

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

**Vergelijking van intensieve therapie (hoge dosis melfalan) met standaard dosis melfalan plus Bortezomib en Prednison, gevolgd door Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidatie therapie en Lenalidomide onderhoudstherapie bij patiënten met multipel myeloom**

Officiële titel: **A randomized phase III study to compare Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) with High Dose Melphalan followed by Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidation and Lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma**

Geachte heer, mevrouw,

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). Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek omdat u de ziekte multipel myeloom (ziekte van Kahler) heeft. Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland, België en verschillende andere Europese landen worden uitgevoerd. In totaal zullen 1500 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 uw 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 andere artsen en medewerkers die in bijlage 1 vermeld staan.

## 1. Wat is het doel van het onderzoek?

U heeft de ziekte multipel myeloom. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een woekering van abnormale cellen (plasmacellen) in het beenmerg.

De standaardbehandeling van het multipel myeloom wordt in 4 verschillende fasen opgedeeld, namelijk:

**Fase A** *inductie chemotherapie:*

Deze bestaat uit 3 of 4 kuren met een combinatie van medicijnen.

**Fase B** *Chemotherapie en stamcelverzameling:*

**Fase C** *intensieve kuur:*

Deze bestaat uit hoog gedoseerde chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie, een kuur die een opname in het ziekenhuis van 3-4 weken nodig maakt.

**Fase D** *onderhoudsbehandeling.*

Deze behandeling 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 voorsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd.

Doel van het onderzoek is om de behandeling van het multipel myeloom verder te verbeteren. In de afgelopen 10 jaar zijn nieuwe medicijnen ontwikkeld, namelijk Bortezomib (Velcade®) en Lenalidomide (Revlimid®). Deze medicijnen bleken goed te werken en Bortezomib is inmiddels een standaard onderdeel van de inductie behandeling (**Fase A**).

Nu vragen wij ons af of de intensieve kuur in **Fase C** met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie nog steeds de beste therapie is of dat doorgaan met deze nieuwe medicijnen na de inductie behandeling misschien even effectief of zelfs beter is. Stamceltransplantatie kan dan bewaard worden voor als de ziekte mocht terugkeren (recidief) en opnieuw behandeling nodig is. In dit onderzoek zullen deze 2 behandelwijzen worden vergeleken.

Daarnaast wordt ook onderzocht of met een extra behandeling tussen **Fase C** en **Fase D** de ziekte nog beter behandeld kan worden. Dit wordt onderzocht door de helft van de patiënten na **Fase C** 2 extra chemokuren te geven, een zogenaamde consolidatie behandeling.

## 2. Welke behandeling wordt onderzocht?

In het onderzoek wordt geen nieuw geneesmiddel onderzocht. Het onderzoek richt zich op de vraag of de bestaande behandeling met hoge dosis therapie nog steeds beter is dan behandeling met combinatie chemotherapie met de medicijnen Bortezomib (Velcade®) en Lenalidomide (Revlimid®) die recent beschikbaar zijn gekomen. Hiertoe worden deze twee behandelingen vergeleken.

De behandeling bestaat uit 5 verschillende fasen.

**Fase A:** Deze is voor alle patiënten gelijk, namelijk 4 kuren met de combinatie van Bortezomib (Velcade®), Cyclofosfamide en Dexamethason (VCD)

**Fase B:** Deze is voor alle patiënten gelijk, nl Cyclofosfamide + G-CSF (Filgastrim) gevolgd door stamcelverzameling.

**Fase C:** Hier vindt een eerste loting plaats.

- De helft van de patiënten krijgt 1 kuur hoog gedoseerde Melfalan (HDM), gevolgd door stamceltransplantatie
- De andere helft van de patiënten krijgt 4 kuren Bortezomib (Velcade®), lage dosis Melfalan, Prednison (VMP), en géén stamceltransplantatie. Bij deze patiënten blijven de stamcellen bewaard om gebruikt te kunnen worden bij het eventueel terugkeren van de ziekte.

**Fase D:** Hier vindt een tweede loting plaats.

- De helft van de patiënten krijgt 2 extra chemotherapie kuren met Bortezomib (Velcade®), Lenalidomide (Revlimid® en Dexamethason (VRD). Dit is de consolidatie behandeling.
- De andere helft van de patiënten krijgt geen consolidatie behandeling.

**Fase E:** Alle patiënten krijgen Lenalidomide onderhoudsbehandeling dagelijks 1 tablet tot aan eventueel recidief (=terugkeer) van de ziekte.

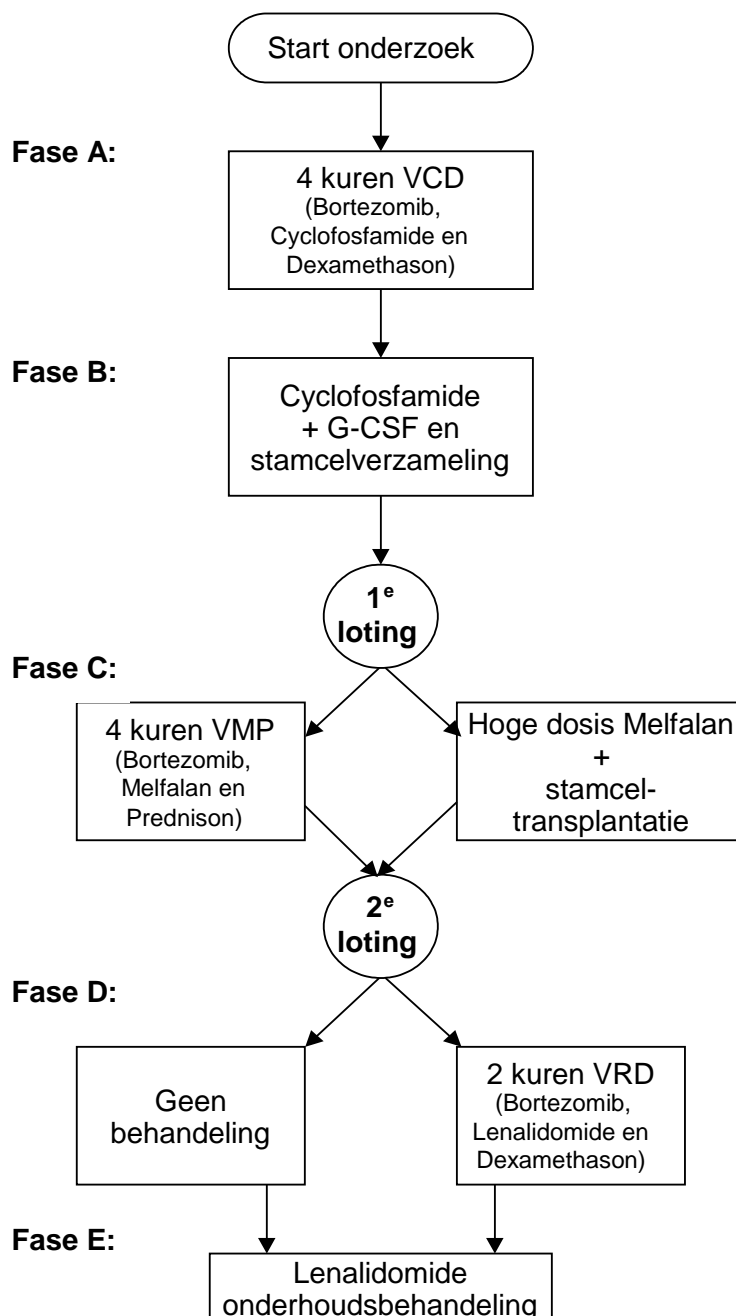
## 3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek wordt uitgevoerd als een gerandomiseerde fase 3 studie. Dit betekent dat als u meedoet aan het onderzoek door loting wordt bepaald welke behandeling u krijgt. In deze studie vindt er 2 keer een loting plaats;

- Eenmaal of u met hoge dosis therapie (HDM= standaard behandeling) of met combinatie chemotherapie (VMP= nieuwe behandeling) behandeld gaat worden.
- Een tweede loting bepaalt of u hierna een consolidatie behandeling krijgt (Fase D).

Uw arts heeft geen invloed op de loting. U krijgt de uitslag van de loting te horen via uw arts.

De behandeling is hieronder in een schema weergegeven en wordt daarna toegelicht.

**Fase A:**Inductie chemotherapie:

Deze bestaat uit 4 kuren. Elke kuur bestaat uit 21 dagen. Op dag 1, 4, 8, 11 zal de Bortezomib op de dagbehandeling subcutaan worden toegediend.

Daarnaast krijgt u op dag 1 en 8 Cyclofosfamide toegediend via een infuus. Daarnaast slikt u thuis Dexamethason op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. De totale duur van fase A bedraagt 12 weken.

**Fase B:**Cyclofosfamide behandeling en stamcelverzameling:

Vier weken tot zes weken na de laatste inductiekuur zult u behandeld gaan worden met een Cyclofosfamide kuur, gericht op het verzamelen van stamcellen. Deze kuur vindt altijd in een transplantatiecentrum plaats. In de regio van uw ziekenhuis is dat meestal een academisch ziekenhuis of een regionaal transplantatiecentrum. Cyclofosfamide wordt op de eerste dag van de

kuur op de polikliniek toegediend door middel van een infuus. Op de vijfde dag van de kuur start de behandeling met de beenmergstimulerende factor "G-CSF". Dit middel stimuleert de aanmaak van beenmerg stamcellen. Na een aantal dagen verschijnen deze stamcellen in het bloed en kunnen dan hieruit worden "geoogst" (stamcel ferese, zie hieronder voor verdere uitleg). G-CSF kunt u zelf spuiten, eventueel kan dit ook door uw partner, een wijk-verpleegkundige of de huisarts. Op het moment dat er stamcellen in het bloed verschijnen, ongeveer 6 tot 10 dagen na het begin van G-CSF toediening, zullen deze uit het bloed worden verzameld.

De bloedcellen worden via een zogenaamde 'stamcel ferese' verzameld. Daarbij wordt het bloed na aanprikken van twee bloedvaten via een slangetje buiten het lichaam door een machine gevoerd. U kunt dit vergelijken met nierdialyse. In deze machine worden de witte bloedcellen met de stamcellen uit het bloed gehaald en opgevangen. De rest van het bloed krijgt u weer terug. Om voldoende stamcellen uit het bloed te verzamelen voor de transplantaties moet de stamcel ferese soms de volgende dag herhaald worden.

### **Fase C:**

#### HDM behandeling.

Als u loot voor behandeling met Hoge Dosis Melfalan (HDM) wordt u enkele weken na de stamcelverzameling opgenomen in een transplantatiecentrum. Het doel is om met de hoge dosis chemotherapie zoveel mogelijk (resterende) kwaadaardige plasma cellen uit te schakelen. Door de intensieve behandeling wordt de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg geremd. Hierdoor kunt u bloedarmoede krijgen, vatbaar worden voor infecties en kunt u snel blauwe plekken en/of een bloeding krijgen. Daarom moet deze behandeling ondersteund worden door een stamceltransplantatie. Hiervoor worden de stamcellen gebruikt die bij u in fase B zijn afgenomen. U krijgt een speciaal toedieningssysteem, een zogeheten Hickman of subclavia catheter. Onder plaatselijke verdoving wordt via een klein sneetje onder het sleutelbeen een catheter (=slangetje) ingebracht. Door deze catheter, die tijdens de gehele opname blijft zitten, kunnen infusen gegeven worden en kan bloed worden afgenomen voor onderzoek. Daarna kan de intensieve behandeling beginnen. De chemotherapie (Melfalan) wordt op twee opeenvolgende dagen met een infuus via deze catheter toegediend. Enkele dagen na het Melfalan infuus ontvangt u uw eigen stamcellen weer terug. Deze worden ook via de Hickman of subclavia catheter toegediend. De stamcellen weten via de bloedbaan hun plek in het beenmerg weer te vinden. Het duurt ongeveer 2 weken voordat de bloedaanmaak (na de Melfalan) weer op gang komt. In deze periode zult u dan ook transfusies van rode bloedlichaampjes en van bloedplaatjes ontvangen. Ook bestaat er in deze periode gevaar voor infecties, die zonnodig met antibiotica worden behandeld.

OF

#### VMP behandeling.

Als u loot voor behandeling met VMP krijgt u 4 kuren die bestaan uit een combinatie van Bortezomib, Melfalan en Prednison. Een kuur bestaat uit 42 dagen. Op dag 1,4,8,11,22, 25, 29, 32 zal Bortezomib op de dagbehandeling worden toegediend. Daarnaast slikt u thuis dagelijks Melfalan en Prednison gedurende 4 dagen. Deze behandeling duurt 4 x 6 weken en kan eerder gestopt worden indien de ziekte terugkomt of als er ernstige bijwerkingen optreden. Uw behandelend arts zal dan met u overleggen over uw verdere behandeling.

### **Fase D:**

#### Consolidatie behandeling

Als u vervolgens loot voor consolidatiebehandeling dan krijgt u 2 kuren die bestaan uit een combinatie van Bortezomib, Lenalidomide en Dexamethason (VRD). Een kuur bestaat uit 28 dagen, op dag 1, 4, 8, 11 zal Bortezomib op de dagbehandeling worden toegediend. Daarnaast slikt u thuis dagelijks Lenalidomide gedurende 21 dagen en Dexamethason op dag 1,2,4,5,8,9,11,12. De consolidatie behandeling duurt 8 weken en kan eerder gestopt worden indien de ziekte terugkomt of als er ernstige bijwerkingen optreden. Uw behandelend arts zal dan met u overleggen over uw verdere behandeling.

**Fase E:**Onderhoudsbehandeling.

De onderhoudsbehandeling bestaat uit 1 tablet Lenalidomide per dag. Deze behandeling wordt zo lang mogelijk voortgezet, tot aan eventueel terugkeren van de ziekte. De duur is dus variabel.

Voor elke kuur wordt een kort gesprek gevoerd, beperkt lichamelijk onderzoek en beperkt bloed onderzoek. Daarnaast wordt aan het eind van elke fase beenmergonderzoek en uitgebreid bloedonderzoek verricht en röntgenfoto's gemaakt.

**Kwaliteit van leven onderzoek**

Aan u wordt gevraagd mee te doen aan een onderzoek genaamd kwaliteit van leven. Dit onderzoek heeft als doel te meten of de invloed van de nieuwe behandeling op uw kwaliteit van leven verschilt van die van de standaard behandeling. Naast het zolang als mogelijk terugdringen van de ziekte, is het immers ook van belang te weten of de behandeling de kwaliteit van het leven tijdens de behandeling zo goed als mogelijk weet te realiseren.

Voor het kwaliteit van leven onderzoek zal u worden gevraagd een of meerdere vragenlijsten in te vullen voor de start van de behandeling, vervolgens op 5 verschillende momenten tijdens fase A t/m C, 3-maandelijks tijdens fase D en 6-maandelijks tijdens fase E. Hiermee wordt uw kwaliteit van leven en impact van ziekte en behandeling op maatschappelijk aspecten, zoals u dat zelf ervaart, gemeten. De vragenlijsten bestaan uit eenvoudige vragen. De vragenlijsten worden door de behandelende arts of verpleegkundige aan u uitgereikt.

Deelname aan het kwaliteit van leven onderzoek is vrijwillig.

**4. Wat wordt er van u verwacht?**

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.

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

Als u meedoet aan dit onderzoek kan het zijn dat u in plaats van de standaardbehandeling met HDM en stamceltransplantatie, een behandeling krijgt met VMP kuren. Vervolgens is er de kans dat u een extra behandeling krijgt met 2 kuren VRD.

Aan het begin van het onderzoek wordt u gevraagd om speeksel, bloed en beenmerg beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk laboratorium onderzoek naar genetische oorzaken van de ziekte. Als u toestemming geeft zal op standaard evaluatiemomenten extra bloed en beenmerg worden afgenomen. U hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

De standaard behandeling voor multipel myeloom is de behandeling met HDM en stamceltransplantatie, zoals onder punt 1 beschreven.

**6. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?**Bijwerkingen

In bijlage 4 staan de belangrijkste bijwerkingen van Bortezomib (Velcade®) en Lenalidomide (Revlimid®).

Niet alle bekende bijwerkingen staan hier vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid 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.

#### Schade voor het (ongeboren) kind

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 het Risico Management Programma vastgelegd voor alle patiënten die met Lenalidomide worden behandeld, ongeacht of deze middelen in studieverband worden voorgeschreven, en zullen 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.

### **7. Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

Als u aan de studie mee doet, is er een kans dat u *mogelijk* beter op de behandeling reageert en duurt het *mogelijk* ook langer voordat de ziekte terug komt. De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met multipel myeloom.

Er zijn extra onderzoeken verbonden aan deelname aan dit onderzoek. Zo zal er voorafgaand aan de studie een ECG gemaakt worden en zal er regelmatig controle van uw bloedwaarden plaats vinden. Ook patiënten die de standaard behandeling ondergaan worden nauwkeurig onderzocht op de uitbreiding van het ziektebeeld inclusief beenmergonderzoek en röntgenonderzoek. Dit gebeurt zowel bij diagnose als tijdens het verloop van de behandeling.

### **8. 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 de verzorging en begeleiding van uw familie. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. 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, geef dit dan wel aan bij uw arts, zodat u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen.

### **9. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?**

Het onderzoek is voor u afgelopen als u alle onderzoeksbehandelingen gehad heeft. In de periode van fase E zult u regelmatig (elke 2 maanden) gecontroleerd worden op de polikliniek. Naast routinematige bloed- en urine onderzoeken zal ook beoordeeld worden in hoeverre de behandeling succesvol is geweest. Dit laatste houdt in dat er elke 2 maanden een beenmergpunctie gedaan zal worden. Ook zal het röntgenonderzoek van het skelet elke 12 maanden herhaald worden.

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.

### **10. 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.

### **11. 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 bijwerkingen, 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.

### **12. Wat gebeurt er met uw gegevens?**

In de algemene brochure vindt u informatie over wat er met uw gegevens gebeurt. Hierin staat o.a. 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 inzage in uw gegevens.

Uw medische gegevens zullen tot 10 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens nog 15 jaar bewaard.

Het is ook mogelijk dat wij uw gegevens 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 u gegevens hiervoor mogen gebruiken.

Als u niet wilt dat uw gegevens 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.

#### *Aanvullend wetenschappelijk onderzoek*

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek kan ons meer leren over bepaalde eigenschappen van uw ziekte. Het betreft uitsluitend eigenschappen van uw ziekte zelf en nooit de erfelijke eigenschappen zoals die in (het DNA van) normale cellen zijn vastgelegd. Wij vragen uw toestemming om lichaamsmateriaal te bewaren en te gebruiken voor aanvullend onderzoek. Dit soort onderzoek op tumormateriaal wordt altijd pas na het beëindigen van het onderzoek uitgevoerd. Dit betekent dat de uitkomst ervan geen belang heeft voor uw behandeling, maar de resultaten kunnen ons wel een beter inzicht geven in het gedrag van uw ziekte en de reactie op de behandeling. Het kan ons zo op weg helpen naar een verdere verfijning van de diagnostiek en hopelijk verbetering van de behandeling in de toekomst.

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden opgeslagen in het ziekenhuis waar u behandeld wordt. Alleen in dit ziekenhuis is het materiaal tot de persoon herleidbaar. Als het materiaal ergens anders naartoe wordt gestuurd, om daar voor onderzoek gebruikt of opgeslagen te worden, dan wordt het eerst gecodeerd. Dit betekent dat het van alle persoonlijke gegevens wordt ontdaan. Onderzoekers daar hebben dus geen toegang tot uw gegevens.

Als u hiervoor toestemming geeft worden de opgeslagen lichaamsmaterialen gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard. Het opgeslagen lichaamsmateriaal kan dan in de toekomst worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek dat gerelateerd is aan dit onderzoek. Dit aanvullende onderzoek kan pas van start gaan als een medisch ethische toetsingscommissie goedkeuring heeft gegeven. Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van het lichaamsmateriaal voor een aanvullend onderzoek, zal dit na afloop van het onderzoek worden vernietigd. Dit heeft verder geen invloed op uw deelname aan het onderzoek.

### **13. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Indien u een huisarts en/of behandelend specialist heeft, informeert u 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.

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

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten.

**15. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

De toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd.

**16. 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 behandelend arts of andere hematologen van Academisch Medisch Centrum.

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan de onderzoeker 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. Informatie over bijwerkingen
4. Informatie over de verzekering
5. Toestemmingsverklaring



**Contactgegevens**

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

Dr. B.J. Biemond, Dr. M.J. Kersten, Dr. C. Huisman, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Dr. M.D. Hazenberg, Dr. S. Tonino, Prof.dr. M.H.J. van Oers, dr Kneppers.

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, hoofd Trialbureau Hematologie.

**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.

## Informatie over bijwerkingen

### Bortezomib

De meest voorkomende bijwerkingen van Bortezomib zijn de bijwerkingen die optreden in  $\geq 30\%$  van de patiënten die Bortezomib hebben ontvangen:

Zwakte, moeheid en algehele malaise; gastro-intestinale effecten zoals verstopping, diarree, misselijkheid, braken en eetlustverlies die kunnen leiden tot uitdroging en/of gewichtsverlies; koorts, vaak met rillingen; pijngewaarwordingen of een doof gevoel en tintelingen in handen en voeten die soms niet overgaan na stoppen met Bortezomib (soms kunnen zenuwen die betrokken zijn bij bijvoorbeeld hartslag, darmbeweging en urineblaas aangedaan zijn); daling van het aantal bloedplaatjes, waardoor het risico op bloeding kan toenemen; daling van het aantal rode bloedcellen of anemie waardoor u zich vermoeid kunt voelen.

Zeer veel voorkomende bijwerkingen van Bortezomib zijn de bijwerkingen die optreden in 10% tot 29% van de patiënten die Bortezomib hebben ontvangen:

daling van het aantal witte bloedcellen (neutrofielen), waardoor het risico op infectie kan toenemen en die soms gepaard gaat met koorts, vaak zal er een daling zijn van het aantal witte bloedcellen, genaamd lymfocyten, en vaak zal er een daling van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes tegelijkertijd zijn; griepachtige symptomen en andere infecties van de bovenste luchtwegen zoals rillingen, zere keel en loopneus en sinus- en keelinfecties; buikpijn; spierkrampen en/of pijn en gewrichtspijn in armen en benen; vocht vasthouden in armen en benen en duizeligheid en gewichtstoename (als u deze of andere symptomen heeft vermijdt u dan om auto te rijden of gevaarlijke machines te bedienen); hoest, kortademigheid, long infecties zoals longontsteking en bronchitis; hoofdpijn; huiduitslag met jeuk en roodheid, een weinig voorkomende bijwerking is een ernstige, levensbedreigende of dodelijke huiduitslag met huidschilfering en mondzweren; herpes virus zoals gordel roos (herpes zoster) dat soms gedurende langere tijd lokaal pijn kan veroorzaken en herpes simplex. Gordelroos kan zich soms over grote delen van het lichaam verspreiden. Beide virussen kunnen ook de ogen en hersenen aantasten, dit is echter zeldzaam; angst; slapeeloosheid.

Veel voorkomende bijwerkingen van Bortezomib zijn de bijwerkingen die optreden in 1% tot 9% van de patiënten die Bortezomib hebben ontvangen:

Lage bloeddruk dat kan leiden tot een licht gevoel in het hoofd of flauwte tijdens het opstaan; veranderingen in hartslag en hartritme dat kan leiden tot een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, flauwte, kortademigheid en/of pijn op de borst, gevoelens van verwardheid. Een zeldzame bijwerking is een mogelijk levensbedreigende abnormale hartslag; nieuw of verergerde hartfalen dat zich kan uiten in kortademigheid, zwelling van de benen en/of pijn op de borst, verminderde hart functie (soms ernstig). Als u hartfalen of andere hartaandoeningen heeft gehad stel uw arts dan op de hoogte; vochtophoping rond de longen; ontsteking van het oog of oogleden; vallen; wazig zien; pijnlijke zweren in de mond en/of keel dat het slikken kan bemoeilijken; brandend maagzuur en opgeblazen gevoel; ernstige bloeding (inclusief maagbloeding en darmbloeding dat gerelateerd kan zijn aan daling van aantal bloedplaatjes en veranderingen in de bloedstolling. Soms kunnen deze bloedingen leiden tot bloederige diarree of bloederig braaksel; neusbloeding; vermindering van nierfunctie; infecties in blaas, sinussen, keel, maag and darmen, huid en huid rondom de katheter; schimmelinfecties in de slijmvliezen zoals mond en keel en soms in de huid en nagels; levensbedreigende bloedinfecties (sepsis); verandering van bloedsuikerspiegel (als u antidiabetische medicijnen gebruikt zult u uw bloedsuikerspiegel goed in de gaten moeten houden); bloed in de urine; verwardheid; veranderd smaakgevoel; afwijkende leverwaarden en daling van eiwit in bloed; daling van het kalium- en natriumgehalte en stijging van calciumgehalte in het bloed; spierzwakte.

Weinig voorkomende bijwerkingen van Bortezomib zijn de bijwerkingen die optreden in  $<1\%$  van de patiënten die Bortezomib hebben ontvangen:

Ontsteking en vochtophoping in de longen of ophoping van pus tussen de lagen die de longen omringen (<1%) dat kan leiden tot ademhalingsproblemen en dat levensbedreigend of tot de dood kan leiden, verhoogde bloeddruk in de longen (pulmonaire hypertensie) dat kan leiden tot ademproblemen en dat levensbedreigend kan zijn. Als u nieuwe of verergerde ademhalingsproblemen heeft meldt dit bij uw arts; ontsteking van de lagen die het hart omringen of vochtophoping rond het hart dat kan leiden tot pijn op de borst of ademproblemen en dat levensbedreigend of dodelijk kan zijn. Als u nieuwe of verergerde pijn op de borst of ademhalingsproblemen heeft meldt dit bij uw arts; hepatitis en lever falen (bij patiënten die veel medicijnen gebruiken en andere medische problemen hebben); pijn, roodheid, zwelling en infectie van de huid op de plek waar Bortezomib is geïnjecteerd; pijn bij slikken in de mond en keel; gehoorverlies; darmobstructie en ontsteking van de darmen, alvleesklier of maag; bloed ophoesten; hersenbloeding en subdurale bloeding tussen de schedel en de hersenen; snelle afbraak van kankercellen waardoor toxines in het bloed en aangedane organen vrij kunnen komen, zoals de nieren; allergische reacties die gepaard kunnen gaan met zwelling van de huid of gezicht of keel en die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn; ernstige spierzwakte en verlamming (armen en benen); veranderingen in de hersenen die kunnen leiden tot krampen en verwarring; reversibele veranderingen van het voorste deel van de hersenen die kunnen leiden tot hoofdpijn, verandering in zicht en mentale status of beroerte (meestal reversibel); gezichtsverlies van een of beide ogen.

Als u ernstige bijwerkingen van de Bortezomib ondervindt zal de dosering verlaagd worden, eventueel na een korte periode van onderbreking.

#### Lenalidomide

De meest bekende bijwerkingen van Lenalidomide zijn:

Tijdelijke vermindering van de witte bloedcellen en verminderde afweer. Mogelijk geeft Lenalidomide een verhoogde kans op trombose (afsluiting van een bloedvat door een stolsel in het bloed), vooral als het wordt gecombineerd met dexamethason. Nog niet bekend is wat de oorzaak hiervan is. Uit voorzorg krijgt u Ascal (aspirine) tijdens de behandeling of indien nodig onderhuids prikjes met fraxiparine.

In recente studies bleek dat tijdens therapie met lenalidomide de kans op het ontwikkelen van een andere vorm van kanker licht verhoogd was ten opzichte van de patienten die niet behandeld werden met lenalidomide. Dit betrof vaak een niet gevaarlijke vorm van huidkanker. Algemeen gold dat behandeling met lenalidomide de terugkeer van het Multipel Myeloom uitstelde ten opzichte van geen behandeling. Dit voordeel bleek zwaarder te wegen dan de licht verhoogde kans op andere vormen van kanker. Inmiddels is ook duidelijk dat de toename van tweede kwaadaardige ziekten zeker niet in alle studies wordt gevonden. De Europese geneesmiddelen commissie heeft de gegevens mede beoordeeld en is ook van mening dat de voordelen van behandeling met lenalidomide veel groter zijn dan de nadelen en veranderen niets aan de registratie van het middel. De Nederlandse hematologen zijn daarom van mening dat het veilig is om met lenalidomide behandeld te worden.

**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 het einde van het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld. 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. Deze vindt u in het *Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen;
- 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 95: Vergelijking van intensieve therapie (hoge dosis melfalan) met standaard dosis melfalan plus Bortezomib en Prednison, gevolgd door Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidatie therapie en Lenalidomide onderhoudstherapie bij patiënten met multipel myeloom**

Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg 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 de gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.

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

Ik doe **niet / wel** mee met het kwaliteit van leven onderzoek.

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

Ik geef **wel / geen\*** toestemming voor het afnemen van extra bloed en beenmerg voor wetenschappelijk 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 vind het goed 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: \_\_ / \_\_ / \_\_

**Toestemmingsverklaring**

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

**HOVON 95: Vergelijking van intensieve therapie (hoge dosis melfalan) met standaard dosis melfalan plus Bortezomib en Prednison, gevolgd door Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidatie therapie en Lenalidomide onderhoudstherapie bij patiënten met multipel myeloom**

Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg 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 de gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.

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

Ik doe **niet / wel** mee met het kwaliteit van leven onderzoek.

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

Ik geef **wel / geen**\* toestemming voor het afnemen van extra bloed en beenmerg voor wetenschappelijk 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 vind het goed 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: \_\_ / \_\_ / \_\_