

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Inductiebehandeling met ixazomib citraat, thalidomide en een lage dosis dexamethason gevolgd door onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat of een placebo bij patiënten met Multipel Myeloom.

Een gerandomiseerde fase II studie.

Officiële titel: Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial.

Geachte heer, mevrouw,

Uw behandelend arts heeft recent bij u multipel myeloom (voorheen de ziekte van Kahler genoemd) vastgesteld en heeft u uitgelegd dat hij/zij u om die reden wil gaan behandelen. Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland, en in een aantal Scandinavische landen worden uitgevoerd. In totaal zullen 142 patiënten meedoen.

U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Lees ook de algemene brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (bijlage 2). Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij uw arts of de andere artsen die in bijlage 1 vermeld staan.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

Er zijn verschillende medicijnen beschikbaar voor de behandeling van patiënten die ouder zijn dan 65 jaar of voor patiënten die jonger zijn maar niet in aanmerking komen voor zeer intensieve therapie, waarbij een stamceltransplantatie wordt verricht.

In Nederland bestaat de standaard behandeling uit melfalan, prednison en bortezomib. Het nadeel van melfalan is dat het de normale bloedcelvorming remt en de kans op een tweede kwaadaardige ziekte verhoogd. Om dit te voorkomen kan melfalan worden vervangen door thalidomide. De combinatie van thalidomide, prednison en bortezomib is op zijn minst zo effectief als de standaardbehandeling. Naast melfalan heeft ook bortezomib een nadeel, namelijk dat het met een injectie onder de huid moet worden toegediend. Verder is bekend dat bortezomib bij een deel van de patiënten (rond de 10%) leidt tot ernstige zenuwschade (neuropathie), waardoor de therapie gestaakt moet worden. Daarom wordt in deze studie bortezomib vervangen door ixazomib citraat. Ixazomib citraat heeft dezelfde werking als bortezomib, maar is beschikbaar in capsulevorm. Klinische studies laten zien dat ixazomib citraat veel minder zenuwschade dan bortezomib veroorzaakt.

Deze behandeling (ook wel inductiebehandeling genoemd) leidt bij het merendeel van de mensen tot een terugdringing van de ziekte voor langere tijd. Helaas is het zo dat ook na een zeer goede reactie op de behandeling de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Daarom wordt getracht door middel van onderhoudstherapie na de eerste behandeling een beter resultaat te verkrijgen. Er zijn al eerste gegevens dat door onderhoudsbehandeling met bortezomib de ziekte langer onder controle blijft. Nu we beschikken over een vergelijkbaar middel in capsule vorm, willen we onderzoeken of ook onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat de ziekte langer onder controle houdt.

Het doel van het onderzoek is om te bepalen wat de effectiviteit van onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat is. Daarnaast wordt onderzocht hoe effectief de inductiebehandeling is en wat de bijwerkingen zijn, omdat ixazomib citraat in plaats van bortezomib wordt gegeven en melfalan is vervangen door thalidomide

Ook wordt onderzocht wat de invloed van de behandeling is op de klachten die men ervaart als gevolg van de ziekte én te bepalen welke klachten men ervaart als gevolg van de mogelijke bijwerkingen van de behandeling. Dit wordt ook wel 'kwaliteit van leven' onderzoek genoemd.

2. Welk(e) geneesmiddel/behandeling wordt onderzocht?

Het nieuwe middel ixazomib citraat, dat in deze studie wordt onderzocht, heeft dezelfde werking als bortezomib, maar is als capsule beschikbaar en veroorzaakt nagenoeg geen zenuwschade.

Dit middel is al in diverse studies onderzocht en lijkt zeer effectief te zijn, zelfs bij een deel van de patiënten die niet meer reageerden op bortezomib.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Als u meedoet aan dit onderzoek zult u een behandeling krijgen die bestaat uit een combinatie van ixazomib citraat, thalidomide en dexamethason. Thalidomide en ixazomib citraat zijn capsules, dexamethason is een tablet.

De ixazomib citraat neemt u wekelijks in op dag 1, 8 en 15 van een kuur. De dexamethason neemt u wekelijks in op dag 1, 8, 15 en ook op dag 22. Thalidomide slikt u dagelijks. Een kuur duurt 28 dagen.

Het is de bedoeling dat u 9 kuren krijgt, maar het exacte aantal kuren kan variëren, afhankelijk van resultaat en eventuele bijwerkingen van de behandeling

Na de eerste kuur en iedere twee volgende kuren wordt de reactie op de behandeling middels bloedonderzoek vastgesteld. Indien in het bloed de ziekte niet meer aantoonbaar is, worden ook een beenmergonderzoek en radiologisch onderzoek verricht om te beoordelen of de ziekte daar ook verdwenen is. Als u toestemming geeft, zal er naast de standaard botfoto's ook een PET-CT scan worden verricht. De PET-CT scans zullen verricht worden zowel voor aanvang als na 9 kuren en indien in het bloed en beenmergonderzoek de ziekte niet meer aantoonbaar is. Dit wordt gedaan om ook het effect van de behandeling op de botten vast te stellen.

Het effect van de kuren kan tussentijds aanleiding geven tot wijzigingen in het behandelplan. Na deze kuren volgt de onderhoudsbehandeling. De helft van de patiënten die aan dit onderzoek

meedoet, zal een onderhoudsbehandeling krijgen met ixazomib citraat. De andere helft krijgt een placebo. Een placebo is een onderzoeksmedicijn dat geen werkzaam middel bevat. Door de resultaten van de twee groepen te vergelijken kunnen we bepalen of onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat werkzaam is en goed verdragen wordt. Als u meedoet aan het onderzoek zal door loting worden bepaald of u een onderhoudsbehandeling krijgt met ixazomib citraat of een placebo. Uw arts heeft geen invloed op de loting. Noch u noch uw arts krijgt te horen of u voor ixazomib citraat of voor placebo heeft gelooft. De capsules ixazomib citraat en placebo lijken exact op elkaar, zodat aan de buitenkant niet te zien is wat u krijgt. We noemen dit een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Dit soort onderzoek geldt als de beste manier om de werkzaamheid van een nieuwe behandeling aan te tonen.

De onderhoudsbehandeling bestaat uit capsules waarvan u er iedere week 1 moet innemen. Na 3 keer slaat u telkens 1 week over (dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus). De onderhoudsbehandeling wordt voortgezet totdat de ziekte eventueel weer terugkomt of eerder gestopt als er onacceptabele bijwerkingen optreden.

In bijlage 3 is de behandeling in een schema weergegeven.

Kwaliteit van leven onderzoek

We willen graag weten wat de invloed is van de behandeling op de levenskwaliteit. Hiervoor vragen wij u zeven keer een vragenlijst in te vullen. De vragenlijst bestaat uit een aantal vragen, waarmee de kwaliteit van leven zoals u die ervaart wordt gemeten. Het invullen van de lijst duurt gemiddeld 15 minuten.

4. Wat wordt er van u verwacht?

De hele behandeling wordt poliklinisch gegeven. U zal worden gevraagd om regelmatig naar het ziekenhuis te komen. Dit is niet vaker dan wanneer u niet aan het onderzoek zou deelnemen.

Sommige geneesmiddelen en voedingssupplementen kunnen de werking van ixazomib citraat beïnvloeden. Zolang u aan dit onderzoek meedoet, willen wij u vragen het innemen van andere geneesmiddelen of voedingssupplementen eerst met uw arts te overleggen. Zo mogen bijvoorbeeld Sint Janskruid en Ginko Biloba niet tijdens de studie ingenomen worden.

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen.

U krijgt voor iedere kuur uw medicatie mee naar huis. Voor het onderzoek is het van belang dat u van ixazomib citraat (ofwel placebo) en thalidomide overgebleven medicatie of de lege verpakkingen en doordrukstrips mee terug brengt bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis

5. Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

Als u meedoet aan dit onderzoek krijgt u een behandeling waarin geen bortezomib onder de huid wordt gegeven maar ixazomib citraat in de vorm van een tablet. Ten tweede krijgt u geen melfalan

maar thalidomide. Dit middel wordt al lange tijd gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom. De redenen voor deze veranderingen zijn gegeven onder paragraaf 1.

De meeste onderzoeken zijn gelijk aan die van de standaardzorg. U hoeft niet vaker naar het ziekenhuis te komen dan bij een reguliere behandeling. U hoeft zelfs minder vaak te komen omdat u niet tweemaal per week injecties hoeft te halen in het ziekenhuis zoals dat bij bortezomib het geval zou zijn.

Omdat we niet alleen het effect van de therapie op de ziekte zoals meetbaar in het bloed, maar ook op de botten heel precies willen aantonen, willen we voor aanvang van de studie en net voor aanvang van de onderhoudstherapie een PET-CT scan verrichten. Dit onderzoek gebeurt meestal in combinatie met de CT scan, zodat u er niet extra voor hoeft te komen. Het onderzoek duurt wel langer. In totaal duurt het onderzoek ongeveer anderhalf uur. Meer informatie over de PET scan kunt u vinden in de folder "PET scan". Wanneer u niet aan het onderzoek zou deelnemen wordt er geen PET-scan gemaakt maar alleen een CT scan of röntgenfoto's van het gehele lichaam. De stralenbelasting van een PET-CT scan (6.8-7.8 mSv) is hoger dan die van röntgenfoto's van het gehele lichaam (1-2 mSv) of een CT scan (3-4 mSv). De totale hoeveelheid extra stralenbelasting voor het onderzoek is maximaal 7.6 mSv. Ter vergelijking: de jaarlijkse natuurlijke achtergrondstralenbelasting in Nederland (hoeveelheid stralen in de lucht) is 3.5-6 mSv. Voor de PET scans krijgt u via een infuus een radioactieve stof, ingespoten. Voor röntgenfoto's van het gehele lichaam of een CT scan zou dit niet nodig zijn. U kunt kiezen of u de PET scans wel of niet wilt laten maken. U kunt dit op het toestemmingsformulier aangeven.

Ook de vragenlijsten voor het 'kwaliteit van leven' onderzoek zijn extra voor deze studie.

Aan het begin van het onderzoek wordt u gevraagd om bloed en beenmerg beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek. Het doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de het gedrag van de ziekte en om te onderzoeken hoe de behandeling dat gedrag beïnvloedt.

Op standaard evaluatiemomenten zal dan extra bloed en beenmerg voor wetenschappelijk onderzoek worden afgenomen. Dit gebeurt tijdens een reguliere bloed- of beenmergafname. U hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

De standaard behandeling bestaat uit melfalan, prednison en bortezomib of thalidomide, zoals beschreven onder punt 1.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Niet alle bekende bijwerkingen staan hieronder vermeld. Een uitgebreide lijst met bijwerkingen van ixazomib citraat is te vinden in appendix 4. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen bij elke patiënt zullen optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt, vragen wij u dit altijd aan uw arts te melden; ook als u zelf denkt, dat het geen bijwerking van het onderzoek is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

Bijwerkingen van ixazomib citraat

De meest bekende bijwerkingen van ixazomib citraat zijn een tekort aan bloedplaatjes en witte bloedcellen, waardoor u makkelijker bloedingen heeft en gevoeliger bent voor infecties. Bij sterke remming van de bloedplaatjesvorming of de witte bloedcelvorming kan dit een reden zijn om de dosering van ixazomib citraat aan te passen. Daarnaast kan er huiduitslag optreden door overgevoeligheid. Vaak gaat dat vanzelf over terwijl het middel kan worden voortgezet. Een klein deel van de patiënten heeft last van moeheid, misselijkheid en diarree.

Bijwerkingen van thalidomide

De meest bekende bijwerkingen van thalidomide zijn sufheid en slaperigheid overdag, obstipatie (verstopping van de darmen) en pijscheuten, tintelingen, prikkelingen en doofheid in vingertoppen en tenen (polyneuropathie). Deze bijwerkingen treden vooral op bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik. Om de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk te maken is voor een lage dosering thalidomide gekozen 100 mg/dag. Als u ernstige bijwerkingen van thalidomide ondervindt zal de dosering verlaagd worden, eventueel na een korte periode van onderbreking, of mogelijk zelfs blijvend gestopt worden.

Bijwerkingen van dexamethason

De bijwerkingen van dexamethason zijn over het algemeen mild. Dexamethason kan bij aanleg voor suikerziekte de bloedsuikers (tijdelijk) doen verhogen, waarvoor extra medicijnen nodig kunnen zijn. Sommige mensen ondervinden stemmingsveranderingen bij het gebruik van dexamethason (hyper actief of juist depressief).

Schade voor het (ongeboren) kind

Hoewel voor de meeste mensen die in dit onderzoek participeren een zwangerschap niet (meer) aan de orde zal zijn wordt zekerheidshalve hierover toch de navolgende informatie verstrekt. Omdat de geneesmiddelen die in dit onderzoek gebruikt worden schade kunnen veroorzaken voor het ongeboren kind, mag u niet zwanger raken of een kind verwekken tijdens uw behandeling. Alle patiënten moeten voor zover van toepassing een effectieve methode van geboorteregeling gebruiken. Deze maatregelen zijn in Nederland in het Risico Management Programma vastgelegd voor alle patiënten die met thalidomide worden behandeld, ongeacht of dit middel in studieverband wordt voorgeschreven. Dit programma zal door uw arts met u besproken worden en u zal gevraagd worden het bijbehorende formulier te tekenen. Als u of uw partner tijdens deelname aan dit onderzoek zwanger wordt, moet u dat onmiddellijk aan de arts doorgeven. (Deze informatie geldt overigens ook als u beslist niet mee te doen aan het onderzoek maar wel met thalidomide een behandeling zult krijgen).

8. Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Het is niet mogelijk alle voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek te voorspellen. Een voordeel is dat alle middelen in de studie in capsulevorm zijn, zodat u geen injecties bortezomib onder de huid hoeft te krijgen. Daarnaast is de kans op zenuwschade kleiner. De kans bestaat dat ixazomib citraat minder effectief is dan bortezomib. De bijwerkingen die tot nu toe bekend zijn, zijn mild, maar er kunnen nog onbekende bijwerkingen optreden.

9. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling en verzorging en de begeleiding van uw familie. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Als u tussentijds wilt stoppen, doe dit dan wel in overleg met uw arts, zodat u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen.

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Het onderzoek is voor u afgelopen als u de onderzoeksbehandeling gehad heeft en als ook de daar op volgende controles afgelopen zijn. In het kader van dit onderzoek zult u tot 8 jaar na het starten van de behandeling onder controle blijven. Natuurlijk worden de controles ook na die periode los van het onderzoek voortgezet.

Het kan ook zijn dat uw arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen. Ook de stichting HOVON kan besluiten om het onderzoek te stoppen, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling.

Bij verergering van de ziekte eindigt de behandeling volgens dit protocol en zal uw behandelend arts met u overleggen over verdere behandelmogelijkheden.

Uw arts kan dan eventueel bij de onderzoeker opvragen of u onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat of placebo heeft gekregen. Mocht u placebo hebben gehad dan kunt u namelijk daarna eventueel met bortezomib behandeld worden. Ixazomib citraat is op dit moment nog niet buiten studieverband verkrijgbaar, maar bortezomib is een vergelijkbaar middel.

11. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 5

12. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over het onderzoek bekend wordt?

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen, bijvoorbeeld door de manier waarop u op de behandeling reageert of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreekt uw arts dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens?

In de algemene brochure vindt u informatie over wat er met uw gegevens gebeurt. Hierin staat onder andere vermeld, wie er inzage hebben in uw gegevens om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Naast de mensen die daar genoemd zijn, hebben ook medewerkers van de stichting HOVON en van de fabrikant van ixazomib citraat (Millenium) inzage in uw gegevens. In sommige ziekenhuizen zullen medewerkers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in uw gegevens om gegevens te verzamelen voor dit onderzoek. Uw medische gegevens zullen tot 8 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens ten minste 15 jaar bewaard.

Het is mogelijk dat gecodeerde onderzoeksgegevens naar een ander land worden gestuurd voor analyse of andere doeleinden. Dit kan ook een land zijn buiten de Europese Unie waar de gegevens niet zijn beschermd volgens de Europese wetgeving..

Het is ook mogelijk dat wij de onderzoeksgegevens in uw medisch dossier in de toekomst willen gebruiken voor een ander onderzoek.

Als een nieuw onderzoek gaat plaatsvinden, zullen wij u hierover informeren. U kunt dan beslissen of wij de gegevens in uw medisch dossier hiervoor mogen gebruiken.

Als u niet wilt dat de gegevens in uw medisch dossier voor ander onderzoek gebruikt gaan worden en u hiervoor niet opnieuw benaderd wilt worden, dan zullen we dat natuurlijk respecteren. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of geen bezwaar tegen heeft.

Toekomstig wetenschappelijk onderzoek

Toekomstig wetenschappelijk onderzoek op tumormateriaal kan ons meer leren over eigenschappen van uw ziekte. Het kan ons op weg helpen naar een verdere verbetering van de diagnose en de behandeling in de toekomst. Wij vragen uw toestemming om uw lichaamsmateriaal te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek. Dit soort onderzoek op tumormateriaal wordt altijd pas na het beëindigen van het onderzoek uitgevoerd. Dit betekent dat de uitkomst ervan niet van belang is voor uw behandeling.

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden verzonden naar het centraal laboratorium in het Erasmus MC in Rotterdam, om daar voor onderzoek gebruikt en opgeslagen te worden. Voor verzending wordt het eerst gecodeerd. Dit betekent dat het van alle persoonlijke gegevens wordt ontdaan. Onderzoekers daar hebben dus geen toegang tot uw persoonsgegevens.

De opgeslagen lichaamsmaterialen worden gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard. Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van het lichaamsmateriaal voor een toekomstig aanvullend onderzoek, zal dit na afloop van dit onderzoek worden vernietigd. Dit heeft verder geen invloed op uw deelname aan dit onderzoek.

14. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Indien u een huisarts en/of behandelend specialist heeft, informeert uw arts hen schriftelijk dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U geeft hiervoor toestemming op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

15. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn voor u geen extra kosten verbonden. Dat wil zeggen dat er geen extra kosten voor u of uw zorgverzekeraar zijn bovenop de kosten van de reguliere behandeling die u zou krijgen als u niet meedoet aan het onderzoek. Alleen de onderdelen van de behandeling in dit onderzoek die hetzelfde zijn als een reguliere behandeling worden bij uw zorgverzekering gedeclareerd, zoals dat anders ook zou gebeuren. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten.

16. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De toetsingscommissie van het VU medisch centrum te Amsterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd.

17. Wilt u verder nog iets weten?

Natuurlijk heeft u tijd nodig om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meedoen. Ook zult u er waarschijnlijk met anderen over willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid.

Mocht u verdere vragen hebben, dan kunt u die voorleggen aan uw arts of andere artsen in dit ziekenhuis.

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u een klacht indienen. In bijlage 1 vindt u alle contactgegevens en kunt u vinden waar u een klacht kunt indienen.

Ondertekening toestemmingsverklaring

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, vragen wij u het toestemmingsformulier te ondertekenen. Door ondertekening van deze toestemmingsverklaring stemt u in met deelname aan dit onderzoek.

U kunt altijd nog beslissen om met deelname te stoppen.

Uw arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat u bent geïnformeerd over het onderzoek en dat u deze informatiebrief heeft ontvangen.

***Bijlagen:**

1. Contactgegevens
2. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
3. Behandelingschema
4. Informatie over bijwerkingen
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij uw arts of een van de andere hematologen van het Academisch Medisch Centrum:

Dr. B.J. Biemond, Dr. M.J. Kersten, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Dr. M.D. Hazenberg, Dr. S.H. Tonino, drs. E. Kneppers, Dr M. Jak, Dr N. Thielen.

Zij zijn telefonisch bereikbaar via het secretariaat Hematologie: 020-5665785.

Voor logistieke vragen kunt u ook contact opnemen met het Trialbureau Hematologie: 020-5665785 of 020-5665950. Contactpersoon: Marjolein Spiering.

Onafhankelijk arts

Indien u twijfelt over deelname kunt u een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is, maar die wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek. Ook als u vóór of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts: Prof. dr. C. Punt, hoofd Afdeling Oncologie. Hij is bereikbaar onder telefoonnummer 020-5665955 (secretariaat Oncologie).

Klachten

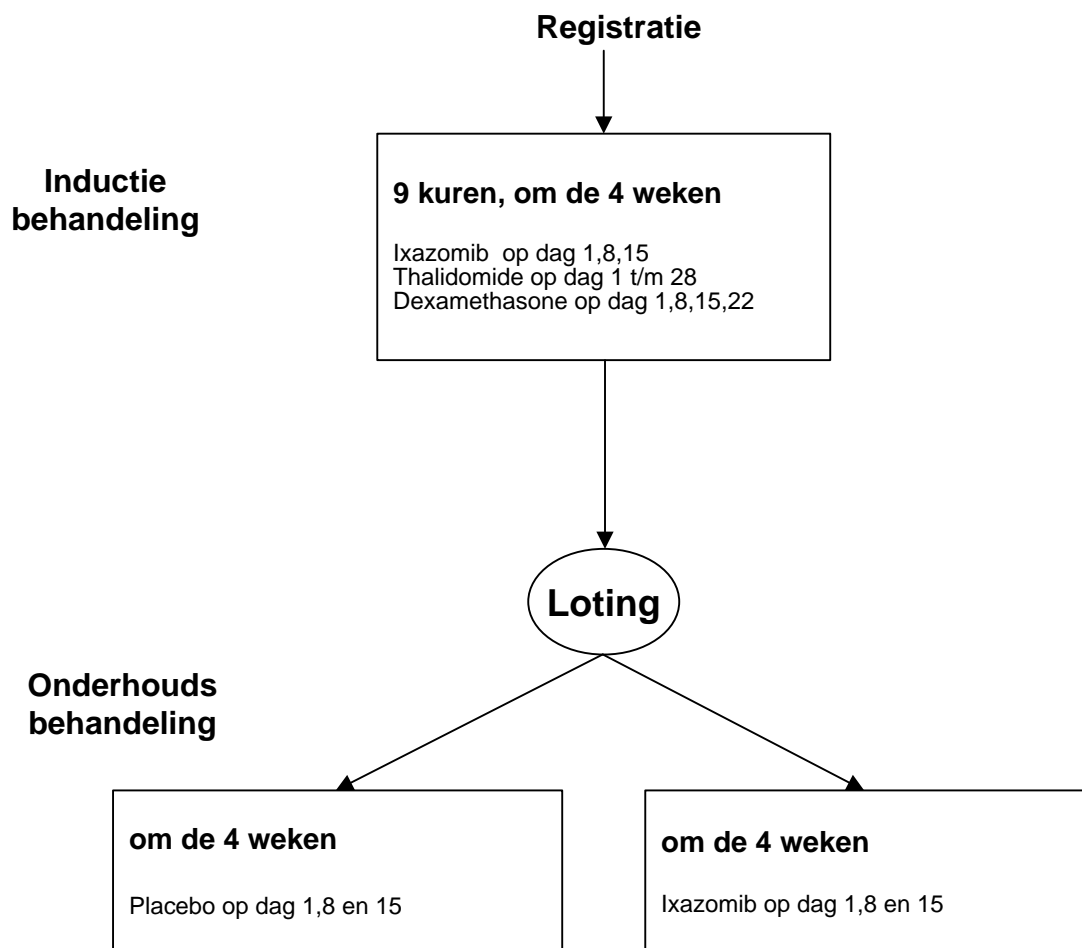
Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u dit melden aan uw arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u terecht bij de afdeling Patiëntenvoorlichting van het Academisch Medisch Centrum. De afdeling Patiëntenvoorlichting is te bereiken op telefoonnummer: 020-5663355.

Stichting HOVON

Voor meer informatie over de stichting HOVON kunt u ook kijken op de website: www.hovon.nl

Behandelschema

Patienten met multipel myeloom die nog niet eerder behandeld zijn en niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie



Bijwerkingen

Ixazomib citraat

In studies waarin patiënten zijn behandeld met ixazomib citraat zijn de onderstaande mogelijke bijwerkingen en risico's gemeld. Deze bijwerkingen en risico's kunnen het gevolg zijn van de ziekte van de patiënt, de behandeling met ixazomib citraat, of de behandeling met andere middelen of een combinatie hiervan.

Het is echter ook mogelijk dat ixazomib citraat bijwerkingen veroorzaakt die nog niet eerder zijn beschreven. Daarom is het belangrijk dat u alle bijwerkingen die u ondervindt meldt aan uw arts, ook als u denkt dat ze niet met de behandeling samenhangen. De meeste bijwerkingen verdwijnen kort nadat de medicatie is gestopt of met behandeling van de bijwerkingen zelf, maar in sommige gevallen kunnen de bijwerkingen ernstig zijn, lang durend zijn of permanent zijn en mogelijk kunnen leiden tot ziekenhuisopname. Er is ook een kans op overlijden. Ook is het van belang dat u weet dat andere geneesmiddelen of supplementen de manier waarop ixazomib citraat werkt kunnen beïnvloeden. Daarom is het belangrijk dat u uw arts dus inlicht over alle medicijnen en supplementen die u gebruikt.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

- verlaging van het aantal bloedplaatjes, waardoor het risico op bloedingen verhoogd is
- huiduitslag: dit kan variëren van enkele rode plekjes of bultjes, die al dan niet gepaard gaan met jeuk
- vermoeidheid of een gevoel van zwakte
- misselijkheid en braken
- diarree of juist verstopping
- een doof gevoel, tintelingen of pijn in handen en voeten
- bloedarmoede, waardoor u zich vermoeid kunt voelen
- verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutrofielen en lymfocyten), waardoor het risico op infectie toeneemt. Dit kan soms gepaard gaan met koorts
- koorts en soms koude rillingen
- veranderde of verminderde smaak en verminderde eetlust
- slapeloosheid

Andere bijwerkingen gezien in studies met ixazomib citraat, welke veroorzaakt kunnen zijn door de ziekte van de patient, door ixazomib citraat, andere medicatie of een combinatie van deze, zijn de volgende:

- verminderde eetlust
- veranderingen in de elektrolyten in het bloed
- vochttekort in het lichaam door braken en/of diarree
- nierfunctiestoornissen: door vochttekort kunnen er problemen met de nierfunctie ontstaan. Enkele patiënten moesten tijdelijk nierfunctievervangende therapie (dialyse) ondergaan
- hoofdpijn
- griep-achtige symptomen, hoesten, bovenste luchtweginfecties en longontsteking
- kortademigheid
- longinfecties, zoals longontsteking en pneumonitis
- hoesten
- rillingen
- buikpijn of rugpijn
- vocht vasthouden (armen of benen)
- spier-, bot- of gewrichtspijn

- duizeligheid
- lage bloeddruk, waardoor duizeligheid kan ontstaan, vooral bij opstaan

Al deze bijwerkingen, die zich meestal slechts in lichte mate voordoen en niet bij elke patiënt voorkomen, zijn bij verreweg de meeste patiënten van voorbijgaande aard. Tegen de maag-darmklachten kunnen medicijnen worden voorgeschreven. Als u teveel bijwerkingen heeft zal de dosis worden aangepast.

Enkele bijwerkingen en risico's die erg zeldzaam zijn (<1%) maar die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, worden hier nog extra genoemd, hoewel we niet weten of deze bijwerkingen het gevolg waren van de behandeling met ixazomib citraat.

- Syndroom van Stevens-Johnson. Dit is een aandoening waarbij ernstige huiduitslag, vervelling van de huid en zweren in de mond optreden.
- Een posterior reversibele ecephalopathie syndroom. Dit is een aandoening waarbij hoofdpijn, problemen met zien, toevallen en veranderd bewustzijn kunnen optreden, en er op foto's van de hersenen afwijkingen aan de achterkant zijn te zien. Deze hersenafwijking herstelt meestal weer na stoppen van de medicatie.
- Myelitis transversa. Dit is een ruggemergontsteking, die is opgetreden bij een patiënt die behandeld werd met ixazomib citraat. Deze aandoening veroorzaakt spierzwakte, verandering in gevoel in tenen en vingers, pijn, verandering in darmfunctie (obstipatie) of blaasfunctie (controleverlies). De meeste patiënten herstellen redelijk tot goed van deze aandoening. Het is niet bekend of ixazomib citraat bijdragen heeft aan het ontstaan van deze aandoening in deze patiënt, maar het kan niet met zekerheid uitgesloten worden.

Verder is van belang dat ixazomib citraat lijkt op bortezomib (Velcade®). Bortezomib is goedgekeurd voor behandeling van patiënten met MM. Van bortezomib zijn nog de volgende bijwerkingen beschreven waarvan nog niet bekend is of deze ook bij gebruik van ixazomib citraat optreden:

- gordelroos, wat soms pijnklachten kan veroorzaken die aanhouden nadat de huiduitslag verdwenen is
 - snelle afbraak van tumorcellen, waardoor afbraakproducten in het bloed terechtkomen die de nieren kunnen beschadigen.
 - Zeldzame maar soms ernstig verlopende bijwerkingen van bortezomib zijn hartproblemen (verminderde pompfunctie van het hart); longproblemen en leverproblemen
- Uw arts kan u meer vertellen over de bijwerkingen en risico's van bortezomib.

Algemeen: Risico's rondom zwangerschap en borstvoeding.

Het is niet bekend of de vruchtbaarheid bij de mens wordt aangetast door ixazomib citraat, maar hiermee moet wel rekening gehouden worden. Omdat de geneesmiddelen in dit onderzoek schadelijk kunnen zijn voor een ongeboren baby mag u niet zwanger worden of een kind verwekken terwijl u meedoet aan dit onderzoek.

Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven terwijl ze aan dit onderzoek meedoen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal een zwangerschapstest worden gedaan voordat u aan dit onderzoek kunt deel gaan nemen. U kunt niet aan dit onderzoek deelnemen als u zwanger bent. Mocht u zwanger worden tijdens het onderzoek of tijdens de 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, vertelt u dit dan direct aan uw arts. De ixazomib citraat zal direct gestopt worden en uw arts zal met u bespreken hoe uw zwangerschap het beste gevolgd kan worden.

Als u een man bent en u vermoedt dat uw partner zwanger is geworden terwijl u aan het onderzoek meedoet of binnen 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, vertel dit dan direct aan uw arts. Uw arts zal de zwangerschap van uw partner dan nauwkeurig volgen via rapporten afkomstig van haar arts.

Ongeacht of u een man of een vrouw bent moeten u en uw partner vanaf het tekenen van het toestemmingsformulier tijdens dit onderzoek en tot en met 3 maanden nadat u gestopt bent met het onderzoek gebruik maken van effectieve voorbehoedsmiddelen, tenzij u geen heterosexueel geslachtsverkeer heeft, of geen kinderen kunt krijgen vanwege een operatie aan de baarmoeder of eierstokken. Als u een man bent dan wordt u gevraagd om ook als u gesteriliseerd bent, een effectief voorbehoedsmiddel te gebruiken.

Vrouwen die gesteriliseerd zijn hoeven geen extra voorbehoedsmiddelen te gebruiken. Vraag uw arts om advies over de voorbehoedsmiddelen die u moet gebruiken.

Als u nog vragen heeft over deze risico's en bijwerkingen, stelt u deze dan aan uw arts.

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

Voor de verzekering geldt een aantal uitsluitingen die u hieronder - kort weergegeven - aantreft. De precieze bepalingen zijn neergelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De tekst daarvan kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

HDI-Gerling Verzekeringen NV
Postbus 925
3000 AX Rotterdam

Telefoonnummer: 020 - 5650 654 (vestiging Amsterdam)

De verzekering biedt een maximumdekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek, en €5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet (volledig) nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van uitblijvende verbetering of van verslechtering van deze gezondheidsproblemen.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

HOVON 126 MM: Inductiebehandeling met ixazomib citraat, thalidomide en lage dosis dexamethason gevolgd door onderhoudsbehandeling met Ixazomib citraat of placebo bij niet eerder behandelde patiënten met Multipel Myeloom, die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. Een gerandomiseerde fase II studie.

Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat mijn deelname helemaal vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen, zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.
Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de Algemene Brochure (bijlage 2) en medewerkers van de stichting HOVON.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende ten minste 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik geef toestemming voor deelname aan het aanvullend kwaliteit van leven onderzoek.

Ik geef **wel/geen*** toestemming voor het maken van een PET-CT scan voor aanvang van de behandeling en vlak voor de onderhoudsbehandeling.

Ik geef **wel/geen*** toestemming om in de toekomst benaderd te worden voor het gebruik van de onderzoeksgegevens in mijn medisch dossier voor een nieuw onderzoek.

Ik geef **wel/geen*** toestemming om lichaamsmateriaal gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend onderzoek.

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

*** Doorhalen wat niet van toepassing is.**

Naam patiënt:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik deze patiënt volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __