

Titel: Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter-onderzoek waarbij oraal MLN9708 plus lenalidomide en dexamethason wordt vergeleken met placebo plus lenalidomide en dexamethason bij volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom

Geachte heer, mevrouw,

We vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde internationale medisch-wetenschappelijke onderzoek. Naar verwachting zal hieraan door ongeveer 703 proefpersonen in 150 onderzoekscentra wereldwijd worden meegedaan; in Nederland zullen ongeveer 22 patiënten meedoen. U wordt uitgenodigd voor deelname aan dit wetenschappelijke onderzoek omdat u multipel myeloom hebt en de ziekte bij u niet langer reageert of niet heeft gereageerd op eerdere behandeling. Deelname is vrijwillig. Voordat u besluit of u wilt meedoen, geven we u informatie over dit onderzoek. Lees deze informatie rustig door. Bespreek de informatie met uw partner, familie en/of vrienden. U kunt ook vragen stellen aan de onafhankelijke arts, die veel over het onderzoek weet. Lees ook de algemene brochure. Daarin vindt u veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoek wordt georganiseerd en gefinancierd door Millennium Pharmaceuticals, Inc. Deze zal in dit informatieformulier worden aangeduid als 'de sponsor'. Als u na het doorlezen van deze informatie nog vragen hebt, neem dan contact op met de onderzoeker. U vindt de contactgegevens in bijlage I van deze brochure.

1. Wat is het doel van dit onderzoek?

Dit wetenschappelijke onderzoek is bedoeld om te bepalen of toevoeging van MLN9708 aan de combinatie van lenalidomide en dexamethason de overleving verbetert bij patiënten met multipel myeloom van wie de ziekte niet langer reageert of niet heeft gereageerd op eerdere behandeling.

2. Welk onderzoeksgeneesmiddel wordt er onderzocht?

Bij dit onderzoek wordt u behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel MLN9708 of met een placebo. U krijgt lenalidomide en dexamethason (beide middelen worden gebruikt als standaardgeneesmiddel bij multipel myeloom) in combinatie met MLN9708 of met een placebo. Een placebo is een capsule die eruitziet als een MLN9708-capsule, maar die geen werkzame bestanddelen bevat.

De behandeling met lenalidomide en dexamethason in combinatie met MLN9708 of placebo wordt in dit document de 'onderzoeksgeneesmiddelcombinatie' genoemd. Het gebruik van de onderzoeksgeneesmiddelcombinatie is experimenteel en het betreft wetenschappelijk onderzoek.

De combinatie van lenalidomide en dexamethason is door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die tenminste één eerdere behandeling hebben gekregen.

3. Hoe wordt het onderzoek gedaan?

Als blijkt dat u aan de voorwaarden voor deelname voldoet en besluit om aan dit onderzoek mee te doen, zal worden geloot welke behandeling u krijgt (zoals bij het opgooien van een

muntstuk). U heeft 50% kans op MLN9708 in combinatie met lenalidomide en dexamethason, en 50% kans op een placebo in combinatie met lenalidomide en dexamethason. U zult elk van de drie geneesmiddelen in orale vorm krijgen. Elke behandelperiode van een kuur duurt 28 dagen. U zult worden behandeld totdat uw ziekte verergert of totdat u (volgens u en uw arts) een onaanvaardbare bijwerking krijgt. De dosis MLN9708 of placebo, lenalidomide en dexamethason kan tijdens het onderzoek worden aangepast op grond van de bijwerkingen die u ondervindt. Voordat u een nieuwe voorraad krijgt, zal u worden verteld welke dosis u dient in te nemen.

Dit onderzoek is een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Dat betekent dat zowel u als uw arts niet weet of u MLN9708 of een placebo in combinatie met lenalidomide en dexamethason krijgt. In noodgevallen kan uw arts echter wel achterhalen welke medicatie u gekregen heeft.

Uw deelname aan dit onderzoek (inclusief de tijd dat u de onderzoeksgeneesmiddelcombinatie krijgt en de follow-upperiode daarna) kan maximaal ongeveer 81 maanden duren.

In bijlage IV vindt u een overzicht van de onderzoeken die bij elk polibezoek worden uitgevoerd.

4. Wat wordt er van u verwacht?

De hele behandeling wordt poliklinisch gegeven. U zal worden gevraagd om regelmatig naar het ziekenhuis te komen. Deze poliklinische bezoeken zijn tijdens de eerste 3 maanden van het onderzoek elke 14 dagen. Daarna moet u elke 28 dagen ter controle komen. Dit is niet meer dan als u niet aan het onderzoek zou deelnemen.

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Ook wordt van u verwacht dat u de instructies van uw arts over het innemen van de medicatie (wanneer en hoe) opvolgt, dat u alle geplande bezoeken die zijn vermeld in bijlage IV aflegt en dat u bereid bent om alle benodigde onderzoeken te ondergaan.

Andere geneesmiddelen en voedingssupplementen kunnen beïnvloeden hoe MLN9708 werkt. Zolang u aan dit onderzoek meedoet, willen wij u vragen het innemen van andere geneesmiddelen of voedingssupplement eerst met uw arts te overleggen. Daarnaast is het voor uw eigen veiligheid van belang om niet zonder medeweten van uw arts u ergens anders te laten behandelen of aan een ander onderzoek deel te nemen. Dit is noodzakelijk om u te beschermen tegen mogelijk letsel, mochten de geneesmiddelen niet goed samen gaan.

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. Buiten kantooruren moet u contact opnemen met de dienstdoende hematoloog van uw ziekenhuis.

5. Wat is het verschil tussen de reguliere behandeling(en) die u krijgt en deze onderzoeksbehandeling?

De extra onderzoeken en poliklinische bezoeken in verband met dit medisch-wetenschappelijke onderzoek zijn:

- vragenlijsten en onderzoeken met betrekking tot de status van uw ziekte en de respons op de behandeling;
- hartfilmpje (ECG);
- farmacokinetische bloedmonsters (hiermee worden bloedspiegels van MLN9708 gemeten);
- Er wordt extra bloed voor dit onderzoek afgenomen tijdens alle maandelijkse controles. Dit extra bloed is nodig voor de biomarker bepaling (alleen bij screening), en onderzoek specifieke hematologie, chemie en response testen. U wordt hiervoor niet vaker geprikt dan als u niet aan het onderzoek zou deelnemen.
- Tijdens de eerste 3 kuren moet u op dag 14 extra ter controle naar het ziekenhuis komen. Er wordt dan ook bloed afgenomen.
- Er wordt extra beenmerg voor dit onderzoek afgenomen. U hoeft echter geen extra beenmerg punctie (handeling voor afnemen van beenmerg) voor het onderzoek te ondergaan. De punctie zou ook plaatsvinden als u niet aan het onderzoek zou deelnemen;
- 24-uurs urine monsters;
- extra röntgenfoto's voor het skeletonderzoek en extra CT scans als er bij u sprake is van extra-medullaire ziekte (ziekte gelokaliseerd buiten de botten);
- patiëntendagboek.

Nadere informatie over alle onderzoeken en poliklinische bezoeken kunt u vinden in bijlage IV of neem contact op met uw onderzoek arts.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Als er sprake is van terugkeer van het multipel myeloom, hangt de behandeling af van welke behandelingen u eerder heeft gehad, en hoe u daarop heeft gereageerd (zowel wat betreft de ziekte als wat betreft de bijwerkingen die u heeft ondervonden). Uw arts zal de verschillende behandelingsmogelijkheden (binnen en buiten studieverband) met u bespreken.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Bij elk wetenschappelijk onderzoek gaat deelname met risico's gepaard. Tijdens het onderzoek kunnen zich problemen of ongemakken en risico's voordoen door MLN9708, MLN9708 in combinatie met andere geneesmiddelen, en/of onderzoeksprocedures. De vaker voorkomende ongemakken en risico's zijn hieronder vermeld. Meer informatie over mogelijke bijwerkingen, ongemakken en risico's in verband met de onderzoeksprocedures vindt u in bijlage V.

Bespreekt u alle bijwerkingen met uw arts. Er kunnen zich altijd risico's voordoen die voorheen niet bekend waren, maar uw arts zal nauwlettend controleren op problemen of ongemakken en risico's. Veel ongemakken en risico's verdwijnen kort nadat de behandeling is stopgezet of door behandeling van deze ongemakken, maar in sommige gevallen kunnen ongemakken en risico's ernstig zijn, lang aanhouden of blijven bestaan en zelfs leiden tot ziekenhuisopname. Er bestaat tevens een kans op overlijden.

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van MLN9708 bij mensen. MLN9708 lijkt op het geneesmiddel bortezomib (ook bekend onder de merknaam VELCADE®), dat is goedgekeurd voor de behandeling van multipel myeloom en mantelcel-lymfoom.

Op basis van onderzoeken naar MLN9708 in een vroeg stadium waarbij gebruikgemaakt werd van zowel intraveneuze (IV) vloeistof als van MLN9708 in pilvorm kunnen een aantal van de ongemakken en risico's worden voorspeld. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van gegevens over behandeling met VELCADE®. Deze gegevens duiden erop dat de mogelijke risico's van MLN9708 waarschijnlijk beheersbaar zijn en kunnen worden gecontroleerd en behandeld. De risico's zouden echter ernstig en potentieel levensbedreigend kunnen worden. Het is mogelijk dat MLN9708 bijwerkingen veroorzaakt die niet zijn waargenomen bij dierstudies of die nog niet zijn waargenomen bij patiënten.

Op basis van onderzoeken in een vroeg stadium onder met MLN9708 behandelde patiënten zouden de volgende ongemakken en risico's kunnen worden waargenomen:

- een laag aantal bloedplaatjes (wat de kans op bloedingen kan verhogen);
- huiduitslag, wat kan variëren van een paar rode plekken, vlekjes of bultjes die al dan niet kunnen jeuken op een paar plekken of over het hele lichaam;
- vermoeidheid of zwakte, misselijkheid, overgeven, diarree.

Evenals VELCADE® mag MLN9708 niet worden gebruikt als u ooit een allergische reactie hebt gehad op boor of borium (een mineraal) of producten die boor bevatten.

Voor vrouwelijke proefpersonen: Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, kunt u niet aan dit onderzoek meedoen.

We weten niet of het onderzoeksgeneesmiddel MLN9708 van invloed zal zijn op de moedermelk of risico's heeft voor een ongeborn kind.

Vanwege onbekende risico's en mogelijke schade aan het ongeborn kind/de baby, mag u ook niet zwanger worden of borstvoeding geven terwijl u aan dit onderzoek meedoet. U dient een negatieve zwangerschapstest te hebben voordat u met het onderzoek kunt starten.

Als u een kind kunt krijgen, dient u de juiste maatregelen te nemen om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens het onderzoek. Tenzij u als gevolg van een operatie of andere medische oorzaak geen kinderen kunt krijgen, dient u twee effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf het ondertekenen van het toestemmingsformulier, tijdens de gehele behandelperiode en tot 30 dagen na afronding van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Uw arts zal de meest geschikte anticonceptiemaatregelen met u bespreken.

Voor mannelijke proefpersonen: We weten niet of het gebruik van MLN9708 van invloed kan zijn op sperma. Daarom dient u, vanwege mogelijke risico's, tijdens de behandelperiode van het onderzoek te voorkomen dat u uw partner zwanger maakt. Zelfs als u operatief gesteriliseerd bent (een vasectomie hebt ondergaan) dient u in te stemmen met het gebruik van een geschikt barrièremiddel (latexcondoom met een zaaddodend middel) tijdens de gehele behandelperiode met het onderzoeksgeneesmiddel en tot vier maanden na afronding van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Andere effectieve methodes

(barrièremethodes) zijn een latexcondoom met zaaddodend middel, pessarium met zaaddodend middel, cervixkapje met zaaddodend middel of een sponsje met zaaddodend middel. Er wordt aangeraden om twee effectieve methodes tegelijk te gebruiken.

Voor alle (zowel mannelijke als vrouwelijke) proefpersonen: Als u of uw partner tijdens dit onderzoek zwanger raakt, dient u dit onmiddellijk aan uw arts te vertellen. De arts zal de mogelijke risico's voor het ongeborn kind met u bespreken en samen met u bespreken hoe u met de zwangerschap om kunt gaan. Als vrouwelijke proefpersonen zwanger worden tijdens hun deelname aan dit onderzoek, wordt hun onderzoeksbehandeling onmiddellijk stopgezet en wordt hun zwangerschap tot het einde medisch gevolgd.

Zie ook bijlage V voor het risico van het gebruik van lenalidomide op het ongeborn kind.

8. Wat zijn de mogelijke voordelen en nadelen van deelname aan het onderzoek?

Resultaten van dit onderzoek en andere lopende onderzoeken zullen de kennis over de mogelijke veiligheid en effectiviteit van MLN9708 vergroten.

Het is mogelijk dat door de onderzoeksbehandeling uw ziekte toestand verbetert, maar het kan ook zijn dat u er geen voordeel van hebt als u aan dit onderzoek meedoet. Wel kan het onderzoek wetenschappelijke gegevens opleveren die nuttig zijn voor de toekomst en voor andere patiënten. U kunt er niet van uitgaan dat de behandeling voor u het gewenste effect zal hebben. Nadelen van deelname zijn dat u extra bezoeken aan het ziekenhuis dient te brengen en dat u bijwerkingen kunt ervaren (paragraaf 7).

9. Wat gebeurt er wanneer het onderzoek is afgelopen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Uw deelname aan dit onderzoek is vrijwillig, dus u hoeft niet deel te nemen. 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 besluit om aan dit onderzoek mee te doen, kunt u op elk moment besluiten om met het onderzoek te stoppen. Uw besluit zal in geen geval resulteren in nadelen of verlies van voordelen waar u anders recht op zou hebben gehad. Als u het onderzoek verlaat, heeft dat geen nadelige gevolgen voor uw medische zorg. U krijgt dan de behandeling die u anders ook zou krijgen. Informeer uw arts als u erover denkt of besluit te willen stoppen. Als u besluit uw deelname aan dit onderzoek te stoppen, zal uw arts u informeren hoe u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen. Uw arts of de sponsor kan uw deelname aan dit onderzoek op elk moment beëindigen als hij/zij van mening is dat dit in uw belang is, als u zich niet houdt aan de regels van het onderzoek of als het onderzoek wordt stopgezet. Nadat u uw deelname hebt stopgezet, kunt u niet opnieuw deelnemen aan dit onderzoek.

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

Voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet, is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade die het gevolg is van dit onderzoek. Dit geldt voor schade die tijdens deelname aan het onderzoek of binnen vier jaar na afronding van deelname aan het onderzoek optreedt. In bijlage II vindt u de verzekerde bedragen, uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

11. Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie bekend wordt die belangrijk is voor uw deelname aan het onderzoek, wordt u daarvan dan op de hoogte gebracht?

Het onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens het onderzoeksprotocol uitgevoerd. Het kan voorkomen dat uw arts op basis van medische redenen zoals bijwerkingen, de behandeling aanpast of eerder stopt. Het kan ook zijn dat er nieuwe informatie over uw ziekte of de onderzoeksbehandeling bekend wordt. U moet dan vooral denken aan risico's op een aandoening die door medisch ingrijpen kunnen worden verkleind of tegengegaan, of aan een aandoening die behandeld moet worden. De kans dat zo'n resultaat gevonden wordt bij dit onderzoek op uw bloed of urine of op uw beenmergonderzoek is heel klein. Wanneer zo iets wordt vastgesteld, zult u hierover door uw arts worden geïnformeerd. 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. Met uw toestemming brengen we ook uw huisarts op de hoogte. Als u niet over dit soort resultaten geïnformeerd wil worden, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

12. Wat gebeurt er met uw gegevens?

In de algemene brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt u informatie over wat er met uw gegevens zal gebeuren. Een paar mensen kunnen uw gegevens inzien. Deze mensen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is uitgevoerd. In de Wet Bescherming Persoonsgegevens is vastgelegd hoe dit moet gebeuren. Mensen die toegang tot uw gegevens hebben zijn bijvoorbeeld de sponsor van het onderzoek, het onderzoeksteam, de Medisch Ethische toetsingscommissie, het Ministerie van Gezondheid, Welzijn en Sport, en regelgevende instanties zoals de 'Food and Drug Administration' (FDA) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Celgene, als de leverancier van lenalidomide reserveert het recht om ook uw gegevens in te mogen zien als dat nodig mocht zijn. Deze gegevens zouden mogelijk van belang kunnen zijn voor hun medicijn en zullen vertrouwelijk worden behandeld.

In bijlage III vindt u uitgebreidere informatie over hoe de gegevens bij dit specifieke onderzoek worden behandeld.

13. Wordt uw huisarts ingelicht als u meedoet?

Uw huisarts en andere behandelende specialisten (indien van toepassing en wenselijk) zullen schriftelijk worden geïnformeerd dat u meedoet aan dit onderzoek. Dit gebeurt voor uw eigen veiligheid. Als u hier geen toestemming voor geeft, kunt u niet aan het onderzoek meedoen.

14. Zijn er extra kosten/krijg ik een vergoeding als ik besluit om mee te doen?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname. Wel kunt u de extra reiskosten ten behoeve van het onderzoek bij uw ziekenhuis declareren.

U kunt geen aanspraak maken op en krijgt geen vergoeding in welke vorm dan ook voor eventuele ontdekkingen, octrooien of tests die voortkomen uit dit onderzoek.

15. Welke medisch-ethische commissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

Dit onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

16. Bijlagen

Deze informatiebrief heeft de volgende bijlagen:

- Algemene brochure over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (krijgt u van uw arts), versie zomer 2009
- Bijlage I Contactgegevens van uw ziekenhuis
- Bijlage II Verzekeringstekst
- Bijlage III Vertrouwelijkheid en privacy
- Bijlage IV Procedureschema
- Bijlage V Bijwerkingen
- Bijlage VI Toestemmingsformulier
- Bijlage VII Informatie- en toestemmingsformulier voor het genetische subonderzoek

Bijlage I Contactgegevens van uw onderzoekslocatie

AMC, Amsterdam

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij uw arts of één van de andere hematologen van het ziekenhuis:

Dr. B.J. Biemond, Prof. Dr. A. Hagenbeek, Dr. M.J. Kersten, Dr. C. Huisman, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Prof. Dr. M.H.J. van Oers.

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.

Bijlage II Verzekeringstekst

Voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet, is er een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade die voortvloeit uit de deelname aan dit onderzoek. Dit geldt voor schade die zich voordoet tijdens deelname aan het onderzoek of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. U dient de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar te hebben gemeld.

In geval van schade kunt u rechtstreeks contact opnemen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: ACE European Group Limited
Adres: Marten Meesweg 8-10, 3068 AV, Rotterdam
Telefoonnummer: 0102893579

De verzekering biedt een maximale dekking van € 450.000 per proefpersoon, van € 3.500.000 voor het gehele onderzoek en van € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde sponsor. De dekking voor specifieke schade en kosten is verder beperkt tot een bepaald maximum. Dit staat vermeld in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. U kunt informatie hierover vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Er is een aantal uitzonderingen bij deze verzekering. De verzekering dekt geen:

- letsel dat vanwege de aard van het onderzoek onvermijdelijk of bijna onvermijdelijk was;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade als gevolg van het niet of niet geheel opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen als gevolg van een nadelig effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: letsel als gevolg van een van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: letsel als gevolg van het niet verbeteren of het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

Bijlage III Vertrouwelijkheid en privacy

Door het toestemmingsformulier te tekenen, geeft u toestemming voor het verzamelen en analyseren van uw monsters en uw medische informatie door de sponsor en andere partijen ten behoeve van dit onderzoek zoals hier beschreven. Daarnaast kunnen de betreffende monsters en medische informatie door de sponsor worden gebruikt voor onderzoek direct gerelateerd aan multipel myeloom en gerelateerde ziekten, en/of voor de ontwikkeling van medicatie voor behandeling van deze ziekten en de diagnose ervan.

U hebt het recht om het gebruik van uw persoonlijke informatie te controleren. Uw arts houdt een papieren dossier en een digitaal dossier over u bij. Er zal basisinformatie worden geregistreerd, zoals uw naam, contactgegevens, geslacht, lengte, gewicht en etnische afkomst. Deze informatie wordt alleen gebruikt voor klinische doeleinden. Ook zal er informatie over uw medische voorgeschiedenis worden verzameld en klinische gegevens over uw deelname aan het onderzoek. De mensen die deze gegevens kunnen inzien, staan vermeld in de algemene brochure en sectie 12 van dit informatie formulier. Hiertoe behoren ook onderzoekswaarnemers en -auditoren. Deze mensen controleren of het onderzoek correct wordt uitgevoerd en of de verzamelde informatie juist is. Al het personeel dat uw gegevens mag inzien, is verplicht om te allen tijde de vertrouwelijkheid te respecteren.

Een beschrijving van dit klinische onderzoek is beschikbaar op ClinicalTrials.gov. Op deze internetpagina komt geen informatie te staan waardoor mensen kunnen zien dat u aan dit onderzoek meedoet. Op de internetpagina zal hooguit een samenvatting van de onderzoeksresultaten staan. U kunt deze internetpagina op elk moment doorzoeken.

Om uw privacy te beschermen zullen dossiers of monsters die voor onderzoeksdoeleinden worden vrijgegeven, niet worden voorzien van uw naam en andere informatie waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt (met uitzondering van uw geboortejaar). In plaats daarvan zult u alleen geïdentificeerd worden via een code. Alleen uw arts en hiertoe bevoegde personen zullen deze code via een lijst aan uw naam kunnen koppelen. Deze lijst wordt door het ziekenhuis gedurende minimaal 15 jaar veilig bewaard. Uw gecodeerde gegevens zullen naar de sponsor en naar dienstverleners van de sponsor worden opgestuurd voor onderzoeksgelateerde activiteiten, zoals laboratoriumanalyse. Deze gegevens worden opgeslagen in een databank en verwerkt, zodat de resultaten van dit onderzoek kunnen worden geanalyseerd en gerapporteerd of gepubliceerd. Bij al deze stappen zal uw identiteit vertrouwelijk worden behandeld. U kunt via uw arts bij de sponsor een lijst opvragen van de bedrijven waarnaar uw gecodeerde gegevens worden opgestuurd. Uw gecodeerde medische informatie zal 15 jaar door de sponsor worden bewaard.

Uw gecodeerde onderzoeksgegevens kunnen ook worden doorgestuurd naar andere landen waar uw privacy misschien niet even goed wordt beschermd als in uw land. De sponsor, bevoegde vertegenwoordigers van de sponsor en de regelgevende instanties zullen in ieder geval alle informatie die ze ontvangen vertrouwelijk behandelen binnen de wettelijke grenzen ter plaatse.

Het grootste gedeelte van de verzamelde monsters wordt volledig gebruikt bij de tests die voor dit onderzoek verricht worden. Eventuele resterende monsters worden opgeslagen om

opnieuw te worden getest tot het moment dat de definitieve onderzoeksresultaten gerapporteerd zijn of totdat de toestemming wordt ingetrokken, waarna ze worden vernietigd. Monsters die niet meteen worden opgebruikt, zullen gedurende 15 jaar worden opgeslagen bij LabCorp..

U heeft het recht te worden geïnformeerd omtrent ieder plan voor nieuwe analyses, welke momenteel niet zijn voorzien, met de opgeslagen identificeerbare monsters. Indien nieuwe analyses worden gedaan waarin nu niet is voorzien, zal opnieuw om uw toestemming worden gevraagd.

Volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens zijn uw ziekenhuis en de sponsor samen als 'verantwoordelijken' verantwoordelijk voor de controle en bescherming van uw gegevens. De sponsor heeft PPD (Netherlands) BV aangewezen als haar 'vertegenwoordiger' in uw land om aan haar wettelijke verplichtingen krachtens deze wet te voldoen.

U hebt het recht om, via uw onderzoeksarts, alle over u verzamelde informatie te bekijken en, indien van toepassing, om correcties te vragen. Dit geldt niet voor de gecodeerde onderzoeksgegevens.

Om de wetenschappelijke integriteit van het onderzoek te kunnen garanderen, dient echter het geneesmiddel dat u bij dit onderzoek krijgt, onbekend (geblindeerd) te blijven totdat de onderzoeksgegevens zijn geanalyseerd.

Mocht u zich uit het onderzoek terugtrekken, dan mogen de onderzoeksgegevens die al waren verzameld voordat u zich terugtrok, nog wel samen met andere gegevens die als onderdeel van het klinisch onderzoek zijn verzameld, verwerkt worden. U hebt echter het recht om te eisen dat er geen nieuwe informatie wordt verzameld om onderzoeksgegevens te verkrijgen en dat eerder bewaarde monsters waarvan kan worden vastgesteld dat ze van u zijn, worden vernietigd.

Bijlage IV **Procedureschema**

Een gedetailleerd overzicht van het procedureschema kunt u aan uw arts vragen

Onderzoeksprocedures	Screening	Behandelperiode								Einde van de behandeling ^a	Follow-up overleving	
		Cycli van 28 dagen									pro-gressie vrij	alge-heel/to taal
		Cyclus/dagen (bv C1/1 is cyclus 1, dag 1)	-28 tot -1	C1/1	C1/14	C2/1	C2/14	C3/1	C3/14		C4-C12/1	C13 etc./1
		±2 dagen								± 1 wk	± 1 wk	± 1 wk
Toestemmingsformulier	X											
Polibezoek ^a , inclusief bloedcontroles	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Zwangerschaps test	X	X	X	X		X		X	X	X	X	
Hartfilmpje (ECG)	X			X						X		
Urine-analyse	X									X		
Vragenlijsten	X	X		X		X		X	X	X	X	X
Skeletonderzoek ^b	X							X	X		X	
Radiografische ziektebeoordeling	X			X		X		X	X	X	X	
24-uurs urine	X	X		X		X		X	X	X	X	
Beenmergaspiratie/-biopsie	X			X ^c		X ^c		X ^c	X ^c	X ^{c, d}	X ^c	
Bloedmonsters voor biomarkeranalyse	X											
Overleving												X
Toediening van onderzoeksgeneesmiddel												
MLN9708/placebo		Dag 1, 8 en 15 van elke cyclus										
Lenalidomide		Dag 1-21 van elke cyclus (continu)										
Dexamethason		Dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus										

- a Polibezoek: onder andere lengte, gewicht, lichamelijk onderzoek, symptoomgericht lichamelijk onderzoek, lichaamsfunctie
- b Skeletonderzoek door middel van skelet status (röntgen) of CT-scan wordt uitgevoerd bij screening (binnen 8 weken voorafgaand aan randomisatie) en minimaal elke 6 maanden totdat de ziekte verergert.
- c Dient alleen plaats te vinden als wordt vermoed dat bij patiënt sprake is van het verdwijnen van M proteïne uit bloed en urine samenhangend met complete respons. Daarnaast om vermoedelijke progressieve ziekte te onderzoeken (indien van toepassing).
- d Afname van biomarkermonster (bloed) is op dit tijdstip niet verplicht, maar wordt wel aanbevolen.

MLN9708 Schema voor afname farmacokinetische monsters (bloed)

Cyclus 1			Cyclus 2		Cyclus 3/10
Dag 1		Dag 14	Dag 1	Dag 14	Dag 1
1 uur (± 0,25)	4 uur (± 0,75)	Voorafgaand aan dosis ^{a,b}	Voorafgaand aan dosis ^a	Voorafgaand aan dosis ^{a,b}	Voorafgaand aan dosis ^a
X	X	X	X	X	X

- a Bloedafname voor de farmacokinetische bepalingen voorafgaand aan dosis dienen binnen 2 uur vóór dosering plaats te vinden.
- b Op een doseringsdag dient dit te gebeuren voordat onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend. Anders kan

dit op elk moment tijdens het bezoek gebeuren.

Onderzoeksprocedures en -onderzoeken:

In deze paragraaf worden procedures en onderzoeken benoemd die niet standaard zijn voor de behandeling van uw aandoening, maar die nodig zijn voor het klinische onderzoek.

- **Vragenlijsten** (zie procedureschema): U wordt verzocht om vragenlijsten in te vullen over hoe u zich voelt. Uw arts beoordeelt ook uw gezondheidstoestand. Deze informatie zal voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt.
- **Bloed-, urine- en beenmergmonsters** (zie procedureschema):
 - Farmacokinetiek: Deze monsters (3 ml per monster) worden gebruikt om te bepalen hoeveel onderzoeksgeneesmiddel (MLN9708) er in uw bloed aanwezig is.
 - Tijdens de screening wordt extra bloed afgenomen (16 ml) om te bepalen hoe veranderingen in bloedeiwitten de behandelrespons beïnvloeden (biomarkeranalyse).
 - Elke eerste dag van een kuur wordt er bloed afgenomen voor de studie specifieke hematologie, chemie en response bepalingen (totaal 20 ml bij screening en 16 ml daarna).
 - Op dag 14 van de eerste drie kuren, wordt er bloed afgenomen (maximaal 4 ml) voor de hematologie.
 - Tijdens reguliere beenmergpuncties wordt extra beenmerg (4 ml per afname) afgenomen specifiek voor de studie.
 - 24-uurs urinemonsters: De urinemonsters worden gedurende een periode van 24 uur verzameld. De urinemonsters worden gebruikt om te bepalen of uw ziekte op de onderzoeksgeneesmiddelcombinatie reageert.
- **Radiografische ziektebeoordelingen:**
 - Skelet onderzoek (zie procedureschema): Afhankelijk van de standaardprocedure in uw ziekenhuis worden er ofwel extra röntgenfoto's van het skelet gemaakt (skeletstatus, 22mSv per keer) of extra CT-scans (10mSv per keer). Ter vergelijking, de jaarlijkse natuurlijke achtergrondstralingsbelasting in Nederland (hoeveelheid stralen in de lucht e.d.) is 2.4 mSv.
 - Elke twee cycli worden ook extra CT- of MRI-scans gemaakt, als er bij u sprake is van extra-medullaire ziekte (ziekte gelokaliseerd buiten de botten).
- **Hartfilmpje (ECG):** Er zullen tijdens het onderzoek meerdere hartfilmpjes worden gemaakt (zie procedureschema).
- **Patiëntendagboek:** U krijgt een patiëntendagboek mee naar huis om datum, tijd en aantal van ingenomen MLN9708 of placebo (capsules), lenalidomide (capsules) en dexamethason (tabletten) in te noteren. Bij elk bezoek dient u uw doseringsdagboek en alle onderzoeksmedicatie (ongebruikte medicatie en/of lege verpakkingen) mee te brengen. Dit is alleen voor onderzoeksdoeleinden.

Andere procedures die niet speciaal voor dit onderzoek uitgevoerd worden, kunnen toch gedaan worden als uw arts dit noodzakelijk acht.

- **Bijlage V Bijwerkingen**

Zoals in paragraaf 7 Bijwerkingen vermeldt, vindt u hieronder:

- de bij gebruik van MLN9708 gemelde ongemakken en risico's die kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte van de patiënt, MLN9708 of beide;
- de bijwerkingen die vaak zijn gemeld bij gebruik van VELCADE® en die daarom ook een risico kunnen vormen bij gebruik van MLN9708;
- de zeldzame, maar ernstige ongemakken en risico's.

Andere bij onderzoeken met MLN9708 gemelde ongemakken en risico's die kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte van de patiënt, MLN9708, andere medicatie of een combinatie hiervan omvatten:

- verstopping;
 - geen trek in eten hebben;
 - verstoorde elektrolytenbalans (verstoorde bloedchemie);
 - verlies van lichaamsvocht (uitdroging) als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting;
 - verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), wat ervoor kan zorgen dat u zich vermoeid voelt;
 - een verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), wat uw risico op infectie kan verhogen en gepaard kan gaan met koorts;
 - verhoogde concentratie creatinine en nierfalen. De hoeveelheid creatinine (een afvalproduct van uw lichaam) in uw bloed helpt uw arts om te bepalen hoe uw nieren werken. Een hoge concentratie creatinine betekent dat uw nieren het moeilijk hebben; bij patiënten die als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting lichaamsvloeistof hadden verloren (uitdroging) is een hoge concentratie creatinine waargenomen, wat erop wees dat hun nieren niet goed werkten. In sommige ernstige situaties kan een verminderde nierfunctie tijdelijke behandeling nodig maken met een apparaat dat de nierfunctie ondersteunt (dialyse);
 - koorts, hoofdpijn, hoesten, koude rillingen;
 - griepachtige symptomen en andere infecties van de bovenste luchtwegen;
 - kortademigheid;
 - longinfecties waaronder longontsteking of pneumonitis;
 - pijn in de buik of rug;
 - zwellingen of vochtophoping in de armen of benen;
 - algemene pijn in spieren, gewrichten, botten, of armen en benen;
 - duizelig gevoel;
 - gevoelloosheid, tintelingen of pijn in handen en voeten;
 - verlaagde bloeddruk (kan er vaak voor zorgen dat u een licht gevoel in het hoofd krijgt of flauwvalt wanneer u gaat staan).
- Sommige ongemakken en risico's komen minder vaak voor, maar dienen wel te worden vermeld aangezien ze ernstig, levensbedreigend of dodelijk zijn. Op basis van de beperkte ervaring tot nu toe, kunnen we niet zeggen of MLN9708 zulke problemen veroorzaakt. Stevens-Johnsonsyndroom, een ernstige, levensbedreigende of dodelijke aandoening met uitslag, loslatende huid en mondzweren werd gerapporteerd bij de combinatie van MLN9708, lenalidomide en dexamethason. Stevens-Johnsonsyndroom is een aandoening van het immuunsysteem die totaal verschilt van gewone huiduitslag. Daarnaast is er ook een aan de achterzijde van de hersenen liggende omkeerbare hersenafwijking gerapporteerd bij het gebruik van MLN9708. Dit beïnvloedt de hersenen en kan leiden tot hoofdpijnen, verandering in zicht, veranderingen in uw geestelijke gezondheid of epileptische toevallen. Deze problemen zijn meestal omkeerbaar.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van VELCADE® en kunnen daarom ook een risico vormen bij MLN9708:

- reactivering van een herpesvirusinfectie zoals herpes zoster (gordelroos) die soms plaatselijk pijn kan veroorzaken die enige tijd kan aanhouden nadat de huiduitslag is verdwenen; en
- snel afsterven van kankercellen waardoor grote hoeveelheden afvalproducten van deze cellen in het bloed terechtkomen en schade toebrengen aan organen, zoals de nieren (dit wordt 'tumorlyssyndroom' genoemd). Uw arts kan andere vaak voorkomende bijwerkingen van VELCADE® met u bespreken.

De ernstigere, maar zelden voorkomende bijwerkingen van VELCADE® en dus mogelijk ook van MLN9708 omvatten (maar zijn niet beperkt tot) verslechtering van de hartfunctie (hartfalen), aandoeningen die de longfunctie kunnen aantasten en ernstig genoeg kunnen zijn om te resulteren in overlijden, en leverfalen.

Mogelijke risico's van het gebruik van lenalidomide op het ongeboren kind (mannen en vrouwen)

Lenalidomide is gerelateerd aan thalidomide. Thalidomide staat erom bekend ernstige, levensbedreigende geboorte afwijkingen bij de mens te veroorzaken. Wanneer lenalidomide is ingenomen tijdens de zwangerschap, kan dit leiden tot geboorte afwijkingen of het overlijden van een ongeboren kind. Vrouwen mogen niet zwanger worden gedurende de periode dat zij lenalidomide innemen. Patiënten met multipele myeloom, die lenalidomide en dexamethason krijgen, hebben een grotere kans op het krijgen van bloedpropjes. Het is daarom aan te raden dat patiënten niet met de anticonceptiepil of hormoon-therapie starten voordat ze dit met de arts hebben besproken en voordat de risico's en voordelen zijn overwogen.

Patiënten mogen geen bloed doneren gedurende de behandeling of 28 dagen na het beëindigen van lenalidomide.

Let er alstublieft op, dat lenalidomide alleen aan u is voorgeschreven. U mag dit niet delen met anderen, zelfs niet wanneer de ander vergelijkbare symptomen heeft als u. U moet het medicijn buiten bereik van kinderen bewaren en het nooit aan vrouwen geven die zwanger zijn of zwanger kunnen worden.

- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden

U mag geen lenalidomide innemen als u zwanger bent, borstvoeding geeft of zwanger kan worden wanneer u geen gebruik maakt van 2 betrouwbare anticonceptie middelen. Hiermee wordt bedoeld: 1 zeer effectief middel plus een extra anticonceptie-middel tegelijkertijd. Deze vorm van anticonceptie moet gedurende de volgende periodes gerelateerd aan het onderzoek worden gebruikt: 1) minimaal 28 dagen voor de start van de lenalidomide behandeling; 2) gedurende de lenalidomide inname (inclusief de periode waarin u tijdelijk stopt met lenalidomide) en 3) tot tenminste 30 dagen nadat de lenalidomide behandeling is gestopt. Deze methode moet worden gebruikt tenzij u geen seksueel contact met mannen zult hebben. Als een hormonale methode (de pil, injectie, pleister of implant) of spiraaltje medisch niet mogelijk is voor een patiënt, mag een andere zeer effectieve methode of een dubbele-barrière methode tegelijkertijd worden gebruikt.

Een zwangerschapstest zal door de arts worden afgenomen 10 – 14 dagen en binnen 24 uur voorafgaand aan de start van de lenalidomide behandeling. Dit geldt ook voor vrouwen die geen bloeding (menstruatie) hebben gehad door de behandeling van hun ziekte of die de afgelopen 24 maanden slechts 1 bloeding hebben gehad. Als vrouwen een regelmatige of afwezige menstruatiecyclus hebben, zullen zwangerschapstesten gedurende de eerste 28 dagen elke week worden gedaan. Daarna wordt de test elke 28 dagen gedaan zolang zij lenalidomide krijgen, wanneer de lenalidomide behandeling wordt gestopt en nog 1 maal 28 dagen nadat de lenalidomide is gestopt. Als vrouwen een onregelmatige menstruatiecyclus hebben, zullen zwangerschapstesten gedurende de eerste 28 dagen elke week worden gedaan. Daarna wordt de test elke 14 dagen gedaan zolang zij lenalidomide krijgen, wanneer de lenalidomide behandeling wordt gestopt en nog een keer 14 en 28 dagen nadat de lenalidomide is gestopt.

Stop alstublieft direct met de inname van lenalidomide en informeer uw arts als u zwanger wordt terwijl u nog medicatie inneemt, als u een bloeding (menstruatiecyclus) overslaat of als u een ongebruikelijke bloeding heeft. Dit geldt ook als u stopt met het gebruik van 2 betrouwbare vormen van anticonceptie of als u denkt – om welke reden dan ook – dat u mogelijk zwanger bent. Overlegt u alstublieft eerst met uw arts, voordat u uw methode van anticonceptie verandert.

Deelnemende patiënten die zwanger worden, zullen tijdens de zwangerschap worden gevolgd tot 30 dagen na de bevalling (vroegtijdige bevalling, abortus, volledig voldragen zwangerschap of niet meer zwanger).

- Voor mannen

Mannen moeten nooit onbeschermd seks hebben met een vrouw die zwanger kan worden. Omdat lenalidomide aanwezig is in het zaad/sperma, mogen mannen geen seks hebben met zwangere vrouwen of met vrouwen die zwanger kunnen worden, zonder gebruik van een condoom tijdens elk seksueel contact. Mannen moeten dit doen zolang zij lenalidomide gebruiken inclusief de periode waarin tijdelijk met lenalidomide wordt gestopt en tot tenminste 4 maanden nadat de behandeling met lenalidomide is gestopt. Dit geldt ook als u een succesvolle vasectomie (sterilisatie) heeft gehad. Informeert u alstublieft uw arts als u onbeschermd seks heeft gehad met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden of als u denkt – om welke reden dan ook – dat uw partner mogelijk zwanger is. Vrouwelijke partners van mannen die worden behandeld met lenalidomide zouden moeten worden geadviseerd contact op te nemen met hun eigen arts, zodra zij zwanger zijn.

Let er alstublieft op, dat u geen sperma of zaad mag doneren, zolang u met lenalidomide wordt behandeld en gedurende tenminste 4 maanden nadat u met lenalidomide bent gestopt.

Bijlage VI Toestemmingsformulier voor de proefpersoon

Titel: Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter-onderzoek waarbij oraal MLN9708 plus lenalidomide en dexamethason wordt vergeleken met placebo plus lenalidomide en dexamethason bij volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom

- Ik heb de informatie voor proefpersonen gelezen. Ik heb aanvullende vragen kunnen stellen. Deze vragen zijn voldoende beantwoord. Ik heb genoeg tijd gehad om te beslissen of ik wil meedoen.
- Ik ben op de hoogte van de risico's van het gebruik van lenalidomide op het ongeboren kind.
- Ik weet dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.
- Ik vind het goed dat mijn huisarts ervan op de hoogte wordt gebracht dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen mijn medisch dossier en onderzoeksgegevens kunnen bekijken. Deze mensen zijn omschreven in de algemene brochure.
- Ik vind het goed dat de gegevens gebruikt worden voor de doelen die in dit informatieformulier staan.
- Ik vind het goed dat mijn gegevens nog minimaal 15 jaar na afloop van het onderzoek worden bewaard.
- Ik vind het goed dat mijn lichaamsmaterialen na afloop van het onderzoek gedurende maximaal 15 jaar worden opgeslagen om mogelijk bij toekomstige onderzoeken te worden gebruikt.

Naam van patiënt: _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Ik verklaar hierbij dat ik de bovengenoemde patiënt volledig heb geïnformeerd over het betreffende onderzoek. Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte. De patiënt heeft een kopie van het getekende informatie- en toestemmingsformulier gekregen.

Naam onderzoeker _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __