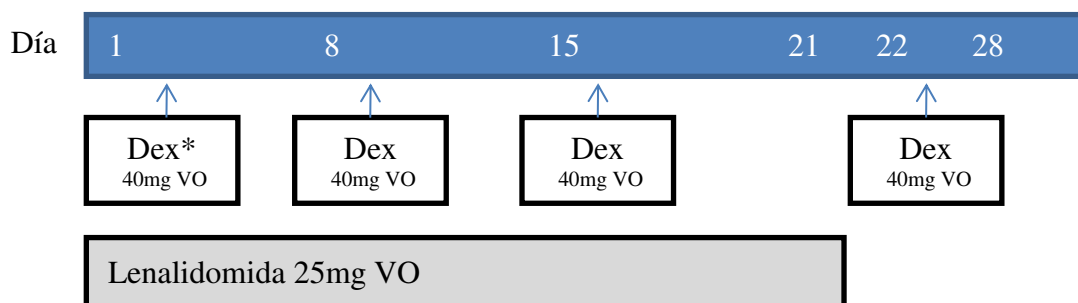
## TRATAMIENTO

Si usted reúne las características para participar en el estudio, recibirá de manera aleatoria, mediante un sistema informático que garantice una distribución matemáticamente homogénea de los grupos, o bien tratamiento con Revlimid®, dexametasona y claritromicina (esquema de tratamiento BiRd), o Revlimid® y dexametasona (esquema de tratamiento Rd). Si ha sido asignado al esquema de tratamiento BiRd, tomará Revlimid® diariamente por vía oral durante 21 días consecutivos cada 28 días, junto con dexametasona por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días, y claritromicina por vía oral 2 veces al día, durante todos los días de cada ciclo. Si usted ha sido asignado al esquema de tratamiento Rd, tomará Revlimid® diariamente por vía oral durante 21 días consecutivos cada 28 días, junto con dexametasona por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Los siguientes esquemas le darán una visión global sobre las pautas de tratamiento descritas:

### Esquema de tratamiento BiRd (un ciclo)



### Esquema de tratamiento Rd (un ciclo)



Si experimentase efectos secundarios durante el tratamiento con los fármacos del estudio, debe saber que es muy importante que los comunique a su médico, pudiendo éste siempre tomar las decisiones terapéuticas que se consideren necesarias para su adecuada protección y pudiendo, por supuesto, detener el tratamiento ante la más mínima sospecha de que fuera necesario adoptar esta decisión.

### INTERRUPCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

En cualquier momento usted puede optar voluntariamente por dejar de participar en este estudio, pero debe saber también que existen otras razones por las que, independientemente de cuál fuera su voluntad, usted podría ser invitado a abandonarlo. Las más destacadas son las siguientes:

- Si su médico del estudio considera que continuar en él no le aporta beneficio alguno.
- En el caso de las mujeres, si usted se quedase embarazada.
- Si las autoridades sanitarias o el promotor del estudio obligaran o se vieran obligados a suspender el estudio en cualquier momento por razones administrativas o legales.
- Si se alteran las condiciones de la autorización del estudio de manera que deba interrumpirse en su desarrollo.
- Para proteger a los pacientes participantes en el ensayo.
- En defensa de la salud pública.

Los pacientes serán informados de que pueden abandonar el ensayo clínico en el momento que ellos estimen oportuno sin que ello conlleve algún perjuicio para su atención médica posterior, como le comentamos al principio.

### RIESGOS ASOCIADOS A LENALIDOMIDA

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

## Riesgos de lenalidomida

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

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

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

Baja concentración de glóbulos blancos, un tipo de células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (con o sin fiebre) [leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, linfopenia]; anemia; disminución del número de elementos de la sangre que ayudan a que la sangre coagule [trombocitopenia]; visión borrosa; diarrea; dolor [dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, dolor de muelas]; estreñimiento; indigestión [dispepsia]; náuseas; vómitos; sensación de debilidad y malestar [astenia]; cansancio [fatiga]; hinchazón [edema, edema periférico]; fiebre [pirexia]; escalofríos; neumonía u otras infecciones [neumonía, bronquitis, rinfaringitis, infección urinaria, erisipela, gastroenteritis, herpes simple, herpes zóster, gripe, infección de las vías respiratorias bajas, sinusitis, sepsis, bacteriemia]; inflamación de garganta [nasofaringitis, faringitis]; nariz congestionada [rinitis]; pérdida de peso; disminución del apetito; nivel alto de azúcar en la sangre [hiperglucemia]; desequilibrio electrolítico en la sangre [hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiponatremia]; dolor de los músculos, articulaciones y dolor en el pecho, no del corazón [dolor en una extremidad, artralgia, lumbalgia, dolor óseo, espasmos musculares, dolor osteomuscular, calambre muscular, dolor torácico y mialgia]; mareos; alteración del sentido del gusto [disgeusia], dolor de cabeza; nube en la pupila [cataratas]; alteración del sentido del tacto [hipoestesia]; dolor y disminución de la sensibilidad en los nervios [neuropatía, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica]; temblores; tos; dificultad para respirar [disnea]; sangrado por la nariz [epistaxis]; coágulo de sangre en extremidades inferiores, pulmones, corazón, cerebro y otros órganos [embolia pulmonar, trombosis venosa profunda]; piel seca; picores [prurito]; reacción alérgica [exantema, hipersensibilidad (en la categoría de efectos infrecuentes)]; sensación de tristeza [depresión]; dificultad para conciliar el sueño [insomnio].

Debido al riesgo elevado de sufrir algún proceso tromboembólico, su médico del estudio le pautará tratamiento adicional con anticoagulantes (Aspirina® o alternativos), mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

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

Número anormalmente bajo de todas las células sanguíneas [pancitopenia]; destrucción de glóbulos rojos, un tipo de células de la sangre [anemia hemolítica]; ataque al corazón [infarto]

agudo de miocardio]; alteración de los latidos del corazón [fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia]; el corazón no funciona adecuadamente [insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva]; disminución del oxígeno que llega al tejido del corazón [isquemia miocárdica]; sensación de boca seca; menor movimiento intestinal [trastorno de la movilidad gastrointestinal]; enlentecimiento o bloqueo del flujo de la bilis desde el hígado [colestasis]; gota; caídas; moratón [contusión]; menor nivel de consciencia con sopor, desgana y apatía [aletargamiento]; alteraciones en las analíticas del hígado [resultados anómalos en las pruebas funcionales hepáticas, incremento de alanina aminotransferasa, aumento de  $\gamma$ -glutamyltransferasa]; aumento de las proteínas producidas en el hígado, lo que indica inflamación en el cuerpo [elevación de la proteína C-reactiva]; pérdida de líquidos [deshidratación]; diabetes [diabetes mellitus]; nivel elevado de ácido úrico en la sangre [hiperuricemia]; acúmulo de hierro en el cuerpo [sobrecarga de hierro]; debilidad de los músculos; cáncer [leucemia mieloide aguda, linfoma linfocítico B, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide]; ictus [accidente cerebrovascular]; hormigueo en la piel [parestias]; desmayo [síncope]; vértigo (problema del oído interno que causa la sensación de que todo da vueltas); cambios de humor [alteración del estado de ánimo]; fallo de los riñones [insuficiencia renal]; problemas respiratorios [dificultad respiratoria]; sudoración excesiva [hiperhidrosis]; sudores nocturnos; enrojecimiento de la piel [eritema]; acumulación de sangre en la piel [hematoma]; hinchazón de los vasos sanguíneos [vasculitis]; tensión arterial alta o baja [hipertensión, hipotensión]; la sangre no llega a las extremidades [isquemia periférica]; coágulo de sangre en una vena [trombosis]; aumento rápido de la carga tumoral [brote tumoral]; muerte rápida de las células cancerosas y acumulación de sus contenidos en la sangre, lo cual produce un desequilibrio químico en el cuerpo que puede causar daños en los riñones [síndrome de lisis tumoral (SLT)]; cáncer de la sangre que provoca una reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas porque no se desarrollan con normalidad [síndrome mielodisplásico].

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

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

## **Nuevos cánceres**

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

## **Otros riesgos**

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

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

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

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

## **Riesgos asociados al embarazo**

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

Antes de firmar este formulario de consentimiento, usted debe conocer la información importante acerca de las precauciones para evitar los riesgos del embarazo durante este estudio. Cualquier mujer con posibilidad de quedarse embarazada debe utilizar dos métodos

anticonceptivos eficaces (p. ej., píldoras anticonceptivas y preservativos) desde 28 días antes de empezar el tratamiento del estudio, durante todo el tratamiento, si se produce una interrupción de la administración y hasta 28 días después de la finalización del tratamiento del estudio con lenalidomida.

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

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

## **RIESGOS RELACIONADOS CON LA DEXAMETASONA**

Con respecto a la dexametasona, los efectos secundarios conocidos más frecuentes en relación con su administración son:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y policitemia.
- Trastornos endocrinos: supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular).
- Trastornos oculares: glaucoma, cataratas (en particular en conjunción con opacidad subcapsulares posteriores), empeoramiento de los síntomas de úlceras corneales; infecciones oculares fúngicas, víricas y bacterianas, empeoramiento de infecciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación iatrogénica esclerótica.
- Trastornos gastrointestinales: úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, molestias gástricas.
- Alteraciones generales y en el lugar de administración: retraso en la cicatrización de las heridas.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema), reacciones anafilácticas graves tales como: arritmia, broncoespasmo, descenso o incremento de la presión sanguínea, fallo circulatorio, paro cardiaco.
- Infecciones e infestaciones: enmascaramiento de infecciones, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias e infecciones oportunistas), activación de strongiloidiasis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: retención de sodio con edema, incremento de la excreción de potasio (que puede producir arritmias), aumento de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento del apetito.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: atrofia muscular, debilidad muscular, miopatía, alteraciones de los tendones, tendinitis, roturas tendinosas,



osteoporosis (dosis dependiente, puede ocurrir incluso después de tratamientos de corta duración), osteonecrosis aséptica, retraso de crecimiento en los niños, lipomatosis epidural. Así mismo, la disminución excesivamente rápida de la dosis después de un tratamiento de larga duración puede causar síntomas como dolores musculares y articulares.

- Trastornos del sistema nervioso: pseudo-tumor cerebral (especialmente en niños), manifestaciones y exacerbación de epilepsia (convulsiones).
- Trastornos psiquiátricos: depresión, alucinaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, aumento de la actividad, psicosis, manía, euforia, ansiedad, alteraciones del sueño, ideación suicida.
- Trastornos del sistema reproductor y alteraciones de las mamas: alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné esteroideo, estrías rojas, atrofia de la piel, petequias, telangiectasias, equimosis, hipertrichosis, dermatitis rosaceiforme (perioral), cambios en la pigmentación de la piel.
- Trastornos vasculares: hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como síntoma de retirada después de tratamiento de larga duración), fragilidad capilar.

## **RIESGOS RELACIONADOS CON LA CLARITROMICINA**

Las reacciones adversas descritas con la administración del fármaco han sido: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, diarrea y aumento transitorio de las enzimas hepáticas. Como ocurre con otros macrólidos, se ha descrito para claritromicina la aparición poco frecuente de disfunción hepática con aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis colestásica o hepatocelular, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y es generalmente reversible. En casos excepcionales, se han comunicado insuficiencias hepáticas con desenlace fatal, generalmente asociados con enfermedades subyacentes graves o medicaciones concomitantes. Cuando se administra claritromicina conjuntamente con omeprazol, se ha descrito un cambio en la coloración de la lengua. Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas y síndrome de Stevens-Johnson.

Se ha informado sobre la aparición de efectos adversos transitorios del sistema nervioso central, que van desde visión borrosa, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión, alucinaciones y psicosis; sin embargo no se ha establecido una relación causa/efecto.

Raras veces la administración de eritromicina se ha asociado con la aparición de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y “torsade de pointes” (un tipo específico de taquicardia ventricular) en pacientes con el intervalo QT prolongado.

También se ha descrito durante el tratamiento con claritromicina la aparición de glositis, estomatitis y moniliasis oral, así como pérdida de audición que normalmente es reversible después de la interrupción del tratamiento.

## **BENEFICIOS POSIBLES PARA LOS PACIENTES DEL ESTUDIO**

Este estudio se realiza para averiguar si el tratamiento experimental propuesto (lenalidomida, dexametasona y claritromicina) puede aportar beneficios reales a los pacientes que como usted padecen mieloma múltiple. Debe saber que, aunque hacemos el estudio porque creemos que el tratamiento experimental puede ser más efectivo y el estudio pretende

descubrir si eso es así, usted podría no obtener ningún beneficio concreto para su salud. Si finalmente decide participar en este estudio, nos ayudará a comprobar si se confirma el beneficio médico esperado en el control de la enfermedad para usted y los pacientes que, como usted, la padecen.

## **GASTOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO Y COBERTURA DE SEGURO**

Fundación PETHEMA es el promotor de este estudio y cuenta con el apoyo de la compañía farmacéutica Celgene, la cual proporcionará gratuitamente toda la lenalidomida (Revlimid®) necesaria para el desarrollo del estudio. El resto de la medicación necesaria (dexametasona y claritromicina) será suministrada gratuitamente por el promotor del estudio.

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

Todos los pacientes participantes en un ensayo clínico tienen un seguro de acuerdo con la legislación española en materia de ensayos clínicos (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos). El objetivo del seguro es compensar económicamente al paciente por un hipotético perjuicio en su salud, imprevisto, pero relacionado con la medicación experimental.

Los datos de la póliza de seguro son los siguientes:

Compañía de seguros:	<b>HDI Hannover Internacional (España), Seguros y Reaseguros S.A.</b>
Nombre y dirección de contacto:	<b>C/ Luchana, 23. 28010 – Madrid</b>
Teléfono:	<b>+34 914 442 000</b>
Fax:	<b>+34 914 442 019</b>
e-mail:	<b><a href="mailto:hie@hdi.es">hie@hdi.es</a></b>
Número de póliza:	<b>130/001/009901</b>

Durante el estudio y a excepción de las urgencias, no debe seguir ningún otro tratamiento médico sin notificación previa y consulta con su médico del estudio. Si recibe tratamiento por una urgencia médica, debe notificarlo inmediatamente a su médico del estudio.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente), por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en el mismo para determinar si podría afectar a su póliza de seguro actual o en el caso de que vaya a contratar una póliza nueva.

## **CARÁCTER CONFIDENCIAL**

En el transcurso del ensayo clínico, se obtendrán y registrarán informes médicos e información personal de su historia clínica. Los datos que son importantes para el ensayo

clínico se documentarán en cuadernos de recogida de datos especiales en forma **codificada**.

“**Codificada**” significa que los datos no contienen información sobre su nombre o iniciales, y que en su lugar se utilizará un código de números y/o letras, y si se considera necesario, la fecha de nacimiento. Por ello, los datos de su enfermedad se recogerán, almacenarán y analizarán electrónicamente, por separado y de forma **codificada**.

Todos sus datos estarán protegidos frente al acceso no autorizado, y los miembros del equipo de la oficina central del estudio están sujetos a confidencialidad. En todos los casos, el promotor es el responsable del fichero de datos obtenido de la investigación en el presente estudio, y es quién controlará todos los datos recogidos en el estudio y cumplirá con todas las leyes vigentes en el lugar en que se hayan recabado los datos, incluidas la Ley Orgánica española 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, y el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la LOPD 15/99, la cual reconoce el derecho de toda persona a la confidencialidad de sus datos y al acceso, rectificación, cancelación y oposición de aquellos que sean considerados personales.

El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, del presente ensayo en revistas científicas, manteniendo en todo momento la más estricta confidencialidad de los datos personales recogidos, En ningún caso se publicará información personal alguna que permita la identificación, directa o indirecta, de ningún paciente participante.

## **MUESTRAS DE SANGRE Y TEJIDOS**

Las muestras de sangre y tejidos se utilizarán exclusivamente para este ensayo clínico, salvo que sean transferidas a un biobanco tras una anonimización (desvinculación de la muestra de la identidad del paciente de origen de la misma). Cualquier material residual, que no experimente el destino mencionado, será destruido cuando el estudio finalice.

Las muestras de los pacientes participantes en el ensayo serán conservadas, salvo revocación del consentimiento, durante un plazo mínimo de 5 años. Al término de dicho plazo, serán destruidas o irreversiblemente anonimizadas, tal y como la Ley de investigación Biomédica 14/2007 dispone en sus artículos 52 (apartados 1 y 3) y 61. Tendrán acceso a estas muestras y a los datos genéticos obtenidos de las mismas los investigadores y personal del laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, en el que se procesarán todas las muestras centralizadas del estudio.

Se le preguntará por separado si acepta el almacenamiento de sus muestras que ya no son necesarias para fines diagnósticos, con finalidad científica. No obstante, ello no es un requisito para la inclusión en este estudio clínico.

## **INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Consejo en el centro del estudio (p.ej. el hospital)**

Usted siempre tiene la oportunidad de contactar con el médico del estudio/investigador que consta en la página 1, o cualquier otro médico del estudio.

**INFORMACIÓN ANEXA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA AUTORIZACIÓN DE LA EXTRACCIÓN Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS PARA EL BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y ESTUDIOS GENÉTICOS RELACIONADOS PRESENTES Y FUTUROS**

**Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida [Revlimid®]/Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple.**

**Código de protocolo: GEM-CLARIDEX**

**Centro del Estudio:** .....

**Investigador:** .....

Antes del comienzo del tratamiento, su médico le hablará de la necesidad de obtener una o más muestras de las células responsables de la enfermedad para propósitos diagnósticos. Estas muestras se obtendrán mediante las mismas extracciones de sangre y aspirados de médula ósea que está previsto que se le practiquen a lo largo del estudio.

Las muestras biológicas de los pacientes no permanecen en custodia por el promotor indefinidamente; su uso estará limitado exclusivamente al seguimiento de la enfermedad de los pacientes del estudio, y serán conservadas para dicha finalidad, en tanto en cuanto no se revoque el consentimiento por usted otorgado.

Respecto a la respuesta al tratamiento, duración de esta respuesta y supervivencia, son de extrema importancia las alteraciones genéticas que se puedan observar en las células de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la cantidad de enfermedad que pudiera quedar tras cada etapa de tratamiento, lo que se llama enfermedad mínima residual. Para que los estudios biológicos que se realicen sobre las células y los estudios de enfermedad residual sean, no sólo altamente fiables, sino también homogéneos en todos los pacientes, las muestras se van a analizar de forma centralizada en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Así, uno de los estudios que se realizará es el de la posible presencia de alteraciones en los cromosomas de las células de su enfermedad, así como el de calibrar el grado de disminución de la enfermedad como factor de tipo pronóstico sobre su enfermedad, y valorar a partir de ello si existe mayor o menor riesgo de recaída de la misma.

Se elegirán, como objeto de estudio biológico, todos aquellos marcadores que puedan aportar un dato pronóstico relevante respecto a la enfermedad y el tratamiento aplicado. Debe asimismo ser consciente de que la necesidad científica de estudiar determinados marcadores biológicos puede surgir en el curso del estudio o incluso en tiempo posterior, pero que siempre estará relacionada de modo exclusivo con la enfermedad que padece y/o el tratamiento recibido. No obstante, si la investigación pretendida pudiera considerarse que difiere de los objetivos informados en este documento, le garantizamos que nos dirigiríamos a usted por medio de sus médicos para recabar un nuevo consentimiento expreso y estar así seguros de que no alberga alguna duda o inconveniente a dicha investigación. En caso de que tales investigaciones pudieran arrojar información novedosa que fuera relevante para su salud, ésta le será comunicada, por medio de sus médicos, a usted y/o sus familiares directos para que pueda beneficiarse de la misma, salvo que nos exprese por escrito su voluntad contraria a ser informado en dicho sentido o de transmitir tal información a sus allegados, y siempre que siga siendo posible, por medios razonables, mantener el vínculo entre usted y la información obtenida de sus muestras. Los datos anónimos obtenidos del estudio biológico serán públicos y/o podrán ser consultados por los investigadores del grupo, organismos reguladores y/o Agencias Sanitarias competentes, y permitirán tener un mejor conocimiento científico de su enfermedad y de los tratamientos empleados. Este es el beneficio global principal que se espera de la realización de estos estudios, si bien podría ocurrir que el conocimiento de cierta información específica relacionada con su caso pudiera beneficiarle directamente a usted antes que a nadie.

Para poder manejar libremente las muestras biológicas obtenidas de usted con el fin de realizar estos estudios más sofisticados es necesario que usted manifieste no tener ningún inconveniente para ello y que preste, por tanto, su conformidad por escrito a tales estudios que no se corresponden estrictamente con las técnicas básicas habituales de diagnóstico.

Dentro del consentimiento que se le solicita, se halla el permiso para extraer, utilizar y conservar estas muestras de sangre y de médula, preservadas a muy baja temperatura, durante un período de, al menos, cinco años en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (España), bajo la dirección de los responsables de los laboratorios de Hematología y departamentos de estudio genético del cáncer de tales instituciones, y la supervisión del promotor del estudio, la Fundación PETHEMA, con el fin de utilizarlas en el futuro en caso de que se realizasen novedosos estudios biológicos con objetivos similares. **Le informamos que la realización de estos estudios conllevará un trabajo de investigación clínica específico, por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en los mismos, incluido el investigador, recibirán una compensación económica por parte del promotor, para compensarles por ello.** Los resultados que se deriven de tales análisis serán tratados desde un punto de vista estrictamente científico en aras del conocimiento más detallado de la enfermedad concreta que usted sufre. De cualquier modo, ha de saber que, siempre que lo deseara, usted podría exigir que las muestras que donó sean destruidas o irreversiblemente desvinculadas de su identidad, sin tener que especificar la causa que le mueve a ello, pues es su derecho, reconocido por la ley. En caso de optar por ello, deberá comunicarlo al médico responsable del ensayo, pero debe ser consciente de que en tal caso no se podría seguir beneficiando de modo directo de la información relevante para su salud hipotéticamente obtenida por el estudio de dicho material biológico. También le aclaramos que en cualquier caso, las muestras que no hayan sido irreversiblemente disociadas acabarán siendo destruidas en el momento en que se vean cumplidos todos los objetivos de la investigación y de acuerdo a los plazos por ley establecidos. Bajo ningún concepto, las muestras o su análisis serán motivo de lucro directo, bien sea por la venta de dicho material a terceros o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

Los resultados de estos análisis, en caso de practicarse, serán, en lo relativo a su identidad, confidenciales y no se revelarán ni a usted ni a otra persona ajena a la investigación a menos que usted o sus descendientes legalmente autorizados pidan explícitamente que así se haga. Todo acceso a sus datos se realizará de acuerdo a la normativa aplicable de protección de datos preservando su identidad y bajo obligación de confidencialidad. En caso de la cesión de datos clínicos a investigadores de terceros países el promotor garantizará un nivel de protección de la confidencialidad al menos equivalente al de nuestro país.

Al firmar este consentimiento usted igualmente autoriza a que el personal del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica, las autoridades regulatorias, los posibles auditores o inspectores, el investigador coordinador del estudio, el promotor y sus representantes puedan revisar la información médica obtenida de sus muestras, con el fin de registrar y comprobar con exactitud toda la información necesaria. Al tratarse de un estudio internacional, mediante la firma de este consentimiento usted también asume que este acceso podrá ser extensivo a autoridades reguladoras de otros países implicados, así como a la compañía farmacéutica que facilita gratuitamente **la lenalidomida para el estudio (Celgene)**. En cualquier caso, como no podía ser de otra manera, queda garantizado el diligente cumplimiento del más estricto secreto profesional por parte de aquellos representantes de tales agentes revisores en el acceso a la información referida.

Yo, de acuerdo a lo aquí expresado, **me considero suficientemente informado y acepto que mis muestras de sangre y médula sean extraídas, conservadas y utilizadas para los posibles estudios genéticos complementarios presentes y futuros, relacionados con mi enfermedad y/o el tratamiento recibido.**

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida [Revlimid®]/Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple.

### Código de protocolo: GEM-CLARIDEX

Yo, (*nombre completo*), \_\_\_\_\_

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre lo aquí informado.

He recibido suficiente información en relación con el manejo y uso de mis muestras.

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He hablado con el Dr. \_\_\_\_\_

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo revocar mi autorización:

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

Mediante el presente escrito acepto voluntariamente y doy mi autorización para el uso de toda la información obtenida, incluyendo los posibles estudios genéticos complementarios relacionados con mi enfermedad. Entiendo que recibiré una copia firmada del presente consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL DEL PACIENTE ANTE TESTIGOS

Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida  
[Revlimid®]/Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple.

**Código de protocolo: GEM-CLARIDEX**

Yo, (*nombre completo*), \_\_\_\_\_

declaro bajo mi exclusiva responsabilidad que: (*nombre del paciente que participa en el ensayo clínico*) \_\_\_\_\_

ha tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre lo aquí informado.

ha recibido suficiente información en relación con el manejo y uso de sus muestras.

ha leído la hoja informativa que le ha sido entregada

he hablado con el Dr. \_\_\_\_\_

Entiende que su participación es voluntaria.

Entiende que puede revocar su autorización:

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

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida  
[Revlimid®]/Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple.

### Código de protocolo: GEM-CLARIDEX

Yo, (*nombre completo*), \_\_\_\_\_

En mi capacidad como: (*relación con el paciente*) \_\_\_\_\_ de  
(*nombre del participante*) \_\_\_\_\_

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre lo aquí informado.

He recibido respuestas satisfactorias

He recibido suficiente información en relación con el manejo y uso de sus muestras.

He hablado con el Dr. \_\_\_\_\_

Entiendo que su participación es voluntaria.

Entiendo que puede revocar su autorización:

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

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

\_\_\_\_\_  
Firma del representante legal

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha