

## **Carthadex studie**

---

Patiënteninformatie behorende bij de studie: Carthadex studie

### **Carfilzomib in combinatie met Thalidomide en Dexamethason voor inductie- en onderhoudstherapie bij de eerste presentatie van Multipel Myeloom De Carthadex studie**

*Officiële titel: Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation  
The Carthadex trial*

Geachte heer, mevrouw,

Uw behandelend arts heeft u gevraagd deel te nemen aan een onderzoek genaamd de Carthadex studie. Hierbij ontvangt u schriftelijke informatie over het onderzoek. U kunt die rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die aan het eind van deze informatie genoemd staan.

#### **Uw medische situatie en de bestaande mogelijkheden tot behandeling**

Bij u is de diagnose multipel myeloom (ziekte van Kahler) gesteld en u bent gevraagd deel te nemen aan een studie waarin de werkzaamheid van een nieuw medicijn, *Carfilzomib* in combinatie met Thalidomide en Dexamethason onderzocht wordt. Dit onderzoek wordt namens het Erasmus MC uitgevoerd in een aantal Nederlandse ziekenhuizen. In totaal zullen ongeveer 145 patiënten aan de studie deelnemen. De eerste 110 patiënten zijn reeds behandeld in dit onderzoek.

#### Wat is multipel myeloom

De aandoening wordt veroorzaakt door een woekering van abnormale cellen (plasmacellen) in het beenmerg. Bekende ziektesymptomen zijn botpijn, spontane botbreuken en korter worden door botaantasting, moeheid door bloedarmoede en verhoogde gevoeligheid voor infecties door een gestoorde afweer. Deze symptomen zijn lang niet altijd bij iedereen aanwezig en soms zelfs wordt de ziekte bij toeval ontdekt bij iemand die vrijwel geen klachten heeft.

#### De standaard behandeling van multipel myeloom

De behandeling van het multipel myeloom is gebaseerd op chemotherapie, welke in de standaard behandeling in verschillende fasen wordt opgedeeld, te weten:

##### **Fase A Inductie chemotherapie:**

Deze bestaat uit 3 of 4 kuren met Thalidomide en Dexamethason (TD) + soms een derde middel. Thalidomide slikt u dagelijks tijdens de kuur.

Dexamethason is een hormoon, dat eenmaal per week in tabletvorm wordt gegeven.

Meestal wordt ook nog een derde middel gegeven, bijvoorbeeld Doxorubicine of Bortezomib, dat via een kortlopend infuus worden toegediend op de dagbehandeling.

De kuur wordt 1 x per maand gegeven.

##### **Fase B Cyclofosfamide + G-CSF (Filgrastim) gevolgd door stamcelverzameling:**

Dit is een kuur van 1 dag op de afdeling gevolgd door enkele dagen G-CSF onderhuidse injecties gevolgd door verzameling van stamcellen voor een latere stamceltransplantatie.

##### **Fase C Intensieve kuur:**

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

##### **Fase D Onderhoudsbehandeling:**

Deze kan bestaan uit Thalidomide of andere middelen.

## **Carthadex studie**

---

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 vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Daarom wordt voortdurend getracht door middel van nieuwe medicijnen een beter resultaat van de behandeling te verkrijgen.

### **Doel en achtergrond van het onderzoek**

Uw deelname wordt gevraagd voor een fase II studie. Het doel van een dergelijke studie is om te onderzoeken of een nieuwe behandelingsvorm werkzaam en veilig is. In recente studies is gebleken dat er mogelijk een gunstig resultaat te bereiken is met Carfilzomib bij uitgebreid voorbehandelde patiënten met het multipel myeloom. Carfilzomib is een nieuw medicijn. Het heeft een werkingsmechanisme, dat berust op remming van een eiwit dat myeloomcellen aanzet tot celdeling.

Of Carfilzomib bij nog niet eerder behandelde patiënten effectief is, is nog niet eerder onderzocht. Doel van dit onderzoek is om te kijken of Carfilzomib toegevoegd als derde middel in combinatie met Thalidomide en Dexamethason werkzaam is. Daarnaast wordt er gekeken naar het effect van 8 in plaats van 4 inductie chemotherapie kuren. Indien u meedoet aan deze studie zal u geen Bortezomib krijgen dat bewezen effectief is.

### **Opzet van het onderzoek**

#### Onderzoek voorafgaand aan de behandeling

Het onderzoek is erop gericht om na te gaan in welk stadium uw ziekte zich bevindt, in hoeverre er geen belemmeringen bij u aanwezig zijn de behandeling uit te voeren en om na te gaan of uw ziekte extra ongunstige kenmerken heeft. Naast routine bloed en urine onderzoek zullen er röntgenfoto's van uw skelet en een echo van het hart gemaakt worden, en zal uw beenmerg onderzocht worden.

### **Behandeling in deze studie**

De behandeling is hetzelfde opgebouwd als de standaardbehandeling zoals eerder omschreven. Echter in fase A 'inductie therapie' en fase D 'onderhoudsbehandeling' wordt in plaats van de combinatie TD (Thalidomide, Dexamethason + een derde middel), dit keer Thalidomide, Dexamethason en Carfilzomib (thal/dex/car) gegeven. Daarnaast zal de inductie chemotherapie bestaan uit 8 inductie kuren (Fase A) in plaats van de standaard 4 inductie kuren.

De behandeling in de studie zal dan als volgt zijn:

#### **Fase A Inductie chemotherapie:**

Deze bestaat uit 8kuren. Een kuur bestaat uit 28 dagen. Op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 zal de Carfilzomib op de dagbehandeling worden toegediend via een infuus. Op dag 1 en 2 van kuur 1 krijgt u 20 mg/m<sup>2</sup> Carfilzomib, de andere dagen zult u 56 mg/m<sup>2</sup> Carfilzomib krijgen.

De toedieningsduur bedraagt 10 minuten, de totale behandelingsduur ongeveer 20 minuten.

De eerste 7 keer dat u Carfilzomib krijgt, moet u minimaal een uur op de dagbehandeling blijven ter controle. Daarnaast slikt u thuis dagelijks 200 mg Thalidomide en op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 Dexamethason.

In voorgaande studies met Carfilzomib is bij een aantal patiënten het tumorlyssyndroom (TLS) opgetreden. Dit kan optreden als uw kwaadaardige cellen te snel afsterven. Wanneer de cellen afsterven, kan er een grote hoeveelheid kalium, urinezuur, elektrolyten en andere stoffen in uw bloedbaan terecht komen. Hierdoor kan de concentratie van deze stoffen in uw bloed stijgen, waardoor nierfunctiestoornissen kunnen ontstaan. Om dit te voorkomen is het belangrijk dat u veel vocht binnen krijgt, dit kan door goed te drinken en eventueel via een infuus. In sommige gevallen zal de arts preventief medicatie geven.

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

Vier weken tot zes weken na de achtste car/thal/dex kuur zult u behandeld gaan worden met een Cyclofosfamide kuur, gericht op het verzamelen van stamcellen. Cyclofosfamide wordt op de eerste dag van de kuur toegediend door middel van een infuus, dit gebeurt meestal op de dagbehandeling. 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 "geogst" (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. De verpleging zal u hiertoe instructies geven. G-CSF geeft weinig bijwerkingen. Soms treedt er spierpijn of botpijn (b.v. lage rugpijn) op die geheel verdwijnt na het staken van het gebruik van het medicament. Op het moment dat er stamcellen in het bloed verschijnen, meestal rond de 10<sup>e</sup> dag na het begin van G-CSF toediening, zullen deze uit het bloed worden verzameld. Het juiste moment van de stamcel verzameling wordt door bloedonderzoek (meting van stamcellen) vastgesteld.

De bloedcellen worden middels 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 wordt het bloed gecentrifugeerd. De witte bloedcellen met de stamcellen worden uit het bloed gehaald en opgevangen, de rest van het bloed krijgt u weer terug. U ligt gedurende 3 tot 4 uur aan de machine. Om voldoende stamcellen uit het bloed te oogsten voor de transplantaties moet de stamcel ferese soms de volgende dag herhaald worden. De geogste bloedstamcellen worden ingevroren totdat ze worden toegediend.

Over de specifieke procedures van stamcelmobilisatie, afname en transplantatie ontvangt u apart meer gedetailleerde informatie van uw behandelend arts en de verpleegkundige.

### **Fase C** *Intensieve behandeling met autologe stamceltransplantatie:*

Voorafgaand aan de opname worden enkele onderzoeken verricht: bloedonderzoek, eventueel een meting van uw hartfunctie, röntgenfoto's en kweken met de bedoeling infectiebronnen op te sporen en eventueel te behandelen. Enkele weken na de stamcelverzameling wordt u opgenomen op de verpleegafdeling voor behandeling met de zgn. *Hoge Dosis Melfalan*. Het doel is om met deze hoge dosis chemotherapie zoveel mogelijk (resterende) kwaadaardige plasma cellen uit te schakelen. Omdat door de intensieve behandeling de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg wordt geremd kunt u als gevolg daarvan 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 en ingevroren.

U ontvangt 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 gedurende 2 tot 3 uur op twee opeenvolgende dagen met een infuus via deze catheter toegediend. Enkele dagen na het Melfalan-infuus ontvangt u uw eigen ontdooide 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 zondig met antibiotica worden behandeld. Andere bijwerkingen die kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en slijmvlies beschadigingen. Deze bijwerkingen zullen zo goed mogelijk met medicijnen worden bestreden. Het is vrijwel zeker dat u tijdelijk volledig kaal wordt. De totale opname zal drie tot vijf weken duren.

## **Carthadex studie**

---

### **Fase D Onderhoudsbehandeling:**

De onderhoudsbehandeling zal opnieuw bestaan uit een combinatie van Carfilzomib, Thalidomide en Dexamethason, echter in een andere dosering:

Een kuur bestaat uit 28 dagen. Op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 zal Carfilzomib **56 mg/m<sup>2</sup>** op de dagbehandeling worden toegediend. De toedieningsduur bedraagt 10 minuten, de totale behandelingsduur 20 minuten.

Daarnaast slikt u thuis dagelijks **50 mg** Thalidomide en op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 Dexamethason.

De onderhoudsbehandeling met Carfilzomib, Thalidomide en Dexamethason duurt 4 maanden en kan eerder gestopt worden indien de ziekte eventueel weer terugkomt of als er ernstige bijwerkingen optreden. Uw behandelend arts zal dan met u overleggen over uw verdere behandeling.

### **Bijwerkingen**

Niet alle mogelijke bijwerkingen zijn hierbij vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid bij elke patiënt zullen optreden. Bij het optreden van onbegrepen klachten of verschijnselen vragen wij u dit aan uw behandelend arts te melden. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

### **Carfilzomib = experimentele medicatie**

De meest bekende bijwerkingen van Carfilzomib zijn koorts, hoofdpijn, hoesten, benauwdheid, misselijkheid en braken, diarree, obstipatie (verstopping van de darmen), bovenste luchtweginfecties, milde nierfunctiestoornissen, vasthouden van vocht in armen of benen, rugpijn, verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), waardoor de kans op infectie kan toenemen en verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor de kans op bloedingen en blauwe plekken kan toenemen. Een uitgebreider overzicht van mogelijke bijwerkingen van Carfilzomib vindt u in de bijlage.

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

### **Thalidomide = standaard medicatie**

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 de dosering Thalidomide 200 mg tijdens de inductietherapie en 50 mg als onderhoudsbehandeling. Als u ernstige bijwerkingen van de Thalidomide ondervindt zal de dosering verlaagd worden, eventueel na een korte periode van onderbreking, of mogelijk zal zelfs Thalidomide blijvend gestopt worden.

### **Dexamethason = standaard medicatie**

De meest bekende bijwerkingen van Dexamethason zijn toename in eetlust, brandend maagzuur, geprikkeldheid, slapeloosheid, spierzwakte, vasthouden van vocht met als gevolg zwelling van de enkels en voeten, langzame wondgenezing, toename van het bloedsuikergehalte, hoofdpijn, duizeligheid en stemmingsveranderingen. Als u ernstige bijwerkingen van de Dexamethason ondervindt zal de dosering verlaagd worden, eventueel na een korte periode van onderbreking.

### **Risico 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 Nederland in het Risico Management Programma vastgelegd voor alle patiënten die met Thalidomide 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

## **Carthadex studie**

---

tekenen. Als u of uw partner tijdens deelname aan dit onderzoek zwanger wordt, moet u dat onmiddellijk aan de arts doorgeven. Thalidomide is ook bekend onder de naam Softenon.

### **Opslag van lichaamsmateriaal**

Lichaamsmaterialen die tijdens deze studie worden verzameld, worden tot de persoon herleidbaar opgeslagen. Na afloop van de studie worden de opgeslagen lichaamsmaterialen, indien u daarvoor toestemming geeft, gedurende maximaal 15 jaar bewaard. Het opgeslagen lichaamsmateriaal kan dan eventueel in de toekomst worden gebruikt voor verder onderzoek. Als een dergelijk onderzoek van start gaat, wordt het bloed en/of beenmerg gecodeerd, dat wil zeggen van alle persoonlijke gegevens ontdaan, en naar het onderzoekende laboratorium gestuurd. Onderzoekers in dit laboratorium hebben dus geen toegang tot uw gegevens. Wij vragen u uw toestemming te verlenen om eventueel overblijvend restmateriaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek. Indien u geen toestemming geeft wordt het materiaal vernietigd.

### **Evaluatie van de behandeling**

Na de behandeling zult u regelmatig (elke 2 maanden) gecontroleerd worden op de polikliniek. Naast routinematige bloed- en urine onderzoeken zal bij het verdwijnen of terug komen van uw ziekte aanvullend onderzoek gedaan worden. Dit kan onder andere bestaan uit een beenmergpunctie en röntgenonderzoek van het skelet.

### **Voor- en nadelen van deelname aan het onderzoek**

We weten niet of u voordeel heeft bij deelname aan deze studie.

De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met multipel myeloom.

De behandeling in dit deel van de studie (35 patiënten) zal bestaan uit 8 inductie kuren (Fase A) in plaats van de standaard 4 inductie kuren. Hierdoor is de tijdsduur van de behandeling bijna 4 maanden langer dan de standaardbehandeling.

Er zijn extra onderzoeken verbonden aan de intensieve behandeling met Carfilzomib, Thalidomide en Dexamethason. Er zal er regelmatig controle van uw bloedwaarden plaats vinden. Daarnaast dient u de eerste 7 keer dat u Carfilzomib krijgt minimaal een uur op de dagbehandeling blijven ter controle. Voorafgaand aan de studie, bij evaluatie van de behandeling en als de ziekte weer terugkomt zal er extra bloed en beenmerg worden afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek. Hiervoor wordt u niet extra geprikt. Het afnemen van (extra) beenmerg wordt wel als vervelend/ pijnlijk ervaren. 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 en tijdens het verloop van de behandeling.

### **Wat gebeurt er als u niet wilt meedoen**

Als u besluit niet deel te nemen aan deze studie zult u de gebruikelijke behandeling en zorg ontvangen. Deze behandeling bestaat mogelijk uit de standaard behandeling zoals eerder in deze informatie beschreven. Eventuele alternatieve mogelijkheden kunt u bespreken met uw behandelend arts.

### **Kosten en vergoedingen**

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.

## **Carthadex studie**

---

De afdeling Hematologie wordt betaald voor uw deelname aan het onderzoek. Onze onderzoekers profiteren echter niet persoonlijk van uw deelname aan dit onderzoek. Een dergelijke vergoeding wordt gebruikt voor de uitvoering van de studie en voor de ondersteuning van het wetenschappelijk onderzoeksprogramma.

### **Vertrouwelijkheid**

Tot uw persoon herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw toestemming door daartoe bevoegde personen worden ingezien. Deze personen zijn medewerkers van het onderzoeksteam, medewerkers van het Erasmus MC, medewerkers van de producent van Carfilzomib (Onyx Therapeutics, Inc), medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of bevoegde inspecteurs van een buitenlandse overheid, en leden van de Medisch Ethische Toetsings Commissie. Inzage kan nodig zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van het onderzoek na te gaan. Onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming Persoonsgegevens en het privacyreglement van het Academisch Medisch Centrum.

Persoonsgegevens die tijdens deze studie worden verzameld, zullen worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer zal gebruikt worden voor studiedocumentatie, in rapporten of publicaties over dit onderzoek. Slechts degene, die de sleutel van de code heeft (de behandelend arts) weet wie de persoon achter het codenummer is. De gegevens worden gedurende 15 jaar bewaard.

Uw huisarts zal schriftelijk worden ingelicht over uw deelname aan het onderzoek. Dit is in het belang van uw eigen veiligheid. U dient daarvoor wel toestemming te geven.

### **Goedkeuring**

Voor dit onderzoek is goedkeuring verkregen van de Raad van Bestuur/Directie van het ziekenhuis na een positief oordeel van de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC. De voor dit onderzoek geldende internationale richtlijnen zullen nauwkeurig in acht worden genomen.

### **Opslag van lichaamsmateriaal**

Lichaamsmaterialen die tijdens deze studie worden verzameld, worden tot de persoon herleidbaar opgeslagen. Na afloop van de studie worden de opgeslagen lichaamsmaterialen, indien u daarvoor toestemming geeft, gedurende maximaal 15 jaar bewaard. Het opgeslagen lichaamsmateriaal kan dan eventueel in de toekomst worden gebruikt voor verder onderzoek.

Als een dergelijk onderzoek van start gaat, wordt het bloed en/of beenmerg gecodeerd, dat wil zeggen van alle persoonlijke gegevens ontdaan, en naar het onderzoekende laboratorium gestuurd. Onderzoekers in dit laboratorium hebben dus geen toegang tot uw gegevens. Wij vragen u ook uw toestemming te verlenen om eventueel overblijvend restmateriaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek. Indien u geen toestemming geeft wordt het materiaal vernietigd.

### **Verzekering**

Voor eventuele schade die het gevolg is van het onderzoek is in overeenstemming met de wettelijke vereisten een verzekering afgesloten.

Indien u meent schade te hebben opgelopen dan kunt u hierover contact opnemen met uw arts of met het bureau medische zaken van het ziekenhuis.

Voor meer informatie over de verzekering verwijzen wij u naar de bijlage.

## **Carthadex studie**

---

### **Vrijwillige deelname**

Deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Als u niet wilt deelnemen, hoeft u daarvoor geen reden te geven. Als u besluit niet mee te doen, zal dat geen enkele verandering brengen in uw verdere behandeling of begeleiding. Ook indien u nu toestemming geeft, kunt u die te allen tijde zonder opgave van redenen weer intrekken. Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Het zou kunnen gebeuren, dat uw lichamelijke reacties of nieuw ontdekte feiten ons tot veranderingen dwingen. Die zullen direct met u besproken worden, zodat u de gelegenheid krijgt te overwegen al of niet met het onderzoek door te gaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar zijn, zal de onderzoeker uw deelname aan het wetenschappelijk onderzoek beëindigen.

### **Nadere Informatie**

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, 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.

### **Toestemming**

Wanneer u besluit deel te nemen aan dit onderzoek, verzoeken wij u bijgaand toestemmingsformulier samen met de onderzoeker te tekenen.

### **Bijlagen:**

- Informatie over de verzekering
- Bijwerkingen Carfilzomib
- Toestemmingsverklaring in tweevoud

## **Carthadex studie**

---

### **Informatie over de verzekering**

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld. In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar. De verzekeraar van het onderzoek is:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: HDI-Gerling Verzekeringen NV  
Adres: Postbus 925, 3000 AX Rotterdam  
Telefoonnummer: 010- 403 6100

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen 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 niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of 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 het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.



## **Carthadex studie**

---

### **Bijwerkingen Carfilzomib**

Bijwerkingen die voorkwamen bij meer dan 20% van de volwassen patiënten die behandeld zijn met Carfilzomib:

- vermoeidheid
- koorts
- hoofdpijn
- hoesten
- benauwdheid
- misselijkheid en braken
- diarree
- obstipatie (verstopping van de darmen)
- verlaagd aantal rode bloedcellen, waardoor u sneller vermoeid kan zijn
- verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor de kans op bloedingen of blauwe plekken kan toenemen
- verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), waardoor de kans op infectie kan toenemen
- bovenste luchtweginfecties
- milde nierfunctiestoornissen
- vasthouden van vocht in armen of benen
- rugpijn

Bijwerkingen die voorkwamen bij ongeveer 5%-20% van de volwassen patiënten die behandeld zijn met Carfilzomib:

- griepachtige verschijnselen zoals koorts, rillingen
- verminderde eetlust
- slapeloosheid
- angst
- duizeligheid
- verwardheid of verandering in geestestoestand
- wazig of dubbelzien
- tintelingen, prikkelingen en doofheid in vingertoppen en tenen (polyneuropathie).
- veranderingen in chemie en elektrolyten bloedwaarden
- jeuk en/of huiduitslag of droge huid
- pijn, branderigheid of irritatie van de infusieplaats
- pijn
- bot of gewrichtspijn
- spierpijn of spierzwakte
- algehele zwakte, gebrek aan energie of kracht
- buikpijn, ongemak, of zwelling
- maagklachten (indigestie)
- ontsteking van de lever
- veranderingen in de bloeddruk
- longontsteking of andere lagere luchtweginfecties
- urineweginfectie
- neusbloedingen
- uitdroging (dehydratie)
- keelpijn, ontsteking van de neus en keel, loopneus of verstopte neus

Bijwerkingen die voorkwamen bij minder dan 5% van de volwassen patiënten die behandeld zijn met Carfilzomib:

## **Carthadex studie**

---

- infusie reacties (die kunnen optreden tijdens of kort na carfilzomib infusie), zoals blozen of warm gevoel, koorts, rillingen, misselijkheid, braken, zwakte, kortademigheid, zwelling van het gezicht, pijn in de spieren of gewrichten, beklemmend gevoel of pijn op de borst, en lage bloeddruk
- allergische reactie zoals uitslag over het gehele lichaam, netelroos en ademhalingsproblemen
- ontsteking van de pancreas
- nierfunctiestoornis die kan leiden tot dialyse.
- vermindering van leverfunctie en lever falen
- vermindering van hartfunctie zoals pijn op de borst, abnormaal hartritme, hartaanval en hartfalen
- verhoging van de bloeddruk in de slagadren van de longen
- bloedstolsels in het been of de longen (trombose)
- infecties in het bloed
- tumorlyssyndroom (TLS), dit kan optreden als uw kwaadaardige cellen te snel afsterven. Er kan een grote hoeveelheid kalium, urinezuur, elektrolyten en andere stoffen in uw bloedbaan terecht komen. Hierdoor kan de concentratie van deze stoffen in uw bloed stijgen, waardoor nierfunctiestoornissen kunnen ontstaan. In ernstige gevallen kan de nierfunctie zo slecht worden dat dialyse nodig is.
- Myelodysplastisch syndroom (MDS)/ Acute Myeloïde Leukemie (AML). Myelodysplastisch syndroom verwijst naar een stoornis, die zich ontwikkelt wanneer de cellen in het beenmerg (het zachte binnenste van de botten, waar nieuwe bloedcellen worden gemaakt) niet correct werken en problemen hebben met het maken van nieuwe bloedcellen. Een persoon met MDS vertoont mogelijk geen symptomen of zou mogelijk moeheid, infectie, het eenvoudig ontstaan van blauwe plekken of bloedingen vertonen. MDS kan zich ontwikkelen tot kanker van de beenmergcellen genaamd acute myeloïde leukemie (AML).
- Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES) is een zeldzame aandoening die zwelling van de hersenen veroorzaakt en beïnvloedt hoe zij functioneren. Klachten kunnen bestaan uit het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, verlies of verminderd bewustzijn en veranderingen in het gezichtsvermogen. Indien snel onderkent en behandeld, kan PRES worden teruggedraaid.

U dient onmiddellijk medische hulp in te schakelen als u een of meer van de volgende verschijnselen krijgt: ernstige kortademigheid, pijn op de borst, koorts, koude rillingen, beven, rillen van de koorts, braken, spierzwakte of -krampen, toevallen, verwardheid, flauwvallen, wazig zicht of blindheid, en/of aanzienlijk minder plassen.

**TOESTEMMINGSVERKLARING**

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

**Carfilzomib in combinatie met Thalidomide en Dexamethason voor inductie- en onderhoudstherapie bij de eerste presentatie van Multipel Myeloom  
De Carthadex studie**

Ik bevestig, dat ik het informatieformulier voor de proefpersoon heb gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik heb de gelegenheid gehad om aanvullende vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb voldoende tijd gehad om over deelname na te denken.

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 geef toestemming om mijn huisarts op de hoogte te brengen van mijn deelname aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming dat medewerkers van het onderzoeksteam, medewerkers van de producent van Carfilzomib (Onyx), bevoegde personen van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, bevoegde inspecteurs van buitenlandse overheid of leden van de medisch-ethische toetsingscommissie inzage kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens.

Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doeleinden zoals beschreven in de informatiebrief.

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

Ik geef **wel / geen\*** toestemming om lichaamsmateriaal (bloed en beenmerg) gedurende maximaal 15 jaar te bewaren om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor onderzoek met een zelfde onderzoeksdoel.

Ik geef toestemming voor deelname aan bovengenoemd onderzoek.

\* **Doorhalen wat niet van toepassing is**

Naam proefpersoon :

Handtekening : Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

Ik heb de aard van het medisch-wetenschappelijk onderzoek zorgvuldig uitgelegd aan de patiënt. Ik verklaar hierbij dat naar mijn beste weten de persoon die dit toestemmingsformulier ondertekent, goed begrijpt wat de risico's en voordelen van deelname aan dit onderzoek inhouden.

Naam onderzoeker :

Handtekening : Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_