
PROEFPERSONENINFORMATIE VOOR DEELNAME AAN MEDISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Titel van het onderzoek: Een fase 2, open-label, klinisch onderzoek in meerdere centra naar de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetische en farmacodynamische profielen van CGT9486 als enkelvoudig middel bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose

Korte titel: Een fase 2, open-label, klinisch onderzoek in meerdere centra van CGT9486 bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose

Protocolnr.: CGT9486-20-201

Opdrachtgever: Cogent Biosciences, Inc.

INLEIDING

Geachte heer/mevrouw,

Met deze brief willen we u vragen om mee te doen aan een medisch onderzoek.

Meedoen is vrijwillig. U krijgt deze brief omdat u gediagnosticeerd bent met een vorm van gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

In deze informatiebrief leest u over het medisch onderzoek, wat het voor u betekent en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie lezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, vul dan het formulier in bijlage D in.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel uw vragen aan de onderzoeker die u deze informatie gaf.
- Praat met uw partner, familieleden of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijke deskundige. Voor contactgegevens zie bijlage A.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. ALGEMENE INFORMATIE

Cogent Biosciences, Inc. heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we Cogent Biosciences, Inc. steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit kunnen artsen zijn, voeren het onderzoek uit in verschillende ziekenhuizen. Cogent Biosciences, Inc. betaalt dit onderzoek.

Voor dit onderzoek zijn ongeveer 120 proefpersonen uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting ongeveer 5 proefpersonen meedoen.

De medisch-ethische toetsingscommissie stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO) heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. WAT IS HET DOEL VAN DIT ONDERZOEK?

In dit onderzoek kijken we naar hoe veilig het nieuwe onderzoeksmiddel bezuclastinib (CGT9486) is. En hoe goed het werkt. We testen bezuclastinib in verschillende sterktes bij patiënten met gevorderd systemische mastocytose (AdvSM). In dit toestemmingsformulier noemen we bezuclastinib steeds het ‘onderzoeksmiddel’.

3. WAT IS DE ACHTERGROND VAN HET ONDERZOEK?

Gevorderde systemische mastocytose (AdvSM) is een groep zeldzame ziektes waarbij het lichaam te veel mestcellen aanmaakt. Mestcellen zijn een type witte bloedcellen die gewoonlijk helpen bij het bestrijden van infecties. Mestcellen veroorzaken ook veel van de symptomen van een allergische reactie. Als het lichaam te veel mestcellen produceert, kunnen de cellen zich ophopen in één of meer van uw organen en orgaanschade veroorzaken. Voorbeelden van organen die getroffen kunnen worden, zijn het spijsverteringsstelsel, de milt, lever, longen, lymfeklieren en het beenmerg. U heeft wellicht ook symptomen doordat u te veel mestcellen heeft; deze symptomen lijken op de symptomen van een allergische reactie. Voorbeelden van deze symptomen zijn huiduitslag, diarree, overgeven, buikpijn, vermoeidheid en hoofdpijn.

Er zijn drie vormen van AdvSM: gevorderde systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose met een geassocieerd hematologisch neoplasma (SM-AHN) en mestcelleukemie (MCL). De meeste gevallen van AdvSM worden veroorzaakt door een verandering in een gen genaamd KIT. Alle cellen in ons lichaam bevatten genen. De genen bepalen hoe de cellen werken en zich ontwikkelen. Wanneer er variaties zijn in deze genen, functioneren ze niet zoals zou moeten, en dit kan resulteren in ziekten zoals AdvSM. Het onderzoeksmiddel is ontworpen om specifiek tegen deze verandering in het KIT-gen te werken.

Dit onderzoek is al gestart in andere landen dan Nederland. Tot nu toe hebben 21 patiënten minstens een dosis onderzoeksmiddel gekregen. Ongewenste voorvallen die tot nu toe zijn gemeld, zijn vergelijkbaar met de voorvallen vermeld in paragraaf 6 van deze informatiebrief.

4. HOE VERLOOPT HET ONDERZOEK?

Hoelang duurt het onderzoek?

De duur van het onderzoek is ongeveer zeven (7) jaar; de duur van het onderzoek kan echter anders zijn voor elke onderzoeksdeelnemer. Dit onderzoek heeft 2 delen. U kunt deelnemen in deel 1 of deel 2, maar niet in allebei. Deel 2 is verdeeld in fase 1 en fase 2, die hieronder worden besproken. Aan welk deel van het onderzoek u deelneemt, is afhankelijk van welk deel van het onderzoek nieuwe deelnemers opneemt wanneer u aan het onderzoek gaat meedoen. Uw onderzoeksarts of onderzoekspersoneel zal u laten weten welk deel van het onderzoek opengesteld is. Bovendien worden er in het onderzoek twee gelijkwaardige formuleringen (bereidingen) van het onderzoeksmiddel gebruikt.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

Het onderzoek bevat een keuringsperiode van maximaal 42 dagen om te bepalen of u in aanmerking komt voor het onderzoek. We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. Daarom doet de onderzoeker een aantal onderzoeken:

- Lichamelijk onderzoek en vitale functies. De onderzoeksarts kan naar uw hart en longen luisteren en uw bloeddruk, lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartslag, gewicht en lengte meten.
- Bloedonderzoek. De onderzoeksarts of het onderzoeksteam neemt ongeveer 44 ml bloed bij u af om de volgende testen uit te voeren:
 - o Routine laboratoriumtesten om uw bloedbeeld (aantallen van ieder type bloedcel) en chemie (elementen en mineralen in uw bloed, naast elementen die laten zien hoe uw nieren en uw lever functioneren) te meten.
 - o Routine laboratoriumtesten om het vermogen van uw bloed om te stollen te meten, en hoelang het duurt voordat het gaat stollen; dit wordt een stollingstest genoemd.
 - o Laboratoriumtesten om de waarde te meten van een enzym dat wordt vrijgegeven door mestcellen in uw bloed; dit wordt een serumtryptasetest genoemd.
 - o Testen om de veranderingen in de genen van uw ziekte te meten.
 - o Een kleine hoeveelheid bloed wordt ook afgenomen om uw ziekte te meten, met een beoordeling van uw beenmerg. Dit worden periferele bloeditstrijkjes genoemd.
 - o Om op virussen te controleren, zoals hiv en hepatitis en uw immuniteit tegen virussen zoals de waterpokken; dit wordt een virusbloedtest genoemd. We vertellen het u als u een van deze ziektes heeft.
 - o Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, nemen we een zwangerschapstest af. Als blijkt dat u zwanger bent, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.
- Echografie van het hart (ecg).
- Beoordeling van uw algemene medische voorgeschiedenis, wat kan gaan om informatie over uw ziekte, eerdere behandelingen, leeftijd, geslacht, etniciteit en ras. Uw ras en etnische afkomst kunnen de resultaten van het onderzoek beïnvloeden. Om dit te onderzoeken verzamelen wij deze persoonsgegevens van u.
- Beoordeling prestatiestatus: een medewerker van het onderzoeksteam zal u vragen hoe goed u uw dagelijkse activiteiten kunt uitvoeren.
- Een monster van de cellen aan de binnenkant van uw wang (wanguitstrijkje): u krijgt een klein borsteltje om DNA-cellen te verzamelen van de binnenkant van uw wang. Dit is een genetische test voor het gen TPSAB1 (tryptase alfa/bèta 1) om de tryptasewaarde in uw bloed beter te begrijpen. Het monster moet voorafgaand aan uw eerste dosis onderzoeksmiddel worden afgenomen, of eventueel later tijdens het onderzoek. U krijgt de instructie om 60 minuten vóór deze test niet te eten of drinken.
- Beenmergbeoordelingen: beenmerg is het sponsachtige weefsel in uw botten. Beenmerg heeft een vloeibaar gedeelte en een meer solide gedeelte. Voor deze beoordeling wordt er een naald gebruikt om een monster te nemen van het vloeibare gedeelte (dit is een beenmergaspiraats) en

een holle naald wordt gebruikt om een monster te nemen van het solide gedeelte van het merg (dit is een beenmergbiopt).

- Meten van de milt en lever: de grootte en het volume van uw milt en lever wordt gemeten met magnetische resonantie beeldvorming (MRI). Als er geen MRI kan worden uitgevoerd wordt er een CT-scan uitgevoerd. Als er geen MRI- of CT-scan kan worden uitgevoerd, kan uw onderzoeksarts u onderzoeken door middel van aanraking (bekend als palpatie).
- Onderzoek van andere organen: in zeer zeldzame gevallen kan uw onderzoeksarts om de diagnose te bevestigen een biopt nemen van een ander orgaan, in aanvulling op het beenmerg. Voor dit onderzoek wordt een holle naald gebruikt om een klein stukje weefsel af te nemen.
- Foto's van het skelet: uw onderzoeksarts maakt foto's van uw botten. Uw onderzoeksarts vertelt u meer over het apparaat waarmee deze foto's genomen worden.
- Vragenlijsten: we laten u op dag 1 van elke cyclus vragenlijsten invullen over uw kwaliteit van leven en ziekte. Thuis vult u gedurende 7 dagen van elke cyclus van 28 dagen de vragenlijst in.
- Foto's: uw onderzoeksarts kan besluiten foto's te maken van mastocytische huidlaesies die u mogelijk heeft. Het onderzoekspersoneel neemt zodanig foto's dat u niet geïdentificeerd kan worden aan de hand van de foto en probeert alleen het getroffen gebied vast te leggen. Bovendien worden uw foto's digitaal gemaskeerd als identificeerbare kenmerken zoals uw mond en ogen aanwezig zijn op de foto's.

U wordt ingeschreven zodra vaststaat dat u in aanmerking komt voor deelname. Een loting zal bepalen welke van de onderstaande behandelingen u krijgt. Dit zal willekeurig gebeuren. Dit noemt men "randomisering". U begint met het onderzoeksmiddel op dag 1 van cyclus 1. Elke cyclus duurt 28 dagen.

Stap 2: de behandeling

Als u deelneemt aan deel 1 wordt u willekeurig in een verhouding van 1:1:1:1 toegewezen aan een van de vier dosisgroepen om formulering A (de oorspronkelijke vorm van het onderzoeksmiddel) te ontvangen, en u ontvangt de dosis van uw aangewezen dosisgroep. U hebt een gelijke kans om aan een van de open dosisgroepen toegewezen te worden. Iedere dosisgroep wordt een 'cohort' genoemd. Ieder cohort heeft een andere dosis van het onderzoeksmiddel en u neemt het onderzoeksmiddel eenmaal of tweemaal per dag. U, de onderzoeksarts en het onderzoekspersoneel weten aan welk cohort u bent toegewezen.

Deel 2 wordt uitgevoerd volgens een tweefasenopzet: in fase 1 worden ongeveer 20 deelnemers in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om formulering B van bezuclastinib te ontvangen (een aangepaste vorm van het onderzoeksmiddel).

Zodra alle patiënten in deel 1 en fase 1 van deel 2 ongeveer 2 maanden aan het onderzoek hebben deelgenomen, beoordeelt de opdrachtgever de beschikbare onderzoeksgegevens en wordt de optimale (gunstigste) dosis bevestigd om te gebruiken in fase 2 van deel 2. In fase 2 van deel 2 worden ongeveer 55 deelnemers opgenomen om formulering B van bezuclastinib te ontvangen in de geselecteerde

optimale dosis. Als u bent ingesloten in deel 1 of fase 1 van deel 2, kan uw onderzoeksarts besluiten om uw dosis te veranderen naar de dosis geselecteerd voor fase 2 van deel 2.

In het onderzoek worden twee gelijkwaardige formuleringen (bereidingen) van het onderzoeksmiddel gebruikt.

- Deel 1: deelnemers krijgen tabletten van 50 mg van formulering A
- Deel 2: deelnemers krijgen tabletten van 50 mg van formulering B

Alle deelnemers krijgen het onderzoeksmiddel. Het onderzoeksmiddel zijn tabletten, die u dagelijks via de mond moet innemen. U moet het onderzoeksmiddel elke dag rond dezelfde tijd met voedsel en water (deel 1) of nuchter (deel 2) innemen. Als uw toegewezen dosis eenmaal per dag is, moet iedere dosis met ongeveer 24 uur ertussen (± 6 uur) ingenomen worden. Als uw toegewezen dosis tweemaal per dag is, moet iedere dosis met ongeveer 12 uur ertussen (± 3 uur) ingenomen worden. Als u een dosis mist of overslaat, mag de gemiste dosis niet later worden ingenomen.

U ontvangt het onderzoeksmiddel in potjes. De potjes moeten op kamertemperatuur bewaard worden. Uw onderzoeksarts geeft u aanwijzingen hoe het onderzoeksmiddel ingenomen moet worden, waaronder hoeveel tabletten u elke dag moet innemen. U krijgt ook een geneesmiddeldagboek om de datum en tijden waarop u het onderzoeksmiddel neemt in te noteren. U moet dit dagboek, alle overgebleven onderzoeksmiddel en lege potjes bij ieder onderzoeksbezoek meenemen.

Neem op de dagen dat u een onderzoeksbezoek heeft het onderzoeksmiddel pas in na uw bezoek aan uw onderzoeksarts. Uw onderzoeksarts kan enkele onderzoeken uitvoeren voor- en nadat u het onderzoeksmiddel heeft ingenomen.

Stap 3: onderzoek en metingen

Tijdens cyclus 1 komt u terug naar het onderzoekscentrum op dag 1, 2, 8, 15 en 22.

Als u gerandomiseerd bent naar deel 1, komt u ook terug naar het onderzoekscentrum op dag 4 en 11.

Tijdens cyclus 2 komt u terug naar het onderzoekscentrum op dag 1, 2 en 15.

Als u gerandomiseerd bent naar deel 1, komt u ook terug naar het onderzoekscentrum op dag 8 en 22.

Aan het begin van cyclus 3 komt u maandelijks terug naar het onderzoekscentrum op dag 1 van iedere cyclus. Bij sommige bezoeken heeft u de optie om de laboratoriumtesten lokaal uit te voeren. Dit gebeurt naar het oordeel van uw onderzoeksarts.

Onderzoeksbezoeken kunnen van ongeveer 4 uur tot 1 volle dag (tot 12 uur) duren, afhankelijk van de uit te voeren procedures. Procedures die bij een bezoek horen, kunnen op meerdere dagen gepland worden, afhankelijk van de beslissing van de onderzoeksarts. De onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel voert deze procedures uit:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeksarts kan uw bloeddruk, lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartslag en gewicht meten.
- Beoordeling prestatiestatus: hoe goed kunt u uw dagelijkse activiteiten kunt uitvoeren.

- Vragenlijsten: u kunt gevraagd worden om bij uw onderzoeksbezoek vragenlijsten in te vullen over hoe u zich voelt en hoe de ziekte uw leven beïnvloedt. U kunt gevraagd worden één vragenlijst thuis in te vullen, gedurende 7 dagen van iedere 28-daagse cyclus. Uw onderzoeksteam geeft u meer informatie hoe u dit moet doen.
- Beoordeling van uw onderzoeksmiddeldagboek en tabletten
- Echografie van het hart (ecg).
- Bloedonderzoek. De onderzoeksarts of het onderzoeksteam neemt bloed bij u af. Het meeste bloed dat wordt afgenomen tijdens een onderzoeksbezoek is 44 ml. Uw bloed wordt gebruikt voor de volgende tests:
 - o Routine laboratoriumtesten om het bloedbeeld en de chemie vast te stellen.
 - o Stollingstest (routine laboratoriumtesten om het vermogen van uw bloed om te stollen te meten, en hoelang het duurt voordat het gaat stollen)
 - o Serumtryptasetest (laboratoriumtesten om de waarde te meten van een enzym dat wordt vrijgegeven door mestcellen in uw bloed)
 - o Testen om de veranderingen in de genetische eigenschappen van uw ziekte te meten.
 - o Om de hoeveelheid onderzoeksmiddel in uw bloed te meten; daarom wordt er vóór en na inname van het onderzoeksmiddel bloed afgenomen.
- Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, nemen we een zwangerschapstest met bloed of urine af.
- Beenmergbeoordelingen
- Meting van de milt
- Beeldvormingsonderzoek van het skelet

Foto's: uw onderzoeksarts kan besluiten foto's te maken van mastocytische huidlaesies die sinds de keuring zijn veranderd of verschenen.

In bijlage C staat welke metingen we doen bij elk bezoek.

Stap 4: follow-upcontrole

Als wordt besloten dat u het onderzoeksmiddel niet langer neemt, wordt u gevraagd binnen 3 dagen na dit besluit terug te komen voor een eindebehandelingsbezoek. U wordt ook gevraagd voor een follow-upbezoek voor de veiligheid 30 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Na uw follow-upbezoek voor de veiligheid wordt elke 3 maanden gedurende ten minste 2 jaar contact met u opgenomen om te vragen naar uw gezondheid, uw AdvSM en de behandelingen die u krijgt voor AdvSM. Deze follow-up kan via de telefoon plaatsvinden. Raadpleeg bijlage C voor metingen en controles die tijdens elk van deze bezoeken worden uitgevoerd.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

Het deelnemen aan een medisch onderzoek is niet hetzelfde als het ontvangen van reguliere medische zorg. Het doel van reguliere medische zorg is het verbeteren van uw gezondheid. Het doel van een medisch onderzoek is het verzamelen van informatie over een medische behandeling. Deelname aan dit onderzoek is geen vervanging van reguliere medische zorg, maar u kunt extra onderzoeken en tests krijgen waardoor de onderzoeken langer duren dan u gewend bent. De onderzoeksarts of het onderzoeksteam legt de verschillen uit tussen reguliere medische zorg en het onderzoek.

5. WELKE AFSPRAKEN MAKEN WE MET U?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U bewaart thuis de potjes met het medicijn neemt het medicijn op de manier die de onderzoeker u heeft uitgelegd.
- U doet tijdens dit onderzoek niet mee aan ander medisch onderzoek.
- U komt naar iedere afspraak. Op sommige dagen moet u de hele dag in het ziekenhuis blijven voor uw testen.
- U draagt de deelnemerskaart van het onderzoek bij u. Bijvoorbeeld in uw portemonnee. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. En wie men moet waarschuwen bij een noodsituatie. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.
- Het invullen van een vragenlijst thuis gedurende 7 dagen van iedere 28-daagse cyclus en voorafgaand aan uw eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
- U geeft uw telefoonnummer en/of e-mailadres om de TrialMax-app op uw telefoon of een aan u verstrekt apparaat in te stellen, om de thuisvragenlijst in te vullen.
- Het invullen van een dagboek met de inname van het onderzoeksmiddel
- Voor sommige onderzoeksbezoeken is het noodzakelijk dat u voorafgaand aan het bezoek niet eet (nuchtere toestand). Uw onderzoeksarts zal u laten weten wanneer dit het geval is.
- Zolang u het onderzoeksmiddel gebruikt, mag u geen grapefruitsap drinken of producten eten met schillen van bittere sinaasappelen, zoals marmelade.

U neemt contact op met de onderzoeksarts in deze situaties:

- U wilt andere medicijnen gaan gebruiken. Ook als dit homeopathische middelen zijn, natuurgeneesmiddelen, vitaminen of geneesmiddelen van de drogist. U onderzoeksarts vertelt u welke medicijnen u moet vermijden.
- U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
- U heeft plotseling gezondheidsproblemen.
- U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
- Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Mag u of mag uw partner zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook niet zwanger worden of borstvoeding geven tijdens het onderzoek en gedurende 6 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Bent u een man, en heeft u een vrouwelijke partner? Dan moet u ervoor zorgen dat zij niet zwanger kan worden van u zolang u aan dit onderzoek meedoet en gedurende 6 weken na uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel. U mag ook geen sperma doneren tijdens deze periode.

Dit onderzoek kan gevolgen hebben voor een ongeborn kind. Het is niet bekend welke gevolgen. De onderzoeker vertelt u hoe u het beste een zwangerschap voorkomt. Praat hierover met uw partner.

Toch zwanger?

Laat het de onderzoeksarts direct weten als u zwanger wordt tijdens de bovengenoemde onderzoeksperiode. U moet dan in overleg met de onderzoeksarts zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek. Is uw partner zwanger van u geworden tijdens de bovengenoemde onderzoeksperiode? Vraag haar dan toestemming om dit aan de onderzoeksarts te laten weten. Dan kan de zwangerschap extra gecontroleerd worden en kan informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners worden opgevraagd. Maar dit kan alleen als u/uw zwangere partner daar toestemming voor geeft. Ten slotte melden we de zwangerschap aan de opdrachtgever van dit onderzoek.

6. VAN WELKE BIJWERKINGEN, NADELIGE EFFECTEN OF ONGEMAKKEN KUNT U LAST KRIJGEN?

Er zijn risico's en ongemakken verbonden aan ieder onderzoek. Deze moeten zorgvuldig worden overwogen. Uw onderzoeksarts bewaakt uw gezondheid nauwlettend tijdens dit onderzoek en beantwoordt alle vragen over risico's, ongemakken en bijwerkingen. Er kunnen geneesmiddelen worden gegeven om bijwerkingen van het onderzoeksmiddel te voorkomen of te behandelen. Er kunnen bijwerkingen zijn die uw onderzoeksarts met u zal bespreken.

Bezuclastinib (CGT9486) is een experimenteel geneesmiddel dat bij ongeveer 195 mensen is getest in twee voltooide klinische onderzoeken met patiënten met solide tumoren en bij gezonde vrijwilligers, en vier lopende onderzoeken (waaronder dit onderzoek). De bijwerkingen van het onderzoeksmiddel zijn nog niet volledig bekend. De volgende zijn belangrijke potentiële risico's van bezuclastinib gebaseerd op gegevens van onderzoek bij dieren en bij mensen.

Leverafwijkingen

Leverafwijkingen in de vorm van lichte tot matige veranderingen in leverenzymen (leverbloedwaarden) zijn waargenomen bij mensen die behandeld zijn met het onderzoeksmiddel en in klinische onderzoeken met soortgelijke geneesmiddelen. U wordt routinematig gecontroleerd op mogelijke veranderingen in de laboratoriumwaarden van uw leverenzymen die mogelijk op leverschade duiden.

Diarree, misselijkheid en overgeven

Diarree, misselijkheid en overgeven zijn enkele van de meest gemelde bijwerkingen bij mensen die behandeld zijn met het onderzoeksmiddel. De meeste van deze gebeurtenissen waren mild of matig. Stel uw arts op de hoogte als u een van deze symptomen heeft. Uw arts zal u zorgvuldig controleren op deze symptomen.

Afgenomen bloedcellen

Afname in rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes zijn veelvoorkomende problemen veroorzaakt door AdvSM. Afnames in deze laboratoriumtestresultaten zijn ook gezien bij deelnemers die behandeld zijn met het onderzoeksmiddel. U wordt nauwkeurig gecontroleerd op deze laboratoriumveranderingen en alle symptomen die eraan gerelateerd kunnen zijn, zoals een bloedneus, snel blauwe plekken krijgen of infecties.

De meest voorkomende bijwerkingen (ervaren door ten minste 1 op de 10 deelnemers) van het gebruik van bezuclastinib zijn:

- Spijsverteringssymptomen
 - o Diarree
 - o Misselijkheid
 - o Overgeven
 - o Verminderde eetlust
- Veranderingen in het bloed
 - o Toename in bloedtesten voor leverenzymen
 - o Testen om de nierfunctie te controleren (verhoogd creatinine in het bloed)
 - o Afname in rode bloedcellen (anemie)
 - o Afname in witte bloedcellen (neutropenie)
 - o Afname in bloedplaatjes (trombocytopenie)
 - o Lage niveaus fosfaat en/of magnesium (elektrolyten) in het bloed
- Algemeen
 - o Vermoeidheid
 - o Hoofdpijn
 - o Gewichtsverlies
 - o Hoge bloeddruk (hypertensie)
 - o Opzwellen van de ledematen (oedeem)
 - o Veranderd of verlies van smaakvermogen
 - o Verandering van haarkleur
 - o Droge mond

7. WAT ZIJN DE VOORDELEN EN DE NADELEN ALS U MEEDOET AAN HET ONDERZOEK?

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na en praat erover met anderen.

Het onderzoeksmiddel kan uw type gevorderde systemische mastocytose (AdvSM) verbeteren, maar dat is niet zeker. Uw type AdvSM kan terugkomen of verergeren op ieder moment tijdens dit onderzoek.

Uw deelname aan dit onderzoek is wellicht niet ten bate van u, maar wel ten bate van toekomstige patiënten met uw ziekte.

Meedoen aan het onderzoek kan de volgende nadelen hebben:

- U kunt last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van het onderzoeksmiddel, zoals beschreven in paragraaf 6.
- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: het afnemen van een bloedmonster kan een beetje pijnlijk zijn. Of u kunt daardoor een bloeding krijgen.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet langer in het ziekenhuis blijven voor onderzoeksbeoordelingen.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Het is mogelijk dat er tijdens het onderzoek toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of die van uw familieleden. Ga naar paragraaf 10 voor meer informatie over toevallige ontdekkingen.

Wat zijn de mogelijke ongemakken die u kunt ervaren bij controles of metingen tijdens het onderzoek?

De testen en procedures in dit onderzoek helpen uw onderzoeksarts bij het beoordelen van mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel en bij het controleren van uw AdvSM. Er kunnen risico's verbonden zijn aan de testen en de procedures. Er kunnen ook bijwerkingen zijn door de medicatie die u gegeven wordt om sommige van deze risico's te voorkomen. Uw onderzoeksarts bespreekt de risico's en de bijwerkingen met u.

Bloedafname

De risico's van bloedafname zijn pijn, een blauwe plek waar het bloed afgenomen is, roodheid en het opzwellen van de ader en infectie, en het zeldzame risico op flauwvallen.

Voor sommige bezoeken kan bij u een intraveneuze katheter worden geplaatst (in een ader). Voordat de katheter wordt ingebracht, wordt het gebied schoongemaakt en kan het verdoofd worden met een verdovingsmiddel. Tijdens het intraveneus inbrengen kunt u een prik voelen, gevolgd door bloeden, roodheid en mogelijk een blauwe plek. Een infectie treedt zelden op.

MRI-, CT- en röntgenprocedures

Procedures zoals MRI- of CT-scans en het maken van röntgenfoto's zullen gebruikt worden tijdens dit onderzoek om de status van uw ziekte te beoordelen.

Een MRI-scan gebruikt een magneet en radiogolven om beelden van uw lichaam te maken. Een MRI-scan gebruikt geen straling. De MRI-magneet trekt bepaalde metalen objecten aan, en u moet uw arts op de hoogte stellen als u iets in uw lichaam heeft dat de magneet kan aantrekken. Dit is bijvoorbeeld een pacemaker, defibrillator en andere geïmplanteerde apparaten. MRI-apparaten maken luide bonkende geluiden die sommige mensen van streek maken.

Een CT-scan is een röntgenprocedure waarbij een snelle computer gebruikt wordt om meerdere beelden of foto's van uw lichaam te maken. U kunt een licht zoemend geluid, klikken en/of ratelende geluiden horen terwijl de CT-scanner om uw lichaam heen beweegt. Voor zowel CT als MRI-scans wordt u gevraagd stil te liggen op een tafel en op sommige momenten moet u uw adem inhouden gedurende een aantal seconden zodat de foto's niet wazig worden.

Röntgenstraling is een soort straling die elektromagnetische golven worden genoemd. Bij beeldvormingsonderzoek met röntgenstraling worden er foto's gemaakt van de binnenkant van uw lichaam, getoond in verschillende tinten zwart en wit. Weke delen, zoals de huid, kan de hoogenergetische stralen niet absorberen. De straling gaat er dus doorheen en de structuren zijn niet zichtbaar op de röntgenfoto. Dichte structuren, zoals botten, absorberen de straling wel en zijn zichtbaar op de röntgenfoto. U wordt ook gevraagd stil te liggen en u moet mogelijk uw adem een aantal seconden inhouden zodat de foto's niet wazig worden.

U kunt wat ongemak, angst of vermoeidheid ondervinden van het liggen in de scanner.

Een contrastvloeistof met jodium of gadolinium kan worden toegediend in een van uw aderen om de beelden van de MRI- of CT-scan te verbeteren. De contrastvloeistof kan een metaalachtige smaak in uw mond geven, ervoor zorgen dat u zich warm voelt en in zeldzame gevallen misselijkheid of overgeven veroorzaken. De contrastvloeistof kan soms schade toebrengen aan de nieren. Het gebruik van contrastvloeistof is bij het maken van MRI- of CT-beelden voor dit onderzoek niet vereist. Het gebruik van contrastvloeistof kan in verband worden gebracht met mogelijk levensbedreigende anafylactische reacties bij patiënten met systemische mastocytose. Als u eerder een reactie hebt gehad op contrastmiddelen op basis van gadolinium of een geschiedenis van ernstige allergieën hebt, moet u dit aan de technicus/onderzoeker melden. De onderzoeksarts kan aanvullende beeldvormingsprocedures uitvoeren om beelden te maken van uw botten. Als dit het geval is zal hij of zij u hierover uitgebreider informeren.

Beenmergbeoordelingen

Uw dokter moet een beenmergbiopsie uitvoeren om uw deelname aan dit onderzoek te bevestigen en een of meerdere beenmergbiopsieën tijdens uw behandeling om uw ziektestatus te bepalen. Voor deze beoordeling wordt er een naald gebruikt om een monster te nemen van het vloeibare gedeelte (een beenmergaspiraats) en een holle naald wordt gebruikt om een monster te nemen van het solide gedeelte van het merg (een beenmergbiopsie). Het heupbot is het meest gebruikte bot voor een beenmergbiopsie, maar uw arts kan een ander bot gebruiken, Er wordt waarschijnlijk een verdovend middel gebruikt om het gebied te verdoven en het kan pijn doen als de naald de huid binnengaat om het verdovende middel toe te dienen. In zeer zeldzame gevallen kunnen mensen een allergische reactie op dit verdovende middel krijgen. De allergische reactie kan uitslag/netelroos, blozen van het gezicht, jeuk, piepende ademhaling en vernauwing van de keel veroorzaken. Het kan pijnlijk zijn als de naald het bot ingaat of als het monster genomen wordt. In sommige gevallen kan er aanvullende medicatie gebruikt worden om het ongemak tijdens de procedure te verminderen, wat uw arts met u zal bespreken, indien van toepassing. U kunt mogelijk nerveus of angstig worden voor aanvang van de procedure of tijdens de procedure. Als u zich nerveus of angstig voelt, neem dan contact op met de onderzoeksarts. Na de biopsie ervaart u mogelijk blauwe plekken en pijn in het gebied, bloedingen en in zeldzame gevallen een ontsteking. Teken van infectie kunnen koorts, bloedingen of andere afscheiding, zwellingen, roodheid of toegenomen pijn zijn.

Onderzoek andere organen

In zeer zeldzame gevallen (ongeveer 2%) kan uw onderzoeksarts een biopsie van een ander orgaan laten uitvoeren om uw diagnose en/of ziektestatus te bevestigen. Voor dit onderzoek zal een dunne naald worden gebruikt om een stukje vast weefsel af te nemen.

Foto's van de huid

Als de ziekte in uw huid aanwezig is, kan het onderzoeksteam foto's van uw huid maken. Deze foto's kunnen van uw hele lichaam zijn, zonder kleding, waardoor u zich ongemakkelijk kunt voelen. Indien van toepassing, krijgt u een hemd en een privéruimte om foto's van uw hele lichaam te maken. Uw foto's worden digitaal afgeschermd als er herkenbare eigenschappen zoals uw ogen en mond op de foto's staan. Zie paragraaf 10 over de verwerking van uw persoonlijke gezondheidsgegevens, waaronder fotografie van de huid.

Vragenlijsten

In de vragenlijsten wordt u gevraagd naar uw ziekte, hoe deze uw leven beïnvloedt en hoe u tegen uw gezondheid aankijkt. Door deze vragen kunt u zich ongemakkelijk voelen en u kunt vermoeid raken doordat het beantwoorden van de vragen veel tijd kost.

Wat zijn de nadelen van onderzoeken die gebruik maken van straling?

Voor de CT-scan gebruiken we röntgenstraling en/of radioactieve materialen.

Afhankelijk van de procedure en de duur van uw deelname kunt u worden blootgesteld aan straling, zoals vermeld in onderstaande tabel.

Procedure	Aantal procedures	Geschatte dosis straling
Beeldvormingsonderzoek van het skelet (in het geval van gewone röntgenfoto's of CT)	Tot 14 x over een periode van 6 jaar	4 tot 10 mSv effectieve dosis, afhankelijk van de gebruikte techniek
CT voor beoordeling van lever- en miltvolume (alleen als een MRI niet mogelijk is)	Tot 14 x over een periode van 6 jaar	21 mSv effectieve dosis

Ter vergelijking: de 'gewone' straling die iedereen in Nederland sowieso krijgt, is ongeveer ~2.9 mSv per jaar. Het kan geen kwaad als u voor een medische reden een onderzoek of behandeling met straling moet ondergaan. De hoeveelheid blootstelling aan straling tijdens dit onderzoek zorgt voor een minimale toename van het risico op kanker tijdens uw leven.

- Als u andere controles met straling hebt, dient u met de onderzoeker te overleggen of het verstandig is om deel te nemen.
- De straling die we tijdens het onderzoek gebruiken kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Maar dit is een klein risico. Wel adviseren we u de komende tijd niet nog een keer mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek met straling.

Wilt u niet meedoen met het onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de standaardbehandeling voor uw type AdvSM. Uw arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn. En over de voor- en nadelen daarvan.

Voortplanting en seksuele activiteiten

De effecten van het onderzoeksmiddel op menselijk sperma en eicellen, anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding zijn niet bekend. De effecten op een zich ontwikkelende foetus die tijdens de zwangerschap aan het onderzoeksmiddel wordt blootgesteld en het risico op geboortefwijkingen zijn eveneens onbekend.

In een onderzoek bij drachtige dieren werd aangetoond dat het onderzoeksmiddel afwijkingen in de ontwikkeling van de foetus en het verlies van de dracht veroorzaakt. Daarom moeten vrouwen een zwangerschap vermijden en moeten mannen vermijden kinderen te verwekken.

Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven tijdens hun deelname aan dit onderzoek en gedurende 6 weken na hun laatste dosis onderzoeksmiddel. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, mag u niet meedoen aan dit onderzoek.

Vrouwen: voor de doeleinden van dit onderzoek wordt onder vrouwen die kinderen kunnen krijgen verstaan alle vrouwen die fysiek in staat zijn om zwanger te worden. U kunt niet aan dit onderzoek meedoen als u momenteel zwanger bent of borstvoeding geeft. U kunt alleen aan dit onderzoek meedoen als u de menopauze hebt gehad, een sterilisatie hebt ondergaan of een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt.

Als u zwanger kunt worden, moet u een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken, zoals een intra-uterien hulpmiddel (spiraaltje, IUD) of anticonceptiepillen (de pil), in combinatie met een effectieve barrièremethode (bijvoorbeeld hormonale anticonceptiepillen met een condoom). Dit geldt zolang u het onderzoeksmiddel gebruikt en gedurende 6 weken na uw laatste dosis onderzoeksmiddel. Vrouwelijke proefpersonen die hormonale anticonceptie gebruiken, moeten ermee instemmen gedurende het onderzoek een stabiel schema te blijven volgen, tenzij een verandering medisch noodzakelijk wordt geacht door de onderzoeksarts.

Als u zwanger kunt worden, mag u gedurende 6 weken na uw laatste dosis onderzoeksmiddel geen eicellen/eitjes doneren. Als u op enig moment tijdens uw deelname aan het onderzoek denkt dat u zwanger bent, moet u stoppen met het gebruik van het onderzoeksmiddel en dit onmiddellijk aan uw onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel laten weten.

Geen enkele anticonceptiemethode is 100% effectief. Uw onderzoeksarts zal met u bespreken welke anticonceptiemethoden het beste zijn voor u en uw partner.

Aanvaardbare zeer effectieve anticonceptie zijn de volgende:

- gecombineerde (oestrogeen en progesteron bevattende) hormonale anticonceptie die gepaard gaat met ovulatierekking, oraal, intravaginaal of transdermaal toegediend;
- hormonale anticonceptie met alleen progestageen die gepaard gaat met ovulatierekking, oraal toegediend, geïnjecteerd of geïmplantieerd;
- een spiraaltje (intra-uterien hulpmiddel, IUD);
- een intra-uterien hormoonafgevend systeem (IUS);
- afsluiting van beide eileiders (bilaterale tubaocclusie);
- partner die een vasectomie heeft ondergaan, op voorwaarde dat uw partner de enige seksuele partner is en dat de gesteriliseerde partner een medische beoordeling heeft van het slagen van de ingreep;
- seksuele onthouding, indien in overeenstemming met uw gewenste en gebruikelijke levensstijl, kan als aanvaardbaar worden beschouwd op basis van de beoordeling van de onderzoeksarts. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en postovulatiemethoden) en de terugtrekkingsmethode worden niet beschouwd als aanvaardbare anticonceptiemethoden.

Aanvaardbare barrièremethoden bij gebruik in combinatie met een zeer effectieve anticonceptiemethode zijn onder meer:

- vrouwencondoom;
- mannencondoom;
- cervixkapje of pessarium MET zaaddodend middel;
- anticonceptiespons.

Mannen: seksueel actieve mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen condooms te gebruiken en geen kind te verwekken of sperma te doneren tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Als uw partner zwanger wordt terwijl u onderzoeksmiddel krijgt of voordat er 6 weken zijn verstreken na uw laatste dosis, zal uw partner worden gevraagd of de opdrachtgever bepaalde gegevens over de zwangerschap en de gezondheid van de baby mag verzamelen. Als uw partner daarin geïnteresseerd is zal zij een toestemmingsformulier over dit onderwerp krijgen en gevraagd worden het te ondertekenen.

8. WANNEER STOPT HET ONDERZOEK?

De onderzoeksarts laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeksarts vraagt u daarna of u wilt blijven meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle procedures volgens het schema zijn voorbij.
- Het einde van het hele onderzoek is bereikt.
- U bent zwanger geworden.
- U wilt zelf stoppen met uw deelname aan het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen aan de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de standaardbehandeling voor uw type AdvSM. De onderzoeksarts zal u nog wel uitnodigen voor een follow-up.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een follow-up.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - o Cogent Biosciences, Inc.,
 - o de overheid, of
 - o de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als u stopt het onderzoek?

De onderzoeksarts gebruikt de gegevens en lichaamsmateriaal (bloed, beenmerg) die zijn verzameld tot het moment dat u besluit te stoppen met deelname aan het onderzoek. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd. Geef dit door aan de onderzoeksarts.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

9. WAT GEBEURT ER NA HET ONDERZOEK?

Kunt u de medicijnen blijven gebruiken?

Het onderzoekspersoneel zal uw algemene gezondheid gedurende twee jaar na voltooiing van het onderzoek of terugtrekking volgen. De opdrachtgever zal bezuclastinib blijven verstrekken aan deelnemers die voordeel halen uit de therapie.

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Ongeveer 1 jaar nadat de laatste patiënt het onderzoek voltooid heeft, informeert de onderzoeksarts u over de belangrijkste resultaten van het onderzoek.

10. WAT DOEN WE MET UW GEGEVENS EN LICHAAMSMATERIAAL?

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens en lichaamsmateriaal te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht, ras en etniciteit
- uw adres
- uw geboortedatum

-
- informatie over uw gezondheid
 - foto('s) van uw huidlaesie(s) (indien van toepassing)
 - medische gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen
 - medische voorgeschiedenis

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw bloed en beenmerg.

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens en lichaamsmateriaal om de vragen van dit onderzoek te beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren. Gegevens en/of lichaamsmateriaal kunnen worden gebruikt door de opdrachtgever en bedrijven die de opdrachtgever helpen bij de analyse van gegevens. We hebben deze gegevens en het materiaal ook nodig om het onderzochte middel op de markt te brengen.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen, geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. We plaatsen deze code alleen op uw gegevens en lichaamsmateriaal. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het ziekenhuis. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige mensen kunnen uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit kunnen gegevens zijn die specifiek voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren.

De volgende personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur of monitor die door de opdrachtgever is ingehuurd.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw persoonsgegevens inzien.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 25 jaar in het ziekenhuis. En 25 jaar bij de opdrachtgever.

Uw lichaamsmateriaal bewaren we bij de opdrachtgever of diens afgevaardigde. Het wordt 10 jaar bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek. Zodra dit niet meer nodig is, vernietigen we uw lichaamsmateriaal.

Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?

Uw verzamelde gegevens en uw (overgebleven) lichaamsmateriaal kunnen ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van uw aandoening en/of van de verdere ontwikkeling van het product. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 10 jaar worden bewaard. In het toestemmingsformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Wat gebeurt er bij toevallige ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat niet direct relevant is voor het onderzoek maar wel belangrijk is voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw huisarts of behandelend specialist. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering. U geeft met dit formulier toestemming voor het informeren van uw arts of specialist.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. Dit geldt zowel voor het gebruik in dit onderzoek als voor het gebruik in andere medische onderzoeken. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben de onderzoeksartsen dan al gegevens verzameld voor onderzoek? Dan mogen zij deze informatie nog steeds gebruiken. De onderzoeksarts vernietigt uw lichaamsmateriaal nadat u uw toestemming heeft ingetrokken. Maar als er onderzoeken met uw lichaamsmateriaal zijn uitgevoerd, dan mag de onderzoeksarts de resultaten blijven gebruiken.

We sturen uw gegevens naar landen buiten de Europese Unie (EU)

In dit onderzoek sturen we ook uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook naar landen buiten de Europese Unie (EU). In die landen gelden niet de privacyregels van de EU. Maar uw privacy zal op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. Als u dit niet goed vindt, dan kunt u niet blijven meedoen met het onderzoek. Uw gegevens en lichaamsmateriaal worden anoniem opgeslagen met uw unieke deelnemers-ID en onder beveiligde omstandigheden.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij het verwerken van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl. Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek zijn dat:
 - o De opdrachtgever en het ziekenhuis. Zie bijlage A voor contactgegevens en website(s).
 - o Omdat de opdrachtgever buiten de EU is gevestigd, is VeraSafe aangesteld als zijn vertegenwoordiger. Zie bijlage A voor contactgegevens.

-
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan deze eerst met het onderzoeksteam te bespreken. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor Gegevensbescherming van het ziekenhuis. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende website(s) vindt u meer informatie over het onderzoek <http://www.clinicaltrials.gov> en/of <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Na afloop van het onderzoek kan op de websites een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek worden getoond. U vindt het onderzoek door te zoeken op EudraCT-nummer 2021-001010-10.

11. KRIJGT U EEN VERGOEDING ALS U MEEDOET AAN HET ONDERZOEK?

Het onderzoeksmiddel, de onderzoeksprocedures, aanvullende testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U krijgt ook geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw reiskosten en andere kosten in verband met de onderzoeksbezoeken.

12. BENT U VERZEKERD TIJDENS HET ONDERZOEK?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering betaalt voor schade door het onderzoek. Maar niet voor alle schade. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. WE INFORMEREN UW HUISARTS EN/OF BEHANDELEND SPECIALIST EN/OF APOTHEKER

De onderzoeksarts stuurt uw arts en/of behandelend specialist en/of apotheker een brief/e-mail om hen te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. We kunnen contact opnemen met uw huisarts, bijvoorbeeld over uw medische geschiedenis of de geneesmiddelen die u gebruikt.

14. HEEFT U VRAGEN?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan de onderzoeksarts/het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Neem dan contact op met de onafhankelijke deskundige, voor contactgegevens zie bijlage A. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar maakt geen deel uit van dit onderzoek.

Heeft u een klacht? Bespreek deze dan met de onderzoeksarts of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar klachtenfunctionaris/klachtencommissie van uw ziekenhuis of de Autoriteit Persoonsgegevens. In bijlage A staat waar u die kunt vinden.

15. HOE GEEFT U TOESTEMMING VOOR HET ONDERZOEK?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Bedankt voor uw aandacht.

16. BIJLAGEN BIJ DEZE INFORMATIE

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Overzicht van onderzoeksmetingen
- D. Toestemmingsformulier proefpersoon

BIJLAGE A: CONTACTGEGEVENS

Meer informatie

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de onderzoeker:

Dr. Klein hematoloog

Telefoonnummer 050 361 2354

Onafhankelijk deskundige: Prof. Dr. J.A. Gietema

Telefoonnummer: 050 361 2821

Klachten:

Een klacht kunt u indienen bij de klachtencommissie van het UMCG

Telefoonnummer 050 3613300

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

De functionaris voor de gegevensbescherming in uw ziekenhuis is Mw. B.M.Y. Sieperda

Telefoonnummer 050 361 4836

Voor meer informatie over uw rechten wat betreft de verwerking van persoonsgegevens:

Voor algemene informatie over uw rechten bij het verwerken van persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Gegevensbescherming raadplegen: <https://autoriteitpersoonsgegevens.nl>

Functionaris voor Gegevensbescherming van de opdrachtgever:

VeraSafe, LLC

100 M Street S.E.

Suite 600, Washington, D.C. 20003

VS

E-mail: experts@verasafe.com

Telefoon: +1-617-398-7067

VeraSafe Ireland Ltd

Unit 3D North Point House, North Point Business
Park

New Mallow Road, Cork T23AT2P

Ierland.

E-mail: experts@verasafe.com

Telefoon: +420 228 881 031

Opdrachtgever:

Cogent Biosciences, Inc.

200 Cambridge Park Drive, suite 2500

Wettelijke vertegenwoordiger in de EU:

IDEA Regulatory

13 Classon House Dundrum Business Park

02140 Cambridge, MA

D14W9Y3 Dundrum, Dublin

Verenigde Staten

Ierland

E-mail: jenna.herby@cogentbio.com

E-mail: EUrepresentative@idearegulatory.com

BIJLAGE B: INFORMATIE OVER DE VERZEKERING

De opdrachtgever heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u oploopt tijdens het onderzoek of binnen 4 jaar na uw deelname aan het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

Heeft u schade door het onderzoek? Meld dit dan bij deze verzekeraar:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam verzekeraar: Lloyd's Insurance Company S.A.

Adres: Bastion Tower
Marsveldplein 5
1050 Brussel
België

Polisnummer: BARCET20556

De schaderegelaar van het onderzoek is:

Naam: Rianne Baumann (Crawford & Company BV)

Adres: Postbus 626
3000 AP Rotterdam

E-mail: riannebaumann@crawco.nl

Telefoonnummer: +31 10 453 55 35

De verzekeraar betaalt maximaal € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek.

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van de kinderen of kleinkinderen.
- Schade veroorzaakt door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen zijn te vinden in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

Centrum: Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

Hoofdonderzoeker: Dr. Klein

BIJLAGE C: OVERZICHT VAN ONDERZOEKSMETINGEN/DEEL 1

Onderzoeksdag	Keuring	Cyclus 1								Cyclus 2				Cycli 3-15	Cycli met een even nummer (C16+ verder)	Cycli met een oneven nummer (C17+ verder)	EB	Follow-up veiligheid	Follow-up op lange termijn
		-42 tot -1	1	2	4	8	11	15	22	1	8	15	22						
Beoordelingen/procedures																			
Geïnformeerde toestemming	X																		
Medische voorgeschiedenis	X																		
Lichamelijk onderzoek ¹	X	X			X		X	X	X		X		X		X	X	X		
Vitale functies ²	X	X			X		X	X	X		X		X		X	X	X		
Prestatiestatus	X	X			X		X	X	X		X		X		X	X	X		
Elektrocardiogrammen ³	X	X	X				X		X		X		X		X	X			
Bloedmonsters voor bloedbeeld en chemie	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serumtriptase	X	X	X		X		X	X	X		X		X		X		X		
Bloedstollingstesten	X	X															X		
Bloedtest op virussen	X																		
Zwangerschapstest ⁴	X	X							X				X	X	X	X	X		
Bloedmonsters voor onderzoek	Raadpleeg Tabel 1 Schema van aanvullende onderzoeksmonsters																		

	Keuring	Cyclus 1								Cyclus 2				Cycli 3-15	Cycli met een even nummer (C16+ verder)	Cycli met een oneven nummer (C17+ verder)	EB	Follow-up veiligheid	Follow-up op lange termijn
		1	2	4	8	11	15	22	1	8	15	22	1						
Onderzoeksdag	-42 tot -1	1	2	4	8	11	15	22	1	8	15	22	1	1	1		30d na laatste dosis	Elke 3 maanden na follow-up veiligheid	
Beoordelingen/procedures																			
Vragenlijsten ⁵		X						X	X			X	X	X	X	X			
Dosis bezuclastinib en dagboek		Dagelijks gedurende de cyclus																	
Controle van bijwerkingen	X	X	X		X		X	X	X		X		X		X	X	X		
Beoordeling medicatie	X	X	X		X		X	X	X		X		X		X	X	X		
Gezondheidsstatus																		X	

C=cyclus, CT=computertomografie, D=dag, EB=einde van behandeling, ICF=toestemmingsformulier, MRI=beeldvorming met magnetische resonantie, SFU=follow-up voor de veiligheid

- Alleen bij de keuring een volledig lichamelijk onderzoek; wanneer nodig zal een gericht lichamelijk onderzoek worden gedaan.
- Vitale functies: metingen van bloeddruk, lichaamstemperatuur, hartslag, ademsnelheid, gewicht en lengte. De lengte wordt alleen tijdens de keuring gemeten.
- ECG's zullen worden uitgevoerd nadat u 5 minuten achterover heeft geleund. ECG's zullen 3 keer worden uitgevoerd, met ongeveer 1-2 minuten tussentijd. ECG's zullen worden uitgevoerd voor uw dosis (voor de dosis) en 1, 3, 5, 7 en 9 uur na uw dosis (na de dosis) tijdens de bezoeken op dag 1 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2.
- Zwangerschapstest (alleen indien van toepassing) van bloed tijdens de keuring, vervolgens van bloed of urine tijdens de volgende bezoeken.
- De meeste vragenlijsten worden op dag 1 van elke cyclus ingevuld. Een vragenlijst wordt thuis ingevuld tijdens de keuring, en op dagen 22-28 van elke cyclus. Vragenlijsten worden ingevuld als er een geschikte vertaling beschikbaar is.

Tabel 1: Schema van aanvullende onderzoeksmonsters

		Keuring	Cyclu s 1			Cyclu s 2			Cycli 3-15 (a)	Cycli met een oneven nummer (C17 + verder) (a)	EB
Onderzoeksdag		-42 tot -1	1	2	15	1	2	15	1	1	
Bloedmonster voor PgX (b)		X (b)									
Monduitstrijkje voor het <i>TPSAB1</i> -gen (HAT) (c)		X (c)									
Bloedmonster voor PK bezuclastinib	Voor de dosis: -30 min		X	X	X	X	X	X	X	X	
	Na de dosis: 1 u (\pm 5 min), 3 u (\pm 15 min), 5 u (\pm 15 min), 8 u (\pm 30 min)		X (d)			X (d)					
	Op willekeurig moment tijdens het onderzoeksbezoek										X

BIJLAGE C: OVERZICHT VAN ONDERZOEKSMETINGEN / DEEL 2

	Keuring	Cyclus 1					Cyclus 2		Cycli 3-15	Cycli met een even nummer (C16+ verder)	Cycli met een oneven nummer (C17 + verder)	EB	Follow-up veiligheid	Follow-up op lange termijn
		1	2	8	15	22	1	15	1	1	1		30 d na laatste dosis	Elke 3 maanden na follow-up veiligheid
Beoordelingen/procedures														
Geïnformeerde toestemming	X													
Medische voorgeschiedenis	X													
Lichamelijk onderzoek ¹	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Vitale functies ²	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Prestatiestatus	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Elektrocardiogrammen ³	X	X	X		X		X	X	X		X	X		
Bloedmonsters voor bloedbeeld en chemie	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serumtryptase	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		
Bloedstollingstesten	X	X										X		
Bloedtest op virussen	X													
Zwangerschapstest ⁴	X	X					X		X	X	X	X	X	

Onderzoeksdag	Keuring	Cyclus 1					Cyclus 2		Cycli 3-15	Cycli met een even nummer (C16+ verder)	Cycli met een oneven nummer (C17 + verder)	EB	Follow-up veiligheid	Follow-up op lange termijn
		1	2	8	15	22	1	15	1	1	1		30 d na laatste dosis	Elke 3 maanden na follow-up veiligheid
Beoordelingen/procedures														
Bloedmonsters voor onderzoek		Raadpleeg Tabel 1 Schema van aanvullende onderzoeksmonsters												
Vragenlijsten ⁵		X				X	X	X	X	X	X	X		
Dosis bezuclastinib en dagboek		Dagelijks gedurende de cyclus												
Controle van bijwerkingen	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Beoordeling medicatie	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Gezondheidsstatus														X

C=cyclus, CT=computertomografie, D=dag, EB=einde van behandeling, ICF=formulier voor geïnformeerde toestemming, MRI=beeldvorming met magnetische resonantie, SFU=follow-up voor de veiligheid

1. Alleen bij de keuring een volledig lichamelijk onderzoek; wanneer nodig zal een gericht lichamelijk onderzoek worden gedaan.
2. Vitale functies: metingen van bloeddruk, lichaamstemperatuur, hartslag, ademsnelheid, gewicht en lengte. De lengte wordt alleen tijdens de keuring gemeten.
3. ECG's zullen worden uitgevoerd nadat u 5 minuten achterover heeft geleund. ECG's zullen 3 keer worden uitgevoerd, met ongeveer 1-2 minuten tussentijd. ECG's zullen worden uitgevoerd voor uw dosis (voor de dosis) en 1, 3, 5, 7 en 9 uur na uw dosis (na de dosis) tijdens de bezoeken op dag 1 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2.
4. Zwangerschapstest (alleen indien van toepassing) van bloed tijdens de keuring, vervolgens van bloed of urine tijdens de volgende bezoeken.
5. De meeste vragenlijsten worden op dag 1 van elke cyclus ingevuld. Een vragenlijst wordt thuis ingevuld tijdens de keuring, en op dagen 22-28 van elke cyclus. Vragenlijsten worden ingevuld als er een geschikte vertaling beschikbaar is.

Tabel 1: Schema van aanvullende onderzoeksmonsters

		Keuring	Cyclus 1					Cyclus 2			Cycli 3-15	Cycli met een oneven nummer (C17 + verder)	EB-bezoek
Onderzoeksdag		-42 tot -1	1	2	8	15	22	1	2	15	1	1	
Beoordelingen/procedures													
Bloedtest om de veranderingen in de genen van uw ziekte te meten		X								X	X	X	X
Bloed voor PgX ^{a,b}		X ^{a,b}	X ^{a,b}										
HaT monster ^{b,c}		X ^{b,c}	X ^{b,c}										
Bloedmonsters voor en/of na uw dosis onderzoeksmiddel om de hoeveelheid onderzoeksmiddel in uw lichaam te meten	Voor de dosis		X	X		X		X	X	X	X	X	
	Na de dosis: 1 u, 3 u, 5 u, 7 u en 9 u		X					X					
	Op willekeurig moment tijdens het onderzoeksbezoek												X

C=cyclus, EB=einde van behandeling, HaT=hereditaire alfa-tryptasemie, PgX=farmacogenomica

- (a) Het farmacogenomisch monster (PgX) is optioneel
- (b) Moet worden afgenomen voor de eerste dosis onderzoeksmiddel, indien mogelijk (tijdens de keuring of op dag 1 van cyclus 1), maar kan op elk moment tijdens het onderzoek worden afgenomen.
- (c) U wordt gevraagd om 60 minuten vóór de HaT-test niet te eten of te drinken.

Tabel 2: Schema van beoordeling respons

	Keuring	Cyclus 3	Cyclus 6	Cyclus 9	Cycli met een even nummer (C12 + verder)¹	EB
Onderzoeksdag	-42 tot-1	1	1	1	1	
Beoordelingen beenmerg	X	X	X	X	X	X
Radiologische evaluaties - MRI/CT onderbuik/bekken - Beeldvormingsonderzoek van het skelet (waar nodig)	X	X	X	X	X	X
Palpatie van de milt	X	X	X	X	X	X
Fotografie	X	X	X	X	X	X
Beoordeling algehele respons		X	X	X	X	X

1. Na 12 cycli worden de beoordelingen elke 6 cycli uitgevoerd (bijv. C18D1, C24D1, etc.) en waar klinisch aangewezen.

BIJLAGE D: TOESTEMMINGSFORMULIER – PROEFPERSOON

Behorende bij

Een fase 2, open-label, klinisch onderzoek in meerdere centra naar de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetische en farmacodynamische profielen van CGT9486 als enkelvoudig middel bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose

- Ik heb de informatiebrief gelezen en begrepen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik wil meedoen.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts/specialist die mij behandelt te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming om informatie op te vragen bij mijn arts/specialist die mij behandelt over mijn medische voorgeschiedenis en/of geneesmiddelgebruik.
- Ik geef toestemming om mijn arts en/of specialist informatie te geven over onverwachte ontdekkingen die tijdens het onderzoek zijn gedaan en die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens en/of lichaamsmateriaal te verzamelen en gebruiken. De onderzoeksartsen doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden. En om het middel te laten registreren.
- Ik weet dat voor de beoordeling van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat mijn gecodeerde gegevens en mijn lichaamsmateriaal naar landen buiten de EU worden gestuurd waar privacyregels van de EU niet gelden. Ik weet dat een vergelijkbaar niveau van privacybescherming is geregeld.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- De onderzoeksarts heeft met mij besproken hoe ik het beste voorkom dat ik zwanger word/dat mijn partner zwanger wordt.

Wilt u in de tabel hieronder ja of nee aankruisen?

Ik geef toestemming om mijn gegevens te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mijn (overgebleven) lichaamsmateriaal te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat. Het lichaamsmateriaal wordt daarvoor nog 10 jaar bewaard.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>

- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Mijn naam is (proefpersoon):

Handtekening:

Datum: __/__/__

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __/__/__

<indien van toepassing>

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __/__/__

De proefpersoon krijgt een volledig informatiebrief mee, samen met een getekende versie van het toestemmingsformulier.