

TÍTULO: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON LINFOMA DEL MANTO EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD. RESULTADOS DEL PROGRAMA ESPAÑOL RRMCL.

CÓDIGO DE PROTOCOLO: FIS-LEN-2018-01

VERSIÓN: V1. 01 de marzo de 2018

INVESTIGADORES COORDINADORES:

Eduardo Ríos Herranz.

UGC de Hematología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla.

E-mail: eduardo.rios.sspa@juntadeandalucia.es

Teresa García Manrique

Servicio de Oncología Médica

Hospital Clínico Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

(tgarciamanrique@gmail.com)

PROMOTOR: Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

Avda. Manuel Siurot, s/n – Edificio de Laboratorios, 6ª planta – 41013 Sevilla

La información contenida en este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla y no podrá ser revelada a otras personas sin autorización por escrito de los investigadores, a excepción del uso que de ella pueda hacerse para obtener el consentimiento informado de las personas que vayan a recibir el fármaco en investigación, así como en comunicaciones a las autoridades sanitarias, los comités de ensayos clínicos o aquellas personas que vayan a llevar a cabo el estudio.

FIRMA DEL PROMOTOR

He leído el protocolo titulado “Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.”, 1.0 de 1 de marzo de 2018 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

D. José Cañón Campos

Por parte de la Fundación Pública Andaluza para

La Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

Cargo: Director Gerente

Firma:

Fecha:

FIRMA DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

He leído el protocolo titulado “Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.”, versión 1.0 de 1 de marzo de 2018 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Dr. Eduardo Ríos Herranz
Investigador Coordinador

Firma:

Fecha:

FIRMA DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

He leído el protocolo titulado “Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.”, versión 1.0 de 1 de marzo de 2018 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Dra. Teresa García Manrique
Investigadora Coordinadora

Firma:

Fecha:

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL CENTRO

He leído el protocolo titulado “Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.”, versión 1.0 de 1 de marzo de 2018 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Dr. /Dra.

Investigador Principal

Firma: _____

Centro:

Fecha: _____

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....	7
RESPONSABLES DEL ESTUDIO.....	8
RESUMEN DEL PROTOCOLO.....	8
PLAN DE TRABAJO.....	11
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS. FUNDAMENTOS.....	11
MÉTODOS.....	11
ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES.....	14
MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.....	15
PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	22
RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS. FINANCIACIÓN.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	23
CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:.....	24
ANEXOS	
Anexo 1: Centros participantes.....	26
Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.....	27
Anexo 3: Conformidad del CEIC.....	28
Anexo 4: Formulario de consentimiento informado.....	29
Anexo 5: Hoja de información a los sujetos.....	33

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

LMC: Linfoma de Células del Manto

RRMCL: Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

LNH: Linfomas No-Hodgkinianos

SPL: supervivencia libre de progresión

SG: supervivencia global

RC: Respuesta Completa

RG: Respuesta Global

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

SRAG: Sospechas de Reacciones Adversas Graves

AA: Acontecimiento Adverso

RAM: Reacción Adversa a un Medicamento

AAG: Acontecimiento Adverso Grave

RAGM: Reacción Adversa Grave a un Medicamento

SNMP: Segundas Neoplasias Malignas Primarias

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Investigadores Coordinadores

1. Eduardo Ríos Herranz.
UGC de Hematología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla.
Email: eduardo.rios.sspa@juntadeandalucia.es
2. Teresa García Manrique
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
E-mail: tgarciamanrique@gmail.com

Investigadores Principales

Ver Anexo 1

PROMOTOR

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA
(FISEVI)

RESUMEN DEL PROTOCOLO:

1. Identificación del promotor y dirección.

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA
(FISEVI)

HH.UU. Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot, s/n

Edificio de Laboratorios, 6ª planta

41013 Sevilla

Tfno (sede Macarena): 600 162 458

Fax (sede Macarena): 95 500 80 15

2. Título del estudio.

Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.

3. Código del protocolo (según normas oficiales de codificación).

FIS-LEN-2018-01

4. Investigador principal y centro

1. Eduardo Ríos Herranz.
UGC de Hematología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla.
Email: eduardo.rios.sspa@juntadeandalucia.es
2. Teresa García Manrique
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
E-mail: tgarciamanrique@gmail.com

5. Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.

Estudio multicéntrico en el que participan 20 hospitales españoles.

6. CEI que lo evalúa.

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla

7. Objetivo principal.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia nacional del tratamiento con lenalidomida en monoterapia o combinación en pacientes con LCM en recaída o refractarios no candidatos a otras alternativas terapéuticas dentro del programa RRMCL. Para ello, este proyecto de investigación plantea analizar los siguientes objetivos:

8. Diseño.

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico para describir el uso de lenalidomida en pacientes con LCM recidivado o refractario antes de su autorización para esta indicación. Todos los pacientes recibieron lenalidomida dentro del programa RRMCL. La pauta de administración fue la indicada por su médico

responsable si bien en general y en base a los datos publicados se aconsejaba su administración en ciclos de 21 días cada 28 días a dosis ajustada a recuento de neutrófilos y plaquetas más función renal definida por aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular renal en el día 1 de cada ciclo. Todos los pacientes fueron evaluados tras 6 ciclos de tratamiento y todos aquellos que mostraron respuesta completa, parcial o enfermedad estable continuaron tratamiento hasta progresión, intolerancia por toxicidad o hasta suspensión a criterio de su médico responsable. Lenalidomida fue administrada en monoterapia o en combinación con corticosteroides y/o rituximab a criterio asimismo de su médico responsable. La prescripción de cada ciclo y dosis de lenalidomida así como todas las pruebas complementarias realizadas para ajuste de respuesta y control de toxicidad fueron independientes de la participación del paciente en este estudio.

9. Enfermedad o trastorno en estudio.

Linfoma de células del manto (LCM).

10. Datos de los medicamentos objeto de estudio.

Lenalidomida.

11. Población en estudio y número total de sujetos.

Los datos a incluir en este estudio de registro proceden de 25 pacientes adultos afectos de LCM que recibieron lenalidomida a través del programa RRMCL, siempre y cuando cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión e independientemente de que el paciente esté vivo o hubiera fallecido en el momento del registro de los datos. Se recogerán los datos de efectividad y tolerabilidad de forma retrospectiva hasta el 30 de abril del 2018. La decisión del tratamiento fue previa e independiente de la inclusión del paciente en este estudio y del registro de sus datos. Todos los pacientes por definición empezaron tratamiento con fecha anterior al inicio de este estudio y a la aprobación de lenalidomida en España para esta indicación.

12. Calendario.

1ª aprobación del CEIC: julio 2018

Primer centro abierto: septiembre 2018

Primer paciente incluido: octubre 2018

Ultimo paciente incluido: marzo 2019

Informe final: mayo 2019

13. Fuente de financiación.

Este proyecto será financiado por Laboratorios CELGENE.

PLAN DE TRABAJO (TAREAS, HITOS Y CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO).

<u>Mes-Año</u>	<u>Tarea</u>	<u>Responsable</u>
Marzo 2019	Inclusión de pacientes	Investigadores Principales y colaboradores
Abril 2019	Depuración de la base de datos	Investigadores Principales y colaboradores
Mayo 2019	Publicación de resultados	Investigadores Principales y colaboradores

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS. FUNDAMENTOS.

Objetivo Principal

Describir el uso de lenalidomida en la práctica clínica real.

Objetivos Secundarios

- Tasa (proporción) de pacientes que alcanzaron respuesta objetiva en términos de respuesta completa, respuesta completa no confirmada y respuesta parcial según criterios del International Working Group del año 2007 (ver Anexo II) al 6º ciclo de tratamiento.
- Duración de la respuesta (parcial y completa).
- Supervivencia libre de progresión definida como tiempo desde la inclusión en registro hasta la primera confirmación de progresión de la enfermedad o fallecimiento por cualquier causa.
- Supervivencia global definida como tiempo desde la inclusión en registro hasta la primera confirmación de progresión de la enfermedad o fallecimiento por cualquier causa.
- Describir los acontecimientos adversos en relación al tratamiento recibido.

MÉTODOS

1. Diseño y justificación.

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoide B madura que se cree que se origina en un

linfocito B maduro pregerminal localizado en la zona del manto alrededor del centro germinal del folículo secundario del ganglio linfático¹. El LCM es poco frecuente, supone sólo un 3-7% de los linfomas no-hodgkinianos (LNH) en Occidente, lo que representa 0,5-1 casos/10⁵/año. Es más frecuente en varones (en proporción 2-4:1) con una edad mediana de aparición de 65-70 años, y se suele presentar en estadio avanzado, con poliadenopatías, frecuente esplenomegalia, y casi siempre con afectación de médula ósea (60-80%) y sangre periférica (25-50%). La afectación extranodal es muy frecuente.

Es el subtipo de LNH de células B con supervivencia más corta²; inicialmente suele ser quimiosensible, pero en su curso clínico habitual la recidiva es frecuente con un tiempo mediano de 1-3 años y se asocia ya a aparición de quimiorresistencia que finalmente suele ser causa del fallecimiento del paciente en un tiempo mediano de 4-5 años.

EL LCM es una enfermedad incurable ya que ningún esquema de tratamiento ha conseguido hasta el momento demostrar meseta de remisión continuada. Dado que el curso clínico del LCM se caracteriza por frecuentes y precoces recidivas, y que estas recidivas se asocian a la aparición de quimiorresistencia, el objetivo fundamental del tratamiento es conseguir una supervivencia libre de progresión (SLP) lo más prolongada posible, ya que es el único modo de alargar la supervivencia global (SG) del paciente. En la recaída, no hay un esquema de quimioterapia estándar de rescate y se dispone de varios fármacos ensayados, bendamustina^{3, 4}, bortezomib⁵, temsirolimus⁶, lenalidomida e ibrutinib⁷, de los cuales sólo los 3 últimos están aprobados para esta indicación. Únicamente el ensayo RAY⁸ ha comparado 2 de estos fármacos entre sí (ibrutinib y temsirolimus) por lo que en general existe un vacío de conocimiento respecto a la mejor opción terapéutica por su perfil de eficacia/toxicidad.

Lenalidomida es un fármaco con propiedades antilinfoproliferativa, antiangiogénica e inmunomoduladora y ha sido analizado en varios ensayos fase II (NHL-002^{9,10}) NHL-003¹¹, MCL-001/EMERGE¹² y MCL-004¹³) y un estudio fase III (MCL-002/SPRINT¹⁴) en pacientes con fracaso a primera línea de tratamiento. Las tasas de respuestas completas (RC) alcanzadas fueron 5-20% y las de respuesta global (RG) de 40-53% con una SLP mediana de 4-9 meses, con resultados más pobres en pacientes refractarios. En pacientes tratados previamente con bortezomib (MCL-001) estos resultados de eficacia no parecen ser diferentes¹² al igual que en pacientes tratados previamente con ibrutinib¹³. La asociación de lenalidomida a rituximab^{15, 16} parece mejorar estos resultados (57-63% RG, 36% RC y 11-22 meses de SLP) al igual que con dexametasona¹⁷, aunque con ésta última se asocia a más toxicidad. En concreto en el estudio de Chong¹⁶, realizado en pacientes resistentes a rituximab, la mejoría de la respuesta fue desde una tasa de RG de 26% a 54% al

añadir rituximab a lenalidomida.

Lenalidomida en la actualidad está aprobada en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario en nuestro país desde el 1 de abril del 2017 a dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días hasta progresión o intolerancia. Anterior a esta fecha se dispuso del programa RRMCL de acceso gratuito para aquellos pacientes no candidatos a ninguna otra alternativa terapéutica que finalizó con la aprobación del fármaco. En este programa participaron 25 pacientes procedentes de 20 instituciones sanitarias españolas.

Este proyecto tiene por objetivo recoger retrospectivamente los datos de eficacia y toxicidad de lenalidomida en todos los pacientes con LCM en recaída/resistencia que fueron incluidos en este programa antes de su aprobación en nuestro país.

2. Población de estudio.

Los datos a incluir en este estudio de registro proceden de 25 pacientes adultos afectados de LCM que recibieron lenalidomida a través del programa RRMCL, siempre y cuando cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión e independientemente de que el paciente esté vivo o hubiera fallecido en el momento del registro de los datos. Se recogerán los datos de efectividad y tolerabilidad de forma retrospectiva hasta el 30 de abril del 2018. La decisión del tratamiento fue previa e independiente de la inclusión del paciente en este estudio y del registro de sus datos. Todos los pacientes por definición empezaron tratamiento con fecha anterior al inicio de este estudio y a la aprobación de lenalidomida en España para esta indicación.

3. Fuente de información.

La fuente de información será la historia clínica del paciente generada en las visitas de seguimiento programadas en este estudio tras la firma del consentimiento informado, en su caso.

4. Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.

Se ha definido un cuaderno de recogida de datos (CRD) en formato papel que será remitido a cada uno de los médicos investigadores participantes. Los CRD estarán numerados con un código para garantizar la confidencialidad de la muestra y los datos. Una vez completado, todos los CRD serán remitidos a los investigadores responsables para su tratamiento estadístico y obtención de conclusiones. De cada paciente se extraerán las variables recogidas en Anexo III.

5. Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.

Los datos a incluir en este estudio de registro proceden de 22 pacientes adultos afectados de LCM que recibieron lenalidomida a través del programa RRMCL

6. Análisis estadístico y fuente de obtención de datos

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes ya incluidos en el programa RRMCL por lo que no procede cálculo del tamaño muestral. Se realizará la recogida de datos de las historias clínicas en formato papel o digital según cada centro participante. Los investigadores antes del cierre del registro contactarán vía email con los médicos participantes para aclarar dudas respecto a datos ausentes o confusos. Igualmente cada médico participante podrá en todo momento contactar con los investigadores responsables para aclarar dudas sobre la cumplimentación del CRD de sus pacientes.

Se realizará análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante distribución de frecuencias (absoluta y relativa). En todas las variables cuantitativas se analizarán las medidas de media, mediana, mínimo, máximo, rango y desviación típica. Se calcularán los intervalos de confianza para las variables incluidas en los objetivos primarios y secundarios al 95%. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizarán mediante la prueba de la ji² y de las variables cuantitativas mediante test de ANOVA. Las variables tiempo-dependientes se llevará a cabo mediante análisis de Kaplan-Meier.

7. Control de calidad.

Durante el estudio no se recogerán datos personales de los pacientes que permitan identificar al sujeto. Los datos obtenidos se mantendrán bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal).

ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES

1. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

El presente protocolo será evaluado por el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de Sevilla. Dicho protocolo cumple los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos.

Todos los participantes serán informados de la naturaleza del estudio y de sus objetivos, y otorgarán su participación en el mismo mediante la firma del consentimiento informado como requisito imprescindible para poder participar.

2. Confidencialidad de los datos.

Durante el estudio no se recogerán datos personales de los pacientes que permitan identificar al sujeto. Los datos obtenidos se mantendrán bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal). Los CRD estarán numerados con un código para garantizar la confidencialidad de la muestra y los datos.

3. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

En este estudio no se interferirá con los hábitos de prescripción porque los pacientes se incluirán en el estudio una vez que su médico le haya prescrito el tratamiento que haya considerado oportuno y no podrá modificarse durante el seguimiento.

MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.

La notificación de sospechas de reacciones adversas que se detecten en el transcurso de este estudio postautorización prospectivo, seguirá lo dispuesto en el RD 577/2013 de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, así como la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Las sospechas de reacciones adversas graves (SRAG) que ocurran, tanto con el/los medicamento/s en estudio como con los comparadores si los hubiera, se notificarán de forma expeditiva, mediante la cumplimentación del formulario de reacciones adversas graves identificando el estudio del que procede y el nombre comercial cuando sea posible (si no lo fuera, indicar principio activo.)

En el caso de que el paciente tenga una SRAG con un medicamento que no forme parte del estudio será el investigador quien lo notifique mediante el envío de la tarjeta amarilla al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente.

DEFINICIÓN DE ACONTECIMIENTO Y REACCIONES ADVERSAS

Se han considerada las siguientes definiciones en relación al uso de lenalidomida u otros fármacos administrados conjuntamente con lenalidomida:

- Acontecimiento Adverso (AA): Cualquier acontecimiento médico perjudicial que se presente en un

paciente al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento, es decir, cualquier signo desfavorable y no intencionado, síntoma o enfermedad asociados en el tiempo a la utilización de un medicamento, se considere o no relacionado con él.

- **Reacción Adversa a un Medicamento (RAM):** Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, en la que se sospeche una relación causal entre el medicamento y el acontecimiento.
- **Acontecimiento Adverso Grave (AAG):** Cualquier acontecimiento médico perjudicial que, a cualquier dosis; ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida del paciente, haga necesaria su hospitalización o prolongación de una hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa, dé lugar a una anomalía congénita o defecto de nacimiento o constituya un acontecimiento importante desde el punto de vista médico.
- **Reacción Adversa Grave a un Medicamento (RAGM):** Cualquier respuesta no intencionada a un medicamento que sea mortal, pueda poner en peligro la vida del paciente, haga necesaria su hospitalización o la prolongación de una hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o dé lugar a una anomalía o malformación congénita, en la que se sospeche una relación causal entre el medicamento y el acontecimiento.
- **Uso de un medicamento durante el embarazo:** El embarazo o la sospecha de embarazo en una paciente mujer con capacidad de gestación o en la pareja, con capacidad de gestación, de un paciente varón que ocurre mientras el/la paciente está recibiendo el medicamento. Exposición de cualquier mujer embarazada (por ejemplo, una cuidadora o farmacéutica) al medicamento.
- **Uso de un medicamento durante la lactancia y las reacciones adversas durante la lactancia:** El uso de un medicamento durante la lactancia y las sospechas de reacciones adversas que se producen en los lactantes tras la exposición al medicamento a través de la leche materna.
- **Falta de eficacia terapéutica/Falta de efecto terapéutico:** Fallo significativo del producto para alcanzar la acción farmacológica o el resultado terapéutico esperados para una indicación aprobada.
- **Sospecha de transmisión de agentes infecciosos:** La sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento debe considerarse una reacción adversa grave.
- **Sobredosis:** La administración de una cantidad de medicamento, dado en una única administración o de forma acumulada, que está por encima de la dosis máxima recomendada según la ficha técnica autorizada o el prospecto. Esto también tiene en cuenta los efectos acumulativos debido a una sobredosis.

- **Abuso:** Corresponde al uso excesivo intencionado, persistente o esporádico de un medicamento, que se acompaña de efectos físicos o psicológicos nocivos.
- **Mal uso:** Se refiere a situaciones en las que el medicamento se usa intencionadamente de manera inapropiada y no de acuerdo con la ficha técnica autorizada.
- **Errores de medicación:** Error de medicación se refiere a cualquier error no intencionado en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento bajo el control del profesional sanitario, del paciente o consumidor.
- **Exposición ocupacional:** Se refiere a la exposición a un medicamento como resultado de la ocupación profesional o no profesional de una persona.

MONITORIZACIÓN Y REGISTRO DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Para los pacientes vivos, la recogida de datos se iniciará tras la firma del consentimiento informado por el paciente para participar en este estudio y hasta el 30 de abril del 2018.

El médico registrará en la página de AA del CRD, todos los AA (graves y no graves) que hayan ocurrido mientras el paciente tomaba el medicamento del estudio y durante el periodo de recogida de datos, es decir, desde el inicio del tratamiento con lenalidomida hasta el 30 de abril del 2018 para los pacientes vivos o hasta los 28 días posteriores a la última dosis de lenalidomida en el caso de pacientes que hubieran fallecido y que previamente hubieran sido registrados en los documentos fuente del paciente.

Las Segundas Neoplasias Malignas Primarias (SNMP) que hayan ocurrido durante el periodo de recogida de datos se consideraran como AAG.

El médico registrará en la página de AA del CRD todas las SNMP que hayan ocurrido durante el periodo de recogida de datos desde el inicio del tratamiento con lenalidomida hasta el 30 de Abril del 2018 y que con anterioridad se hubieran registrados en los documentos fuente del paciente.

Además, los médicos, si tienen conocimiento, también deben registrar las siguientes situaciones que se consideran “Situaciones Especiales”, de acuerdo al módulo de Farmacovigilancia “GVP ModuleVI” (ver definiciones arriba):

- Embarazo y sospecha de embarazo en una paciente mujer o en la pareja de un paciente varón que ocurre mientras el paciente está recibiendo un medicamento y hasta al menos los 28 días después de la última dosis del medicamento.
- Exposición accidental de cualquier mujer embarazada (ej. cuidadora o farmacéutica).
- Uso del medicamento durante la lactancia o cualquier reacción adversa que se produzca durante la

lactancia.

- Falta de eficacia.
- Sospecha de transmisión de agentes infecciosos.
- Sobredosis.
- Abuso.
- Mal uso.
- Errores de medicación.
- Exposición ocupacional.

Se debe registrar cualquier aparición de Segundas Neoplasias Malignas Primarias, con independencia del tratamiento que estuviera recibiendo el paciente y de su relación de causalidad con el fármaco.

Las SNMP deben considerarse “eventos importantes desde el punto de vista médico” incluso si no se cumple otro criterio de gravedad; estos eventos ya registrados con anterioridad en los documentos fuente del paciente también se deben registrar en las página(s) adecuadas del CRD.

También se registrarán en el CRD toda la información disponible de informes de laboratorio / diagnósticos.

EVALUACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Un médico evaluará todos los acontecimientos adversos de forma retrospectiva en cuanto a:

GRAVEDAD

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es todo AA que, a cualquier dosis:

- produzca la muerte;
- ponga en peligro la vida del paciente (un AA que, en opinión del médico, conlleve un riesgo inmediato de muerte);
- haga necesaria la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización ya existente (se define hospitalización como un ingreso hospitalario, con independencia de la duración de la estancia);
- produzca discapacidad o invalidez persistente o significativa (alteración sustancial de la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades normales.
- dé lugar a una anomalía congénita o defecto de nacimiento;

- constituya un acontecimiento importante desde el punto de vista médico.

Los acontecimientos importantes desde el punto de vista médico son aquellos que, aunque no conlleven riesgo inmediato de muerte ni sean causa de muerte, hospitalización o invalidez, pueden poner en peligro al paciente o hacer necesaria una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los desenlaces descritos arriba. Se aplicarán criterios médicos y científicos para decidir si dichos AA deben considerarse graves.

De los siguientes ejemplos de hospitalizaciones no considerados como AAG pueden seleccionarse los que resulten pertinentes para este estudio, o ser eliminadas si no aplica.

La hospitalización por una de las causas indicadas a continuación no se considera un AAG:

- Un procedimiento habitual para la administración del tratamiento del protocolo. Sin embargo, la hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación de la administración del tratamiento debe registrarse como AAG.
- El tratamiento o seguimiento habitual de la indicación en estudio, no asociado a un empeoramiento de la enfermedad.
- La transfusión de sangre o plaquetas como tratamiento habitual de la indicación en estudio. Sin embargo, la hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación de dicha transfusión debe considerarse como AAG.
- Una prueba o un procedimiento relacionados con la enfermedad o el protocolo (por ejemplo, una intervención quirúrgica, prueba de imagen, endoscopia, obtención de muestras para pruebas analíticas, obtención de muestras de médula ósea). Sin embargo, la hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación de dichos procedimientos debe considerarse como AAG.
- La hospitalización o la prolongación de ésta por motivos técnicos, prácticos o sociales en ausencia de un AA.
- Un procedimiento programado (es decir, previsto antes del inicio del tratamiento del estudio); debe registrarse en el documento fuente y en el CRD. La hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación debe considerarse como AAG.
- El tratamiento programado de una dolencia que estuviera presente antes del tratamiento del estudio, no relacionada con la indicación en estudio.
- La observación o el tratamiento ambulatorios de urgencia que no den lugar a un ingreso, a menos que cumplan algún otro de los criterios de gravedad indicados más arriba.

Para cada AA/AAG, el médico debe indicar la severidad, las fechas de inicio y finalización, la relación con el

medicamento del estudio, las medidas adoptadas respecto a dicho medicamento y el desenlace del mismo.

Severidad / Intensidad

Tanto en el caso de los AA como en el de los AAG, el médico debe valorar la severidad/intensidad del acontecimiento.

La severidad/intensidad de los acontecimientos adversos (AA) se clasifica basándose en los síntomas del paciente de acuerdo a la versión actual de los criterios de toxicidad comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, Versión 4.0); http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

Si un acontecimiento concreto no figura en la escala de toxicidad de los CTCAE, se utilizará la siguiente escala para la clasificación de su severidad/intensidad:

- Grado 1 = Leve - molestia leve o transitoria, sin limitación en la actividad, no requiere de intervención médica / tratamiento
- Grado 2 = Moderado - leve a moderada limitación de la actividad, algún tipo de asistencia puede ser necesaria, requiere una mínima o ninguna intervención médica / tratamiento
- Grado 3 = Intenso - una marcada limitación de la actividad, por lo general se requiere algún tipo de asistencia, se requiere intervención médica /tratamiento, la hospitalización es posible
- Grado 4 = Potencialmente mortal - invalidante, es necesaria asistencia, intervención médica / tratamiento, y hospitalización o cuidados paliativos
- Grado 5 = Muerte – el resultado del acontecimiento es la muerte

El término «severo» se suele utilizar para describir la intensidad de un acontecimiento determinado (como el infarto de miocardio leve, moderado o severo). Sin embargo, la importancia del acontecimiento en sí puede ser relativamente pequeña desde el punto de vista médico (como la cefalea severa). Este criterio no es el mismo que en el término «grave», que se basa en criterios relativos al desenlace del acontecimiento o a las medidas adoptadas y se asocia a acontecimientos que suponen una amenaza para la vida o la funcionalidad del paciente.

Es la gravedad, y no la severidad, la que sirve de guía para el establecimiento de las obligaciones legales.

Causalidad

El médico debe determinar la relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición del AA/AAG como:

- No sospechosa: La relación causal entre el acontecimiento adverso y la administración medicamento en investigación es poco probable o remota; o bien, otros medicamentos,

intervenciones terapéuticas o afecciones subyacentes explican de manera satisfactoria el acontecimiento observado

- Sospechosa: Hay una posibilidad razonable de que la administración del medicamento en investigación haya causado el acontecimiento adverso. Posibilidad razonable significa que hay evidencia que sugiere una relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento

La causalidad debe ser recogida (siempre que sea posible) y proporcionada para cada AA/AAG en base a la información disponible en los documentos fuente del paciente.

Duración

Tanto en el caso de los AA como en el de los AAG, el médico debe indicar las fechas de inicio y finalización del acontecimiento adverso (si esa información está disponible en los documentos fuente del paciente).

Medidas adoptadas

El médico debe comunicar las medidas adoptadas en relación con el medicamento del estudio como consecuencia del AA o AAG (por ejemplo, suspensión o reducción del medicamento del estudio, como corresponda) e indicar si se administraron tratamientos concomitantes o adicionales para el acontecimiento (si esa información está disponible en los documentos fuente del paciente).

Desenlace

El médico comunicará el desenlace de los acontecimientos, tanto si se trata de un AA como de un AAG (si esa información está disponible en los documentos fuente del paciente).

Valores Analíticos Anormales

Un valor analítico anormal se considera un AA si la alteración:

- da lugar a la retirada del estudio
- requiere tratamiento, modificación de la dosis o interrupción del medicamento en investigación o alguna otra intervención terapéutica
- se considera importante desde el punto de vista clínico

Con independencia de su grado de severidad, sólo las alteraciones analíticas que cumplan un criterio de gravedad deben registrarse como acontecimientos adversos graves.

Si la alteración analítica forma parte de un diagnóstico o un síndrome, sólo se registrará dicho diagnóstico o

síndrome en la página de AA del CRD. Si la alteración analítica no forma parte de un diagnóstico o un síndrome, se registrará como AA. Si fuera posible, el valor analítico anormal debe registrarse como un término médico y no simplemente como un resultado analítico anormal (por ejemplo, registrar trombocitopenia mejor que descenso de plaquetas).

EMBARAZO

El médico debe registrar en el CRD los embarazos que se hayan producido y que hayan sido registrados en los documentos fuente del paciente.

El médico revisará los documentos fuente en busca de información del desenlace del embarazo (ya sea normal o anormal).

Si el resultado del embarazo fue anormal (por ejemplo, espontáneo o aborto terapéutico), el médico debe registrar el resultado anormal como un AA. Todas las muertes neonatales ocurridas dentro de los 28 días del nacimiento deben registrarse, como AAG sin tener en cuenta la causalidad. También debe ser registrada como un AAG cualquier muerte infantil ocurrida después de los 28 días y que el médico sospeche que está relacionado con la exposición uterina al fármaco.

Notificación expeditiva de acontecimientos adversos

Dado que este estudio es retrospectivo y no intervencional, no se requiere la notificación expeditiva de Sospechas de Reacciones Adversas Individuales conforme a la Directiva 2001/83/EC, (referida en el Módulo VI de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (en inglés GVP) y dado que dicha comunicación ya tiene que haber sido realizada.

Los informes de acontecimientos adversos eventos / reacciones se resumirán en el informe final del estudio.

PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

La primera publicación se realizará con los datos de todos los centros analizados. No será admisible la publicación parcial de resultados.

La publicación se realizará en revistas científicas o de difusión pública, con mención del Comité Ético que evaluó el estudio.

RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS. FINANCIACIÓN.

Este proyecto será financiado por Laboratorios Celgene, para el desarrollo de las siguientes tareas:

- Puesta en marcha de los centros participantes.
- Contratación de personal para el desarrollo del estudio (Data Manager).
- Medical Writer.
- Análisis Estadístico de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheah CY, Seymour JF & Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2016 Apr 10; 34(11):1256-69.
2. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 1995 Mar; 6(3):257-62.
3. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 May 20; 23(15):3383-9.
4. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol. 2015 Dec; 94(12):2025-32.
5. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol. 2009 Mar; 20(3):520-5.
6. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 10; 27(23):3822-9.
7. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8; 369(6):507-16.
8. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016 Feb 20; 387(10020):770-8.
9. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Oct 20; 26(30):4952-7.
10. Habermann TM (NHL-002), Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high

response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2009 May; 145(3):344-9.

11. Zinzani PL (NHL-003), Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. Ann Oncol. 2013 Nov; 24(11):2892-7.

12. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 2013 Oct 10; 31(29):3688-95.

13. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). J Hematol Oncol. 2017 Nov 2; 10(1):171.

14. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2016 Mar; 17(3):319-31.

15. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia. 2013 Sep;27(9):1902-9.

16. Chong EA, Ahmadi T, Aqui NA, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas. Clin Cancer Res. 2015 Apr 15; 21(8):1835-42.

17. Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. Haematologica. 2012. Mar; 97(3):416-22.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

1. Informes de seguimiento y final.

De conformidad con lo dispuesto en el punto 8.2 de la Orden SAS/3470/2009, el Promotor enviará un informe final.

2. Difusión de los resultados

Los resultados obtenidos del estudio tienen por objeto profundizar en el conocimiento de lenalidomida en este

tipo de paciente con datos de vida real fuera del escenario de un ensayo clínico. Por este motivo, tanto resultados como conclusiones serán reportados a la comunidad científica mediante comunicación a congreso científico y/o publicación en revista científica de calidad.

ANEXO 1

Listado de centros participantes

1. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid: Belén Navarro
2. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense: M.^a Carmen Pastoriza
3. Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol: Esperanza Romero
4. Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga
5. Hospital Costa del Sol, Marbella: Ma^ría Casanovas
6. Hospital de Mérida: M.^a Esperanza Fernández
7. Hospital El Bierzo, Ponferrada: Erik del Cabo
8. Hospital General de Vic, Barcelona: Lluís Rodríguez
9. Hospital Regional de Málaga: Manuel Espero
10. Hospital Txagorritxu, Vitoria: Ernesto P. Persona y Cristina Quiero
11. Hospital Universitari Sant Joan de Reus: Josep Guma
12. Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya : Elena Amutio
13. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada: Francisca Asís y Antonio Romero
14. Hospital Universitario Virgen del Valme, Sevilla: Eduardo Ríos
15. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla: Teresa García
16. Hospital Virgen de la Concha, Zamora: Magdalena Sierra
17. Hospital Clínico Universitario de Salamanca: Marcos González y Norma Gutiérrez
18. Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Santiago Mercadal
19. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián: Juan Carlos Vallejo
20. MD Anderson Cancer Center Madrid: Adolfo de la Fuente

ANEXO 2

Compromiso del investigador coordinador.

ANEXO 3

Conformidad/Dictamen del 1º CEI que ha evaluado el estudio

ANEXO 4

Hoja de información a los sujetos

Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractariedad. Resultados del programa español RRMCL.

Documento de información para el paciente

Su médico hematólogo le invita a participar en un estudio de registro cuyo objetivo es recabar información sobre la eficacia y toxicidad del medicamento lenalidomida que usted ha recibido o está recibiendo para su enfermedad (linfoma de células del manto). Este estudio no es un ensayo clínico ya que la indicación de tratamiento con este fármaco se la habrá planteado su médico ante las características de su enfermedad independientemente de si usted otorga su autorización o no para participar en el registro. Su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se produzca cambio alguno en su tratamiento. Antes de tomar la decisión de participar es importante que comprenda los objetivos del registro y pregunte a su médico cualquier aspecto que no le haya quedado claro.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Usted ha sido diagnosticado de **linfoma de células del manto recidivante o refractario**. Se trata de un tipo de cáncer de la sangre donde hasta hace poco sólo se disponía de pocos tratamientos para controlar la enfermedad en caso de recidiva (reaparición) de la misma o cuando no ha respondido nunca a tratamientos anteriores (refractariedad). En el momento en que su médico le planteó tratamiento con lenalidomida se conocía ya la eficacia de este medicamento para su enfermedad pero aún no estaba aprobado su uso en nuestro país.

Hasta ahora se dispone de bastante información de la eficacia y toxicidad de este fármaco a raíz de estudios denominados ensayos clínicos. No obstante, estos estudios se caracterizan porque solo aceptan enfermos muy seleccionados y por tanto no hay la misma información cuando otros enfermos diferentes también necesitan el tratamiento.

Hasta que lenalidomida fue aprobada para el linfoma de células del manto recidivante o refractario, este medicamento se pudo prescribir dentro de un proyecto denominado *RRMCL Program*.

En este estudio, los hematólogos que prescribieron lenalidomida bajo estas condiciones y dentro de este programa, quieren estudiar cómo ha actuado este fármaco en los pacientes que lo han tomado. Con ello se desea conocer cómo ha respondido cada enfermo al tratamiento así como qué tipo de intolerancia o efectos secundarios han desarrollado. Para ello se registrará de **forma anónima** las características de su enfermedad, el tipo de respuesta que hizo al tratamiento, la duración de esta respuesta y todos los efectos secundarios que pudieron aparecer durante el tratamiento con lenalidomida.

CUÁLES SON LOS RIESGOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

La indicación de recibir la medicación objeto del estudio ha sido decisión de su médico hematólogo porque en base a su conocimiento y experiencia considera que ha sido la mejor opción para la situación de su enfermedad. Por tanto en ningún momento está condicionada por participar en este estudio y el beneficio y riesgo de la medicación es el que su médico ya le ha explicado.

CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

La investigación médica clínica es la mejor vía para mejorar los tratamientos de las enfermedades y esto es crucial en el tratamiento del cáncer. Las mejoras que emanan de la investigación se deben al esfuerzo de los médicos implicados en el tratamiento de la enfermedad y a la actitud altruista de los pacientes que colaboran con la investigación. El beneficio puede repercutir en usted o puede repercutir en otros enfermos afectados por su misma enfermedad. Es posible no obstante que no pueda alcanzarse ningún conocimiento nuevo con este estudio. Si como consecuencia de este estudio surgiera información relevante aplicable a usted, su médico hematólogo le informará de ello y comentará con usted si alguna circunstancia derivada se le aplica. Igualmente si este estudio se cancela por cualquier razón, se le informará de ello.

QUÉ SUCEDERÁ SI DEJO DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Si esto ocurre, en ningún momento usted verá modificada la atención que está recibiendo por su enfermedad.

QUIÉN FINANCIA LA INVESTIGACIÓN

Este estudio de investigación está organizado por los hematólogos que prescribieron este medicamento bajo el auspicio de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI) sita en la Avenida de Manuel Siurot s/n, en Sevilla (teléfono de contacto: 955 01 32 84). Se trata de una entidad pública dependiente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía que vela por la calidad e independencia de la investigación médica.

Para llevar a cabo el estudio se dispone de financiación económica por parte de la compañía farmacéutica Celgene SL fabricante de lenalidomida. Este aporte económico va dirigido solo para afrontar los gastos derivados de la recogida y manipulación estadística de los datos pero en ningún momento ninguno de los hematólogos que han prescrito tratamiento recibirán ningún beneficio económico por haber incluido pacientes en este registro. Tampoco se le remunerará a usted por participar en el estudio. Las conclusiones que se extraigan de este estudio tampoco se verán influenciadas por el hecho de que esta compañía haya aportado financiación al registro.

SOBRE LA CONFIDENCIALIDAD EN EL ESTUDIO

Este estudio supone que los diferentes médicos hematólogos que participan en el estudio con carácter de investigadores van a recoger y procesar información acerca de usted, tanto en papel como digital. Todos sus datos personales se mantendrán de manera estrictamente confidencial en conformidad con la **Ley Europea de Protección de Datos** y la legislación española al respecto, tanto el Real Decreto 223/2004 como Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre **Protección de Datos de Carácter Personal**, que tiene como objeto proteger su derecho a la intimidad. Sus datos también pueden ser examinados por las autoridades sanitarias y los Comités Éticos hospitalarios a fin de verificar que el estudio se está llevando a cabo de forma ajustada a la legalidad. Debe saber que esto implica su anonimización, es decir, que fuera del hospital sus datos no estarán asociados a una persona identificable. Según la ley vigente, usted en todo momento tiene derecho a acceder a sus datos personales así como a la rectificación y cancelación de los mismos. Si se retira del estudio, los investigadores responsables del mismo pueden continuar utilizando los datos recogidos acerca de usted, salvo que solicite específicamente que no se utilicen dichos datos. Tras la finalización del estudio, los médicos investigadores involucrados en el estudio tienen el propósito de publicar los resultados del estudio en revistas científicas o comunicarlos en reuniones científicas. A usted no se le identificará en estos informes.

Para su protección, el **Comité Ético de Investigación Clínica** de los Hospitales de los Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla ha revisado y otorgado su aprobación para la ejecución de este estudio. Igualmente el estudio está registrado en el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad como estudio posautorización de tipo observacional.

Para más información acerca del este estudio, debe ponerse en contacto con su médico hematólogo que le ha ofrecido la participación en este proyecto de investigación:

Dr: _____

Tel: _____

También puede solicitar información adicional al investigador principal del mismo, Dr. Eduardo Ríos Herranz, Unidad Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla, Avenida de Bellavista, s/n, 41014-Sevilla (correo electrónico eduardo.rios.sspa@juntadeandalucia.es)

ANEXO 5**Formulario de consentimiento informado*****Consentimiento informado por escrito***

Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.

Yo, _____ (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (investigador).

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se disponga de la información confidencial necesaria por parte del personal asignado por el promotor así como por las autoridades e instituciones competentes o, si fuera aplicable, por el Comité Ético hospitalario.

Fecha: ____/____/____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

Consentimiento oral ante testigos

Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractariedad. Resultados del programa español RRMCL.

Yo, _____ (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que _____ (nombre del participante en el ensayo)

- Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado por _____ (nombre investigador).

- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del testigo: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

Consentimiento informado del representante

Estudio observacional de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto en recaída/refractoriedad. Resultados del programa español RRMCL.

Yo, _____ (nombre y apellidos) en calidad de
_____ (relación con el participante) de
_____ (nombre del participante en el estudio):

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (nombre investigador).

- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Comprendo que el interesado puede retirarse del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a _____ (nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar, y presto mi conformidad con que _____ (nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____