

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Een onderzoek met talquetamab met andere antikankertherapieën bij proefpersonen met multipel myeloom

Officiële titel: Een multi-arm fase 1b-onderzoek met talquetamab met andere antikankertherapieën bij proefpersonen met multipel myeloom

Behandeling C: talquetamab + lenalidomide

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U ontvangt deze brief omdat u de aandoening multipel myeloom heeft. Uw ziekte heeft niet gereageerd op of u heeft een terugval gehad na het ondergaan van een standaardbehandeling met bekend effect op multipel myeloom.

U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in **bijlage I**.

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 vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige, zie **bijlage A** voor contactgegevens.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Janssen Research & Development, N.V., in Nederland vertegenwoordigd door Janssen-Cilag B.V., Graaf Engelbertlaan 75, 4837 DS, Breda, heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we Janssen Research & Development, N.V. steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit zijn artsen, voeren het onderzoek uit in verschillende ziekenhuizen. De opdrachtgever betaalt dit onderzoek.

Voor dit gehele onderzoek zijn ongeveer 100 proefpersonen met multipel myeloom uit verschillende landen nodig, in de leeftijd van 18 jaar en ouder. In Nederland zullen naar verwachting ongeveer 14 proefpersonen meedoen. De medisch-ethische toetsingscommissie, Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO), heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Wat is het doel van het onderzoek?

Dit is het eerste onderzoek waarin het onderzoeksgeneesmiddel talquetamab (ook bekend als JNJ-64407564) zal worden onderzocht in combinatie met een andere antikankertherapie: lenalidomide.

Het doel van dit onderzoek is om te achterhalen of talquetamab bijwerkingen (dat wil zeggen onverwachte of ongewenste reacties op het nemen van een geneesmiddel) kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en om de veilige dosering van deze combinatiebehandeling te vinden. Een ander doel is om te achterhalen hoelang talquetamab in uw

lichaam blijft en werkzaam is. Dit wordt gemeten met bloedtesten. Daarnaast zal dit onderzoek de anti-tumoractiviteit van de combinatiebehandeling van talquetamab en lenalidomide onderzoeken.

De combinatie van talquetamab en lenalidomide wordt Behandeling C genoemd. Het maakt deel uit van een groter onderzoek, 64407564MMY1004 genaamd, waarin de veiligheid en verdraagbaarheid van talquetamab wordt onderzocht na toediening in verschillende combinaties van geneesmiddelen voor de behandeling van multipel myeloom. In dit grotere onderzoek worden de volgende behandelingen onderzocht:

- Behandeling A: talquetamab + carfilzomib
- Behandeling B: talquetamab + daratumumab + carfilzomib
- Behandeling C: talquetamab + lenalidomide
- Behandeling D: talquetamab + daratumumab + lenalidomide
- Behandeling E: talquetamab + pomalidomide

Deelnemers worden ingedeeld in één van de bovenstaande behandelingen op basis van hun ziektekenmerken en eerdere behandelingen voor multipel myeloom. De indeling zal daarnaast afhangen van welke behandelingen op dat moment mogelijk zijn (openstaan voor werving van deelnemers). Alle informatie in dit document heeft specifiek betrekking op Behandeling C en niet op andere combinaties die in het grotere onderzoek worden onderzocht.

Afhankelijk van de bijwerkingen die bij deze combinatie worden waargenomen, is het mogelijk dat u niet de volledige dosis lenalidomide krijgt, zoals vermeld op het goedgekeurde etiket. Doses lager dan het goedgekeurde etiket voor lenalidomide kunnen worden gebruikt uw de veiligheid te behouden en bijwerkingen te verminderen. Deze beslissingen worden u meegedeeld door uw behandelend arts. Het is niet bekend of het verlagen van de dosis lenalidomide de respons beïnvloedt.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

De combinatie van talquetamab en lenalidomide is een nieuwe aanpak die in ontwikkeling is voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom.

Talquetamab is een antilichaam met 2 armen: 1 arm richt zich op een eiwit op myeloomcellen, genaamd GPRC5D, en 1 arm richt zich op een eiwit op cellen van het afweersysteem van het lichaam (T-cellen), genaamd CD3. Talquetamab kan T-cellen naar de myeloomcel brengen. Dit resulteert in myeloomceldood.

Lenalidomide (ook bekend als REVLIMID®) is een antitumormiddel dat is afgeleid van thalidomide. De groep geneesmiddelen waartoe lenalidomide behoort, immunomodulerende geneesmiddelen (IMiDs), heeft de antitumorale eigenschappen van thalidomide maar minder bijwerkingen dan thalidomide. Het is goedgekeurd in meer dan 50 landen, waaronder de VS en de EU, voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom.

In dit onderzoek krijgt u ook dexamethason toegediend. Dexamethason is een glucocorticoïde steroïde die wordt gebruikt om bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van talquetamab te voorkomen en beheersen. Dexamethason wordt ook gegeven in dit onderzoek omdat het routinematig deel uitmaakt van de behandeling met lenalidomide.

Talquetamab, en talquetamab in combinatie met lenalidomide, is een experimentele behandeling en nog niet goedgekeurd voor gebruik door enige regelgevende instantie die de volksgezondheid beschermt door toezicht te houden op de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen. Daarom mag het alleen gebruikt worden in een onderzoek zoals deze.

Vanaf dit punt betekent elke verwijzing in dit document naar de term “onderzoeksgeneesmiddel” talquetamab of talquetamab in combinatie met lenalidomide.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Hoe lang u aan dit onderzoek deel zult nemen, varieert. Uw deelname duurt zolang de combinatiebehandeling u ten goede komt. Zie paragraaf 8 voor meer informatie.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

Eerst bepalen we of u kunt meedoen door het testen en meten van diverse lichaamsfuncties (dit wordt keuring genoemd). De onderzoeker zal u ook vragen naar uw medische geschiedenis. U wordt ook getest op hepatitis B en C. Als u hepatitis heeft, zullen we u dit vertellen. Als u dit niet wilt weten, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. Als de onderzoeker vermoedt dat uw centrale zenuwstelsel aangedaan is door uw multipel myeloom, zal er via een ruggenprik hersenvocht worden afgenomen (lumbaalpunctie). Als hieruit blijkt dat uw centrale zenuwstelsel er inderdaad bij betrokken is, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

De keuring moet binnen 28 dagen voordat u het onderzoeksgeneesmiddel voor de eerste keer ontvangt worden voltooid. Voordat deze onderzoeken worden uitgevoerd, moet u eerst volledig geïnformeerd zijn over het onderzoek en deze patiënteninformatie ondertekenen.

In **bijlage C** en **bijlage D** staat in detail wat er wordt gemeten en getest tijdens de keuring.

Stap 2: de behandeling

We behandelen u in “cycli”. Cycli duren 28 dagen en omvatten maximaal 5 behandelingsdagen tijdens de eerste cyclus en maximaal 4 behandelingsdagen tijdens de daaropvolgende cycli.

Talquetamab zal subcutaan worden gegeven (SC toediening). Dit houdt in dat er een korte naald wordt gebruikt om het geneesmiddel handmatig onder uw huid te injecteren. Elke SC-injectie zal in minder dan 5 minuten voltooid zijn.

In Cyclus 1 mogen gedurende de eerste 28 dagen maximaal 5 doseringen talquetamab worden toegediend, zoals bepaald door het studie evaluatie team (SET), waarin ook de onderzoeker zit. De eerste 2 tot 3 doseringen van talquetamab in Cyclus 1 zijn "opstapdoseringen". Dit betekent dat er minder dan een volledige dosis wordt toegediend. Dit wordt gedaan om eventuele reacties op de geneesmiddelen te verminderen. De opstapdoseringen worden met een tussenpoos van 2 tot 4 dagen gegeven. De behandelingsdoses zullen gedurende de rest van Cyclus 1 en daaropvolgende cycli wekelijks of tweewekelijks worden gegeven, zoals bepaald door het SET.

Tijdens Cyclus 1 wordt u na de start van elke opstapdosis en na uw eerste volledige behandelingsdosis van talquetamab gedurende 72 uur in het ziekenhuis opgenomen. Afhankelijk van de manier waarop uw lichaam op de onderzoeksgeneesmiddelen reageert, kunnen aanvullende ziekenhuisopnames nodig zijn. Voor alle overige doseringen waarvoor geen ziekenhuisopname nodig is, zult u het ziekenhuis wekelijks bezoeken voor de toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen, en voor gezondheidsonderzoeken en testen.

Lenalidomide wordt door uzelf oraal (via de mond) ingenomen en moet als een enkele dosis dagelijks op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Het toedieningschema begint op Dag 1 van Cyclus 2 en gaat door van Dag 1 tot en met 21. Daarna wordt lenalidomide eenmaal daags ingenomen, van Dag 1 tot en met 21 van elke cyclus van 28 dagen. Lenalidomide kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het breken of verdelen van de capsules met lenalidomide is niet

toegestaan. Als u een dosis van het onderzoeksgeneesmiddel overslaat of als u een deel van het onderzoeksgeneesmiddel uitbraakt, laat dit de onderzoeker/het onderzoekspersoneel dan weten.

U ontvangt het onderzoeksgeneesmiddel totdat een van de situaties beschreven in paragraaf 8 zich voordoet.

Medicatie voor en na een behandeling

Mogelijk ervaart u bijwerkingen die verband houden met het (de) onderzoeksgeneesmiddel(en). Om te proberen het risico op deze gerelateerde bijwerkingen te stoppen of te verminderen, krijgt u ongeveer een tot drie uur vóór elke toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen ook nog andere medicijnen (zie ook **bijlage G**). Sommige van deze medicijnen kunnen via de mond worden ingenomen, anderen worden via een ader toegediend. De medicijnen kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, de volgende of soortgelijke, die in het ziekenhuis kunnen worden toegediend:

- dexamethason (glucocorticoïde, een steroïde om bijwerkingen te voorkomen en te beheersen)
- difenhydramine of vergelijkbaar (een antihistamine om allergische reacties te voorkomen)
- paracetamol (een middel om koorts te voorkomen)

Op basis van de beoordeling van de onderzoeker kunt u ook medicijnen krijgen na toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen.

De verpakking van het onderzoeksgeneesmiddel is niet kindveilig. Het onderzoeksgeneesmiddel kan schade aanbrengen aan een kind. Hou het onderzoeksgeneesmiddel buiten bereik van kinderen, vermits zij de verpakking misschien kunnen openen en op die manier toegang krijgen tot het onderzoeksgeneesmiddel.

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen bevestigt u dat u begrijpt dat de verpakking van het onderzoeksgeneesmiddel niet kindveilig is. U mag niet deelnemen aan dit onderzoek als u denkt dat u het (de) onderzoeksgeneesmiddel(en) niet op een veilige plaats, buiten bereik van kinderen, kunt bewaren.

Stap 3: onderzoeken en metingen

Het aantal bezoeken voor gezondheidsonderzoeken en testen zal variëren op basis van het aantal cycli waarin u het onderzoeksgeneesmiddel ontvangt. De onderzoeker (of het onderzoekspersoneel) zal u meer informatie geven over bezoeken aan het ziekenhuis en of er aanvullende bezoeken nodig zijn.

Voor het onderzoek moet u op de volgende dagen het ziekenhuis bezoeken:

- Cyclus 1: Dag 1 (72 uur opname), Dag 4 (72 uur opname), Dag 8 (72 uur opname), Dag 15 (72 uur opname in geval van tweewekelijkse dosering) en Dag 22
- Alle volgende cycli: Dag 1, Dag 8, Dag 15 en Dag 22.

Een bezoek aan het ziekenhuis duurt tussen de 2 en de 8 uur per bezoek. De duur is afhankelijk van de onderzoeken die worden gedaan tijdens een bezoek. Bloed zal worden afgenomen tijdens bijna ieder bezoek en gedurende de eerste 3 dagen na inname van de volledige dosis talquetamab.

In **bijlage C** en **bijlage D** staat in detail welke handelingen en metingen er bij elk van de bezoeken plaatsvinden.

Stap 4: nacontrole

Tijdens de nacontrole ontvangt u geen onderzoeksgeneesmiddel meer. Nadat de behandeling met de onderzoeksgeneesmiddelen is stopgezet, wordt u verzocht terug te keren naar het ziekenhuis voor uw "einde-van-behandeling" bezoek, gevolgd door om de 4 weken een bezoek (tot 4 keer) voor gezondheidsonderzoeken en testen. Daarna kan er telefonisch contact met u worden opgenomen om na te gaan hoe u zich voelt.

In het geval dat u besluit met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen voordat uw ziekte erger wordt, kan de onderzoeker u vragen om naar het ziekenhuis te komen om de status van uw ziekte te controleren tijdens de nacontrole.

Opmerking: De coronavirus (COVID-19) pandemie kan een impact hebben op de uitvoering van dit onderzoek, bijvoorbeeld door zelf-isolatie of quarantaine voor uzelf en het onderzoekspersoneel, reisbeperkingen, beperkte toegang tot openbare plaatsen waaronder ziekenhuizen, en personeel op het ziekenhuis dat wordt toegewezen aan kritieke taken. Als u niet naar het ziekenhuis kan komen voor een gepland bezoek, worden de bezoeken zoveel mogelijk op een andere manier uitgevoerd, bijvoorbeeld op afstand of virtueel, of uitgesteld tot het moment dat de bezoeken aan het ziekenhuis kunnen worden hervat. In sommige gevallen kan de onderzoeker of het onderzoekspersoneel informatie verkrijgen via een telefoongesprek als een bezoek ter plaatse niet haalbaar is. De onderzoeker zal u informeren als dit van toepassing is.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

Er is bij dit onderzoek veel anders dan bij gewone zorg. In het schema in **bijlage D** worden de onderzoeken en metingen die *cursief* zijn aangegeven waarschijnlijk uitsluitend in het kader van dit onderzoek gedaan (en zijn dan extra ten opzichte van de gewone zorg). In **bijlage C** vindt u een tabel die laat zien wat er tijdens elk bezoek gebeurt.

5. Welke afspraken maken we met u?

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

- U neemt het onderzoeksgeneesmiddel en medicatie voor en na de behandeling in op de manier die de onderzoeker u heeft uitgelegd.
- U doet tijdens dit onderzoek niet ook nog mee aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- U komt naar iedere afspraak.
- U ondergaat geen chemotherapie of antikankertherapie (anders dan de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel), experimentele therapie of radiotherapie terwijl u deelneemt aan dit onderzoek.
- U draagt de deelnemerskaart van het onderzoek bij u. 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.
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:
 - U wilt andere medicijnen gaan gebruiken. Ook als dit homeopathische middelen zijn, natuurgeneesmiddelen, vitaminen of geneesmiddelen van de drogist.
 - U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
 - U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
 - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
 - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Als u deelneemt aan dit onderzoek, zullen we u verder vragen de lijst in **bijlage E** te volgen met dingen die u wel en niet moet doen.

Mag u of 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 tijdens het onderzoek. Bent u een man, en heeft u een vrouwelijke partner? Dan moet u ervoor zorgen dat zij niet zwanger kan worden van u. Lenalidomide mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven, omdat het ernstige of levensbedreigende geboortefwijkingen kan veroorzaken. De fabrikant van dit geneesmiddel heeft een zwangerschapspreventieprogramma (ZPP) en u moet akkoord gaan met dit programma. Dit betekent onder andere dat u tijdens het onderzoek 2 vormen van anticonceptie gelijktijdig moet gebruiken en

elke 3 tot 4 weken een zwangerschapstest uit moet voeren tot 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (zie ook **bijlage F**). De onderzoeker zal u dit programma uitleggen. De onderzoeker vertelt u hoe u het beste een zwangerschap voorkomt. Praat hierover met uw partner.

Toch zwanger?

Wordt u toch zwanger tijdens het onderzoek? Laat dit dan meteen weten aan de onderzoeker. U moet dan in overleg met de onderzoeker zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek. Wordt uw partner zwanger van u tijdens het onderzoek? Vraag haar dan toestemming om dit aan de onderzoeker 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 alleen als u of uw zwangere partner daar toestemming voor geeft. Ten slotte melden we de zwangerschap aan de opdrachtgever van dit onderzoek.

Zwanger worden na het onderzoek?

De onderzoeker zal met u bespreken of deelname aan het onderzoek gevolgen kan hebben als u later zwanger wilt worden. In **bijlage F** vindt u meer informatie over anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding.

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

Deelnemen aan een onderzoek houdt enig risico in.

Dit is het eerste klinische onderzoek waarbij de combinatiebehandeling (talquetamab in combinatie met lenalidomide) aan mensen wordt gegeven.

De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's verbonden aan de behandeling van talquetamab in combinatie met lenalidomide, zijn niet bekend. Op basis van onderzoeken in een reageerbuis en in levende dieren, klinische ervaring met de onderzoeksmiddelen afzonderlijk, en klinische ervaring met een vergelijkbaar geneesmiddel dat immuuncellen bindt, zijn er enkele bijwerkingen mogelijk bij patiënten die behandeld worden met talquetamab in combinatie met lenalidomide. U leest daarover meer in **bijlage G**.

U moet de onderzoeker of het onderzoekspersoneel vertellen over alle voorgeschreven en vrij verkrijgbare geneesmiddelen die u inneemt. Dit omvat ook vitamines en kruiden. Tijdens dit onderzoek kunt u sommige behandelingen niet voortzetten. De onderzoeker kan uw huidige geneesmiddelen langzaam verminderen en stoppen. Stop niet met het gebruik van uw huidige geneesmiddelen, tenzij de onderzoeker u dat zegt. Vraag de onderzoeker of het onderzoekspersoneel gerust om meer uitleg over het gebruik van andere geneesmiddelen en supplementen.

De onderzoeken zelf kunnen ook bijwerkingen/nadelige effecten geven. U leest daarover meer in **bijlage H**.

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.

Dit is het eerste onderzoek met deze nieuwe combinatiebehandeling. Er zijn nog geen bekende voordelen verbonden aan deze combinatiebehandeling. Er is mogelijk geen voordeel voor u. Tijdens het onderzoek kan uw gezondheid gelijk blijven of verslechteren. Terwijl u aan dit onderzoek meedoet, zal de onderzoeker uw toestand nauwlettend in de gaten houden.

Talquetamab heeft in andere onderzoeken activiteit tegen multipel myeloom laten zien, wanneer het alleen werd gegeven. Door deel te nemen aan dit onderzoek kan uw toestand verbeteren. Het kan helpen uw ziekte stabiel te houden of de ziekte weg te houden, maar dit is niet gegarandeerd. Uw ziekte kan tijdens dit onderzoek ook verergeren. Hoewel u persoonlijk mogelijk niet profiteert van de behandeling, kunt u door deel te nemen aan dit onderzoek toekomstige patiënten helpen.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- U kunt last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van de onderzoeksgeneesmiddelen, zoals beschreven in paragraaf 6.
- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek (u leest hierover meer in **bijlage H**). Bijvoorbeeld: bloedafname kan wat pijn doen. Of u kunt daardoor een bloeditstorting krijgen. Indien er beenmerg afgenomen wordt, doet dit pijn.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet opgenomen worden in het ziekenhuis. Of langer in het ziekenhuis verblijven dan normaal.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

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

Bij een röntgenfoto, CT-scan, of PET-CT-scan gebruiken we röntgenstraling en/of radioactieve stoffen. In dit onderzoek, afhankelijk van het type beeldvorming, kunt u 2,04 mSv aan straling krijgen voor een CT-skeletonderzoek en tot 8-16 mSv voor een PET-CT-skeletonderzoek. De totale straling voor dit onderzoek zal afhangen van uw ziektestatus en of verdere beeldvorming nodig is voor de evaluatie van uw ziekte. Uw behandelend arts zal met u bespreken of er aanvullende beelden nodig zijn. Ter vergelijking: de 'gewone' straling die iedereen in Nederland sowieso krijgt, is ongeveer ~2,5 mSv per jaar. Het kan geen kwaad als u voor een medische reden een onderzoek of behandeling met straling moet ondergaan.

- Krijgt u vaker een onderzoek met straling? Bespreek dan met de onderzoeker of het verstandig is dat u meedoet.
- 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.

Het is mogelijk dat er tijdens het onderzoek, bij een röntgenfoto, CT-scan, PET-CT-scan of MRI of bij genetisch onderzoek toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of die van uw familieleden. In dit geval zal uw eigen huisarts of specialist met u bespreken wat er verder moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen zorgverzekering.

Wilt u niet meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de gewone behandeling voor uw ziekte, multipel myeloom. In plaats van deelname aan dit onderzoek, kunt u ervoor kiezen om andere behandelingen te ondergaan die mogelijk beschikbaar zijn voor uw ziekte. Daarnaast kunnen er ook andere onderzoeken zijn waaraan u mogelijk kunt deelnemen. Door deel te nemen aan dit onderzoek, zou u mogelijk af kunnen zien van meerdere goedgekeurde therapieën met bewezen werkzaamheid en veiligheid. De onderzoeker kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en over de voor- en nadelen daarvan.

8. Wanneer stopt het onderzoek?

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

De tijd dat u in dit onderzoek zit, varieert. De reden hiervoor is dat u in het onderzoek blijft en het onderzoeksgeneesmiddel blijft krijgen zolang u er baat bij heeft of totdat:

- Er zijn aanwijzingen dat de onderzoeksgeneesmiddelen uw ziekte niet goed genoeg onder controle houden;
- U krijgt onaanvaardbare bijwerkingen of uw toestand is niet goed genoeg om door te gaan.
- U bent zwanger geworden.
- U een ander type antikankertherapie of geneesmiddel voor uw ziekte heeft ontvangen.
- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gewone behandeling voor multipel myeloom. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een nacontrole.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een nacontrole.
- U volgt de instructies van de onderzoeker en/of zijn medewerkers niet op.
- U voldoet niet langer aan de criteria voor deelname.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - de opdrachtgever,
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

De onderzoeker en/of één van zijn medewerkers zal met u bespreken waarom het onderzoek stopt voor u, welke andere behandelingen of onderzoeken mogelijk zijn en of een nacontrole voor het opvolgen van eventuele bijwerkingen nodig is.

In elk geval, als uw deelname aan het onderzoek vroegtijdig stopt, zal de onderzoeker uw verdere medische zorg met u bespreken.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens en het lichaamsmateriaal (bloed, urine en beenmerg) die tot het moment van stoppen zijn verzameld. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd. Geef dit door aan de onderzoeker.

Indien u vroegtijdig met het onderzoek stopt en de onderzoeksgeneesmiddelen niet langer gebruikt, zal de onderzoeker u vragen om voor een “einde-van-behandeling” bezoek naar het ziekenhuis te komen voor de laatste testen. Deze informatie wordt toegevoegd aan uw onderzoeksdossier. Indien u bijwerkingen hebt nadat u vroegtijdig met het onderzoek bent gestopt, kan de onderzoeker of het onderzoekspersoneel contact opnemen met uw andere behandelende artsen die u regelmatig ziet. Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, gaat u ermee akkoord dat deze informatie kan worden verkregen en toegevoegd aan uw onderzoeksdossier, tenzij u dit anders aangeeft.

Indien u vroegtijdig met het onderzoek stopt en op een willekeurig moment uw toestemming terugtrekt, stemt u ermee in om het gebruik van uw onderzoeksinformatie die tot het punt van het einde van het onderzoeksbezoek is verzameld niet te beperken. De opdrachtgever zal informatie van u blijven verzamelen zoals beschreven in andere secties van dit formulier voor geïnformeerde toestemming. De opdrachtgever zal geen nieuwe informatie meer over u verzamelen van alle delen van het onderzoek waarvoor u uw toestemming hebt teruggetrokken.

Zolang u baat heeft bij het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel in dit onderzoek, zal het onderzoek worden voortgezet. Het hele onderzoek is afgelopen als alle proefpersonen klaar zijn.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Kunt u de medicijnen blijven gebruiken?

De medicijnen die u heeft gebruikt bij het onderzoek, kunt u na het onderzoek niet blijven gebruiken. De onderzoeker bespreekt met u welke andere medische zorg u krijgt.

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Na uw deelname laat de onderzoeker u weten wat de belangrijkste uitkomsten zijn van het onderzoek. Dat zal pas gebeuren als alle proefpersonen het onderzoek hebben beëindigd. Het kan dus enige tijd duren.

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
- uw adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- ras en etnische afkomst
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We bewaren bloed, urine en beenmerg.

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

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens en uw lichaamsmateriaal om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren. Ook hebben we deze gegevens en het materiaal nodig om het onderzochte middel op de markt te kunnen brengen.

De monsters worden verzameld om wetenschappers te helpen met onderzoeken:

- Naar multipel myeloom.
- Hoe talquetamab in combinatie met andere geneesmiddelen kan werken, welke bijwerkingen het kan veroorzaken en of de combinatiebehandeling met talquetamab een effect op uw ziekte kan hebben.
- Hoe mensen geïdentificeerd kunnen worden die verschillend reageren op talquetamab.
- Hoe testen voor talquetamab en multipel myeloom ontwikkeld kunnen worden.

Deze biologische monsters worden geanalyseerd voor de doelstellingen van het onderzoek en voor wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan om de ontwikkeling van geneesmiddelen te helpen verbeteren en de ziekte beter te begrijpen.

Bij wetenschappelijk onderzoek hoort ook genetisch onderzoek van uw tumor. Genetisch onderzoek omvat het analyseren van uw DNA, dat instructies bevat voor uw lichaamsfuncties en eigenschappen. Ons DNA bepaalt bijvoorbeeld de kleur van ons haar en onze ogen. Uw DNA is doorgegeven van uw ouders. Uw DNA heeft ook enkele verschillen met het DNA van uw ouders. Het DNA in uw kankercellen kan verschillen van het DNA in de rest van de cellen van uw lichaam.

Genetisch onderzoek kan veranderingen (mutaties) in uw genen aan het licht brengen die ziekten kunnen veroorzaken. DNA kan ook verklaren waarom sommige mensen op bepaalde geneesmiddelen reageren en andere niet. Het kan ook verklaren waarom sommige mensen bepaalde ziekten krijgen en andere niet. Deze genetische analyses zullen belangrijke informatie

opleveren voor het onderzoek. Als u niet wilt dat deze analyses worden uitgevoerd, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

De resultaten van testen op deze monsters zijn alleen voor wetenschappelijk onderzoek. Ze worden niet gebruikt voor uw medische zorg. Ze worden niet gebruikt om een diagnose te stellen over uw gezondheid. Daarom worden deze resultaten niet aan u of de onderzoeker of het onderzoekspersoneel gegeven. De van u verzamelde monsters zullen verder worden geanalyseerd zoals beschreven in dit document, tenzij u specifiek vraagt om uw monsters te vernietigen. Dit is om de kwaliteit van het onderzoek te beschermen.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Op al uw gegevens en lichaamsmateriaal zetten we alleen deze code. 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 personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Monitors en auditors die door de opdrachtgever zijn ingehuurd, of een controleur die voor de opdrachtgever werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten. Bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, de Amerikaanse FDA of Europese EMA.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Wij bewaren uw gegevens 25 jaar in het ziekenhuis en 25 jaar bij de opdrachtgever.

Uw lichaamsmateriaal bewaren we/bewaart de opdrachtgever in het ziekenhuis. Het wordt 15 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 lichaamsmaterialen kunnen worden gestuurd naar andere leden van de opdrachtgever (onderdeel van de Johnson & Johnson-groep van bedrijven), naar contractanten die voor hen werken en naar regelgevende instanties.

Uw lichaamsmaterialen kunnen ook worden gedeeld met onderzoekspartners voor wetenschappelijk onderzoeksdoeleinden. Uw lichaamsmaterialen worden niet verkocht, uitgeleend of gegeven aan andere onafhankelijke groepen voor eigen gebruik. Onderzoekpartners die samenwerken met de opdrachtgever mogen geen lichaamsmaterialen delen met iemand die niet door de opdrachtgever is geautoriseerd. De opdrachtgever zal bepalen wat er met uw lichaamsmaterialen wordt gedaan.

Uw gegevens en uw (overgebleven) lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van uw aandoening en/of van de verdere ontwikkeling van het product/de behandelmethode. Daarvoor zullen uw gegevens tot 25 jaar worden bewaard in het ziekenhuis en uw lichaamsmateriaal 15 jaar. In het toestemmingformulier 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. U wordt geïnformeerd als de testen op uw lichaamsmaterialen voor dit onderzoek veranderen.

Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat belangrijk is voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw huisarts of specialist. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts 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. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken. Voor uw lichaamsmateriaal geldt dat wij/de opdrachtgever dit vernietigen nadat u uw toestemming intrekt. Maar zijn er dan al metingen gedaan met uw lichaamsmateriaal? Dan mag de onderzoeker de resultaten daarvan blijven gebruiken.

We sturen uw gegevens naar landen buiten de Europese Unie

In dit onderzoek sturen we uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook naar landen buiten de Europese Unie. In die landen gelden de privacyregels van de Europese Unie niet. Maar uw privacy zal op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. Als u dit niet wil, kan u niet deelnemen aan het onderzoek.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking 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 is dat de opdrachtgever en het ziekenhuis. Zie **bijlage A** voor contactgegevens en websites.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van de instelling gaan. 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: www.ClinicalTrials.gov en/of www.clinicaltrialsregister.eu. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt het onderzoek door te zoeken op nummer 64407564MMY1004. De website bevat geen informatie waarmee men kan terughalen dat het over u ging.

11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

De onderzoeksgeneesmiddelen, extra testen en de 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 (extra) reiskosten.

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

De onderzoeker stuurt uw huisarts en/of behandelend specialist een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan de onderzoeker/het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar de onafhankelijk deskundige. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek. In **bijlage A** staan contactgegevens. Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar klachtenfunctionaris/klachtencommissie van het ziekenhuis. 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.

Dank voor uw tijd.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen
- D. Bezoeken en metingen
- E. Onderzoeksregels
- F. Anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding
- G. Bijwerkingen, nadelige effecten en ongemakken van de onderzoeksgeneesmiddelen
- H. Bijwerkingen, nadelige effecten en ongemakken van de onderzoeken
- I. Toestemmingsformulier proefpersoon

Bijlage A: Contactgegevens voor UMCG

Meer informatie

Dr. W.J Plattel (onderzoeker) op telefoonnummer 050-3618267 (polikliniek).

Onderzoeksverpleegkundige/Research coordinator : Mw. M. De Vries 06-55257182.

Onafhankelijk arts

Prof. Dr. J.A Gietema, medisch oncoloog. Te bereiken op telefoonnummer 050-361 1334 en te contacteren via j.a.gietema@umcg.nl

Klachten

Klachtenfunctionaris UMCG
Huispostcode LA10
Postbus 30.001
9700 RB Groningen

U kunt de brief ook mailen naar klachtenfunctionaris@umcg.nl. U krijgt binnen 5 werkdagen een bevestiging dat wij uw brief hebben ontvangen.

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

Voor meer informatie over uw rechten: Functionaris voor de Gegevensbescherming UMCG (Piet Dinjens en Boudien Sieperda (privacy@umcg.nl)). Voor meer informatie over uw rechten kunt u kijken op: <https://www.umcg.nl/-/privacystatement-umcg>

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 krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt.

Bij schade kunt u direct telefonisch contact met de verzekeraar opnemen of hen een email sturen.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	CHUBB European Group Limited (Inward Multinationals)
Adres:	Marten Meesweg, 3068 AV, Rotterdam
Telefoonnummer:	010 289 35 45
Emailadres:	beneluxclaims@chubb.com
Polisnummer:	NLCANY05412

De verzekering betaalt maximaal € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

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

- Schade door een risico waarover we u 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 uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan 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>).

Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen

	Selectie Binnen 28 dagen voor de eerste dosis	Behandelingsperiode met cycli van 28 dagen												Einde-van- Behandeling (maximaal 30 dagen na de laatste dosis)	Opvolging (elke 4 weken) ^a	
		Cyclus 1					Cyclus 2				Alle volgende Cycli					
		D1	D4	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D8	D15			D22
Geïnfomeerde toestemming	X															
Ziekenhuisopname		Tijdens de eerste 28 dagen van de behandeling (Cyclus 1) wordt u gedurende ten minste 72 uur in het ziekenhuis opgenomen na de lagere (opstap)doseringen en na de eerste volledige behandelingsdosis met talquetamab. Aanvullende ziekenhuisopnames kunnen nodig zijn, afhankelijk van hoe uw lichaam op het onderzoeksgeneesmiddel reageert.														
Bezoek aan het ziekenhuis (als u nog niet in het ziekenhuis bent opgenomen)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Doornemen van de medische voorgeschiedenis en eerdere kankertherapieën	X															
Lichamelijk onderzoek ^b	X	X	X	X	Indien nodig	X	Indien nodig			X	Indien nodig					
Neurologisch onderzoek		X	Indien nodig													
Lengte	X															
Gewicht	X	X					X				X					
Vitale functies ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Selectie Binnen 28 dagen voor de eerste dosis	Behandelingsperiode met cycli van 28 dagen												Einde-van- Behandeling (maximaal 30 dagen na de laatste dosis)	Opvolging (elke 4 weken) ^a		
		Cyclus 1					Cyclus 2				Alle volgende Cycli						
		D1	D4	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D8	D15			D22	
ECG	X	Indien nodig															
Toediening van talquetamab ^k		X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)			
Inname van lenalidomide							D1 tot D21 ^d				D1 tot D21 ^d						
Toediening van dexamethason							X	X	X	X	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e			
Medicatie voor en na de behandeling		Indien nodig															
Bloedafname ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^g
Urineverzameling gedurende 24 uur	X	X					X					X				X ^g	X Error! Reference source not found.
Beenmergaspiratie	X ^h	Cyclus 3 en indien nodig om te bepalen of de kanker reageert op het onderzoeksgeneesmiddel.															
Skeletonderzoek (Röntgenfoto, CT of MRI)	X ⁱ	Indien nodig															
Beoordeling van extra-medullair plasmacytoom	X ⁱ	Als u in het verleden tekenen en symptomen hebt gehad van kankergroei buiten het beenmerg (extra medullair plasmacytoom): Elke 4 weken indien beoordeeld door lichamelijk onderzoek of elke 12 weken indien beoordeeld door radiologische beoordeling voor deelnemers die in het verleden plasmacytomen hebben gehad (of indien nodig voor anderen).															
Doornemen van bijwerkingen		Continu tot aan het 'Einde-van-Behandeling' bezoek of tot het begin van de daaropvolgende antikankertherapie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.															
Doornemen van geneesmiddelen		Continu tot aan het 'Einde-van-Behandeling' bezoek of tot het begin van de daaropvolgende antikankertherapie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.															

	Selectie Binnen 28 dagen voor de eerste dosis	Behandelingsperiode met cycli van 28 dagen												Einde-van- Behandeling (maximaal 30 dagen na de laatste dosis)	Opvolging (elke 4 weken) ^a	
		Cyclus 1					Cyclus 2				Alle volgende Cycli					
		D1	D4	D8	D15	D22	D1	D8	D15	D22	D1	D8	D15			D22

D=Dag

- a. Vervolgbezoeken om de 4 weken tot 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Na de opvolgingsperiode kan telefonisch contact met u worden opgenomen om na te gaan hoe u zich voelt.
- b. Tijdens de ziekenhuisopname wordt dagelijks een lichamelijk onderzoek gedaan.
- c. Tijdens de ziekenhuisopname worden vitale functies dagelijks gemeten.
- d. Als het SET besluit tot een vermindering van de dosis, dan eenmaal daags op iedere dag van de cyclus.
- e. Vanaf Cyclus 2 tot aan het einde van Cyclus 4.
- f. Tijdens de ziekenhuisopname wordt dagelijks bloed afgenomen.
- g. Niet nodig als bij een eerder bezoek progressie van de ziekte is bevestigd (dat wil zeggen: er is bevestigd dat uw ziekte erger is geworden).
- h. Als u onlangs beenmerg heeft laten afnemen als onderdeel van uw reguliere zorg, is de afname bij selectie mogelijk niet nodig.
- i. Als u onlangs een röntgenfoto heeft laten maken als onderdeel van uw reguliere zorg, is een röntgenfoto bij selectie mogelijk niet nodig.
- j. Als u dit onderzoek onlangs heeft laten doen als onderdeel van uw reguliere zorg, is het mogelijk dat dit bij selectie niet nodig is.
- k. Wekelijkse of tweewekelijkse toedieningen van talquetamab na goedkeuring van het SET.

Bijlage D: Bezoeken en metingen

Procedure	Wat is het?	Wanneer wordt het gedaan?
Geïnfomeerde toestemming	De onderzoeker of het onderzoekspersoneel zal met u praten over het onderzoek en u beslist of u mee wilt doen.	Keuringsbezoek en op elk moment dat het formulier voor geïnfomeerde toestemming is bijgewerkt om nieuwe informatie te delen.
Doornemen van medische voorgeschiedenis	U bespreekt uw huidige en vroegere gezondheid met de onderzoeker of het onderzoekspersoneel. De onderzoeker of het onderzoekspersoneel kan ook uw eerdere laboratoriumgegevens doornemen.	Keuringsbezoek.
Doornemen van geneesmiddelen	U praat met de onderzoeker of het onderzoekspersoneel over de geneesmiddelen die u gebruikt.	Elk bezoek.
Doornemen van bijwerkingen	Bij elk bezoek zal de onderzoeker of het onderzoekspersoneel u vragen naar eventuele bijwerkingen. Bijwerkingen zijn alle onverwachte of ongewenste reacties die kunnen optreden bij het nemen van een geneesmiddel of volgen van een procedure.	Elk bezoek.
Lichamelijk onderzoek	De onderzoeker of het onderzoekspersoneel controleert uw lichaam op algemene gezondheid.	Tijdens het keuringsbezoek, voorafgaand aan de lagere (opstap)doserings van talquetamab en voorafgaand aan het eerste doseringsbezoek van elke cyclus. Tijdens opname in het ziekenhuis wordt lichamelijk onderzoek dagelijks herhaald en indien nodig bij andere bezoeken.
Neurologisch onderzoek	De onderzoeker of het onderzoekspersoneel controleert uw motorische en sensorische vaardigheden, evenwicht en coördinatie, mentale toestand, reflexen en het functioneren van de zenuwen.	Voorafgaand aan de eerste lagere (opstap)dosis van talquetamab. Tijdens andere bezoeken, indien nodig.
Vitale functies	De onderzoeker of het onderzoekspersoneel zal uw bloeddruk, polsslag, aantal ademhalingen per minuut, lichaamstemperatuur en hoeveelheid zuurstof in uw bloed meten.	Tijdens het keuringsbezoek en elk behandlingsbezoek. Minstens één keer per dag tijdens ziekenhuisopname. Uw lengte zal worden gemeten tijdens het keuringsbezoek en uw gewicht zal worden gemeten tijdens het keuringsbezoek en voor elke cyclus.

Procedure	Wat is het?	Wanneer wordt het gedaan?
ECG (Electrocardiogram of hartfilmpje)	Er worden pleisters op uw borst geplakt. Deze pleisters worden verbonden met een apparaat dat de elektrische activiteit van uw hart meet.	Keuringsbezoek. Tijdens andere bezoeken, indien nodig.
Beenmergmonster	Een procedure waarbij een monster van het vloeibare deel van het zachte weefsel in uw botten wordt afgenomen.	Keuringsbezoek. Cyclus 3. Tijdens andere bezoeken, indien nodig, om te bepalen of de kanker reageert op de behandeling.
Skeletonderzoek Röntgenfoto, CT of MRI	Röntgenfoto: Er wordt een reeks röntgenfoto's gemaakt om naar de belangrijkste botten in uw lichaam te kijken. CT: Er wordt een scan gemaakt die röntgenstralen gebruikt om een gedetailleerd beeld van het lichaam te maken. MRI: Er wordt een scan gemaakt die een magnetisch veld en radiogolven gebruikt om een gedetailleerd beeld van de binnenkant van het lichaam te maken.	Keuringsbezoek. Tijdens andere bezoeken, indien nodig.
Beoordeling van extra-medullair plasmacytoma	Als u een voorgeschiedenis of tekenen en symptomen hebt van tumorgroei buiten het beenmerg (extra-medullair plasmacytoma), moet u mogelijk een aanvullend lichamelijk onderzoek, MRI, CT of PET- CT-scan ondergaan (dit is een afbeelding van de binnenkant van uw lichaam). Als uw plasmacytoma groeit of als u een nieuwe groei hebt, wordt u gevraagd met het onderzoek te stoppen. De onderzoeker zal dit met u bespreken.	Keuringsbezoek. Elke 1 tot 3 maanden; daarna indien nodig.
Afname van bloed en urine om te checken of u in aanmerking komt voor het onderzoek	Er zal bloed en urine van u worden verzameld voor algemene veiligheidstesten en om uw ziekte te onderzoeken om te controleren of u aan het onderzoek kunt deelnemen.	Keuringsbezoek.
Urinemonster	Uw urine zal worden gebruikt om het volgende te checken: <ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschap (als u een vrouw bent die zwanger kan worden). • Uw ziekte (kanker-gerelateerde eiwitten). Hiervoor wordt u gevraagd gedurende een periode van 24 uur alle urine te verzamelen en deze mee te brengen naar het ziekenhuis. 	Keuringsbezoek. De eerste dag van elke behandelingscyclus. Einde van de behandeling. De onderzoeker kan om extra urinemonsters vragen.
Ziekenhuis- opname	Tijdens de eerste 28 dagen van de behandeling (Cyclus 1) wordt u na elke lagere (opstap)dosis en de eerste volledige dosis van SC talquetamab in het ziekenhuis opgenomen.	De onderzoeker bespreekt uw Cyclus 1 (de eerste 21 dagen van de behandeling) en het schema voor verdere ziekenhuisopname met u.

Procedure	Wat is het?	Wanneer wordt het gedaan?
	Extra ziekenhuisopnames kunnen nodig zijn, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.	
<p>Verzamelen van bloed en beenmerk voor wetenschappelijk onderzoek</p>	<p>Bloed- en beenmergmonsters worden afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek zoals beschreven in paragraaf 10.</p> <p>Er zal bloed worden afgenomen voor "farmacokinetiek" om te testen hoelang de medicatie in uw lichaam blijft en of uw lichaam reageert op het onderzoeksgeneesmiddel. Er zal ook bloed worden afgenomen voor "biomarkers" om te testen hoe de behandeling inwerkt op uw cellen in uw lichaam.</p> <p>Biomarkers kunnen cellen, eiwitten of RNA of DNA (genetisch materiaal) zijn en kunnen onderzoekers en de opdrachtgever van dit onderzoek informatie geven over hoe een geneesmiddel inwerkt op zieke cellen of hoe uw lichaam op de behandeling reageert.</p> <p>Er zal beenmerg worden afgenomen om te testen hoe de behandeling op de cellen in het beenmerg werkt en hoe uw ziekte al dan niet reageert op de behandeling.</p> <p>U wordt geïnformeerd als de testen op uw monsters voor dit onderzoek zullen veranderen.</p>	<p>Bloedmonsters: Bloedmonsters voor farmacokinetiek worden afgenomen tijdens Cyclus 1, in volgende cycli op Behandelingsdag 1, aan het einde van de behandeling en 8 weken na het einde van de behandeling.</p> <p>Soms kunnen aanvullende bloedmonsters voor farmacokinetiek of biomarkers worden afgenomen op ongeplande tijdstippen, zoals in het geval van een speciale bijwerking, of een wijziging in de dosis of het schema van uw onderzoeksgeneesmiddel.</p> <p>Bloedmonsters voor biomarkers worden afgenomen bij het keuringsbezoek, tijdens meerdere bezoeken in de eerste 7 cycli van de behandeling en aan het einde van de behandeling.</p> <p>Beenmerk: Beenmerk zal worden afgenomen bij het keuringsbezoek. Er zal op een gegeven moment tijdens uw behandeling nog een beenmergafname plaatsvinden.</p> <p>Als uw ziekte goed reageert op de onderzoeksgeneesmiddelen (u heeft een "volledige respons"), worden bloed- en beenmergafnames herhaald. Jaarlijks zullen er bijkomende bloed- en beenmergafnames plaatsvinden.</p> <p>Als uw ziekte niet goed reageert (u heeft "ziekteprogressie"), wordt u gevraagd nog een keer bloed en beenmerg te laten afnemen.</p>

<p>Bloedmonsters/ testen</p>	<p>De onderzoeker of het onderzoekspersoneel zal bloed afnemen uit een ader in uw arm voor routinematige beoordelingen.</p> <p>Uw bloed zal worden gebruikt om het volgende te checken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uw algemene gezondheid. • <i>Hepatitis B en C.</i> • Uw ziekte (kanker-gerelateerde eiwitten). • <i>Hoe uw lichaam op het onderzoeksgeneesmiddel reageert.</i> • <i>Zwangerschap (als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden).</i> <p>De onderzoeker of het onderzoekspersoneel zal de testresultaten met u bespreken.</p> <p>Het totale aantal afgenomen bloedmonsters is afhankelijk van het deel van het onderzoek waarin u zich bevindt, hoelang u in het onderzoek blijft en of er om veiligheidsredenen op ongeplande tijden monsters moeten worden afgenomen. De geschatte gemiddelde hoeveelheid bloed die tijdens het hele onderzoek wordt verzameld, is:</p> <p>Tijdens het hele onderzoek wordt ongeveer 473 milliliter bloed afgenomen. Als u langer dan 7 cycli doorgaat, zal er steeds ongeveer 35 milliliter bloed per cyclus worden verzameld voor routinematige gezondheidstesten en farmacologie.</p> <p>Keuringsfase: Ongeveer 44 milliliter</p> <p>Behandelingsfase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclus 1: ongeveer 200 milliliter • Cyclus 2: ongeveer 75 milliliter • Cyclus 3 en andere cycli: ongeveer 44 milliliter <p>Opvolgingsfase: ongeveer 44 milliliter</p> <p>Soms moet een bloedtest worden herhaald.</p>	<p>Bij elk bezoek.</p>
---	---	------------------------

Bijlage E: Onderzoeksregels

Als u deelneemt aan dit onderzoek, zullen we u vragen de onderstaande lijst te volgen met dingen die u wel en niet moet doen.

Algemene onderzoeksregels	
Wat wel te doen	Wat niet te doen
<ul style="list-style-type: none"> • Geef correcte informatie over uw gezondheidsgeschiedenis en gezondheidstoestand. • Informeer de onderzoeker of het onderzoekspersoneel over eventuele gezondheidsproblemen die u tijdens het onderzoek heeft. • Vertel de onderzoeker over doktersbezoeken, ziekenhuisopnames of procedures die u heeft ondergaan en die geen deel uitmaken van het onderzoek. • Kom naar alle afspraken voor onderzoeksbezoeken. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neem niet deel aan andere medische onderzoek. • Word niet zwanger of zorg ervoor dat uw partner niet zwanger wordt. • Doneer geen bloed, eicellen of sperma, raak niet zwanger of zorg ervoor dat uw partner niet zwanger wordt terwijl u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt en gedurende 100 dagen na het stoppen van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.
Geneesmiddelen	
Wat wel te doen	Wat niet te doen
<ul style="list-style-type: none"> • Vertel de onderzoeker of het onderzoekspersoneel over nieuwe geneesmiddelen of remedies die u tijdens het onderzoek gebruikt of over veranderingen in uw geneesmiddelen. • Neem het onderzoeksgeneesmiddel in volgens de instructies. • Neem alle ongebruikte onderzoeksgeneesmiddel en alle lege verpakkingen mee naar de laatste bezoekdag van iedere behandelingscyclus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik geen andere geneesmiddelen of remedies tenzij de onderzoeker of het onderzoekspersoneel deze vooraf heeft goedgekeurd. Dit geldt voor zowel geneesmiddelen op voorschrift als zonder voorschrift, zoals vitamines en kruiden. • Geef uw onderzoeksgeneesmiddel niet aan iemand anders.

Bijlage F: Anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding

Er is op dit moment geen informatie beschikbaar over de risico's op zwangerschap en effecten op een ongeboren kind tijdens een behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Het is niet bekend of talquetamab de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

Als u een vrouw bent:

Een vrouw die zwanger is of een kind actief borstvoeding geeft, **kan niet** deelnemen aan dit onderzoek omdat het onderzoeksgeneesmiddel schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind of de baby die borstvoeding krijgt. Bovendien moet ermee instemmen om **niet** zwanger te worden en geen eicellen te doneren tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden en seksueel actief is, moet u ermee instemmen om tijdens het onderzoek 2 vormen van anticonceptie gelijktijdig te gebruiken en elke 3 tot 4 weken een zwangerschapstest uit te voeren tot 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Effectieve anticonceptiemethoden (minder dan 1% faalpercentage per jaar indien consistent en correct gebruikt) die moeten worden gebruikt tijdens dit onderzoek en gedurende 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel omvatten, maar zijn niet beperkt tot, a) orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemethoden, b) plaatsing van een spiraaltje of systeem, c) barrièremethoden, waaronder een condoom met zaaddodend middel of een diafragma met zaaddodend schuim/gel, d) een gesteriliseerde partner (effectieve bilaterale vasectomie) of echte onthouding.

Het type anticonceptie dat u gebruikt, moet worden besproken met en goedgekeurd worden door de onderzoeker **voordat** u met het onderzoek begint.

Als u toch zwanger wordt tijdens dit onderzoek en gedurende ten minste 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, dient u onmiddellijk de onderzoeker op de hoogte te brengen en te stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeker zal u adviseren over uw medische zorg en zal u vragen om hem/haar informatie te laten verzamelen over uw zwangerschap en de gezondheid van uw baby.

Als u een man bent:

Het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op de productie en kwaliteit van sperma en de voortplantingsorganen is momenteel niet bekend.

Als u seksueel actief bent, moet u akkoord gaan met het gebruik van een condoom met zaaddodend middel tijdens het onderzoek en tot 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

U mag geen sperma doneren tijdens het onderzoek en tot 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Ook als u gesteriliseerd bent, moet u een condoom gebruiken voor anticonceptie.

Als uw partner zwanger wordt in de tijd tussen het moment waarop u begint met het onderzoeksgeneesmiddel en tot 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, moet u de onderzoeker onmiddellijk op de hoogte brengen. De opdrachtgever kan u en uw partner om toestemming vragen om informatie te verzamelen over haar zwangerschap en de gezondheid van de baby.

Bijlage G: Bijwerkingen, nadelige effecten en ongemakken van de onderzoeksgeneesmiddelen

Elk geneesmiddel heeft risico's en bijwerkingen die van persoon tot persoon kunnen verschillen. Bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn. De meeste verdwijnen nadat de behandeling is gestopt, maar sommige kunnen lang aanhouden. Bijwerkingen die in onderzoeken worden waargenomen, kunnen het gevolg zijn van de ziekte van de patiënt, het onderzoeksgeneesmiddel, wisselwerkingen met andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt, andere ziekten die de patiënt heeft of een combinatie hiervan. Deze rubriek geeft u de informatie die tot nu toe bekend is over bijwerkingen die zijn waargenomen met het onderzoeksgeneesmiddel talquetamab (JNJ-64407564), gebaseerd op klinische ervaring met talquetamab tot nu toe.

Niet alle mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's die verband houden met de behandeling met de onderzoeksgeneesmiddelen zijn bekend. Er kunnen nieuwe bijwerkingen optreden. U wordt nauwlettend in de gaten gehouden en u krijgt passende zorg als er bijwerkingen optreden. Vertel het de onderzoeker als u een van de hieronder beschreven bijwerkingen heeft of als u andere bijwerkingen heeft die niet beschreven worden. U wordt geïnformeerd over nieuwe bevindingen die van invloed kunnen zijn op uw beslissing om te blijven deelnemen aan dit onderzoek.

1. Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van talquetamab?

Vanaf 6 april 2022 zijn ongeveer 713 patiënten met multipel myeloom behandeld met talquetamab. Ongeveer 102 patiënten werden behandeld met talquetamab IV (intraveneus, direct in de ader) en ongeveer 611 patiënten werden behandeld met talquetamab SC (subcutaan, onder de huid). Van de 713 patiënten kregen 495 alleen talquetamab en 218 patiënten kregen talquetamab in combinatie met andere therapieën.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen wanneer talquetamab in elke dosis aan patiënten werd gegeven, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen.

Lichaamssysteem	Heel gewoon (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)	Gewoon (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)
Immuunsysteem	<ul style="list-style-type: none"> Cytokine-afgiftesyndroom (zie "Cytokine-afgiftesyndroom" hieronder voor details) 	
Algemene aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> Pyrexie (koorts) 	
Huid- en onderhuid-aandoeningen (zie het aparte gedeelte "Huid- en nagelproblemen")	<ul style="list-style-type: none"> Huidaandoeningen Uitslag Nagelaandoeningen 	<ul style="list-style-type: none"> Palmar-Plantaire Erythrodysesthesie (handvoetsyndroom)

hieronder voor details)		
Maagdarmstelselaandoeningen (zie "Orale toxiciteit" hieronder voor details)	<ul style="list-style-type: none"> • Dysgeusie (veranderde smaak) • Droge mond • Dysfagie (problemen met slikken) • Gewichtsverlies 	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis (pijnlijke mond)
Infecties (zie "Infectie" hieronder voor details)	<ul style="list-style-type: none"> • Bovenste luchtweginfectie • Virale infecties 	<ul style="list-style-type: none"> • Longontsteking
Bloedceffecten (zie "Bloedceffecten" voor meer details)	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Febriële neutropenie (laag aantal witte bloedcellen met koorts)
Zenuwstelsel (zie "Neurologische bijwerkingen" hieronder voor details)		<ul style="list-style-type: none"> • Immuneffectorcelgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) • Encefalopathie (abnormale hersenfunctie)

Cytokine-afgiftesyndroom (CRS)

- CRS kan optreden als gevolg van de activering van immuuncellen door talquetamab. Het kan mild of matig zijn en kan in zeldzame gevallen ernstig, levensbedreigend of zelfs tot de dood leiden. De meeste patiënten met CRS met talquetamab hebben koorts, maar sommigen kunnen ook abnormale bloeddruk, koude rillingen, verhoogde hartslag, moeite met ademen, vermoeidheid of zwakte, hoofdpijn, misselijkheid, braken, piepende ademhaling of abnormale leverfunctietesten hebben. CRS is opgetreden bij ongeveer 70% van de patiënten die werden behandeld met talquetamab in elke dosis. De meeste traden op binnen de eerste paar doses, de meeste waren licht tot matig, en alle patiënten herstelden van CRS met ondersteunende behandelingen. Symptomen van CRS kunnen vergelijkbaar zijn met allergische of systemische toedieningsgerelateerde reacties die ook kunnen optreden (zie hieronder). U krijgt lagere doses talquetamab (de zogenaamde opstapdoses) voordat u de volledige behandelingsdosis krijgt, en medicijnen, waaronder steroïden, paracetamol/acetaminophen en een antihistaminicum, zullen worden gegeven vóór ten minste de eerste paar doses talquetamab om u te helpen bij het beheer van CRS.
- De onderzoeker zal u monitoren en controleren op symptomen van CRS tijdens de behandeling met talquetamab.
 - o Ziekenhuisopname kan nodig zijn voor controle of behandeling. Om CRS te behandelen, kunt u een geneesmiddel krijgen dat tocilizumab wordt genoemd. U kunt ook opnieuw corticosteroïden krijgen als uw CRS ernstig is.
 - o Tocilizumab wordt ook gebruikt voor de behandeling van COVID-19-patiënten, en als gevolg van de pandemie kan het moeilijk zijn om aan tocilizumab te komen. Als de onderzoeker geen tocilizumab kan krijgen, of als tocilizumab alleen niet voldoende is om uw symptomen onder controle te krijgen, kan hij/zij alternatieve medicijnen gebruiken om CRS te behandelen, zoals siltuximab, anakinra en/of corticosteroïden. Hoewel deze alternatieve behandelingen zijn

gebruikt om CRS te behandelen volgens studiemiddelen die vergelijkbaar zijn met degene die in deze klinische studie wordt bestudeerd, is geen enkele goedgekeurd om CRS te behandelen. Er is beperkte informatie beschikbaar ter ondersteuning van het gebruik van siltuximab en anakinra in vergelijking met tocilizumab voor de behandeling van CRS.

- o Uw arts zal de bijwerkingen van tocilizumab, corticosteroiden en elke andere behandeling die u nodig heeft, uitleggen. Als CRS ernstig is, kan de behandeling met talquetamab worden onderbroken of stopgezet.

Huid en nagel problemen

- Huid- en nagelveranderingen komen vaak voor. Over het algemeen zijn de veranderingen opgetreden na enkele maanden behandeling met talquetamab, maar ze kunnen ook eerder optreden. Huidveranderingen kunnen een droge huid, vervelling van de huid, jeuk en uitslag omvatten. Palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE), ook wel "handvoetsyndroom" genoemd, kan roodheid, zwelling en blaarvorming op handen en voeten veroorzaken. Nagelveranderingen kunnen nagelverlies, peeling, ribbels, verkleuring, breken, losraken en afstoten van de nagels en het loskomen van de nagels van de huid omvatten.
- Bij ongeveer 48% van de patiënten werden huidproblemen gezien. Nagelproblemen werden gezien bij ongeveer 29% van de patiënten.
- Huiduitslag kan lokaal zijn, op de plaats van een subcutane injectie, of kan wijdverspreid zijn. Uitslag werd gezien bij ongeveer 31% van de patiënten.
- De onderzoeker kan lotions, steroïde crèmes of steroïde pillen toedienen, en kan ook een dermatoloog raadplegen.

Orale toxiciteit

- Er kunnen orale bijwerkingen optreden, waaronder een droge mond, veranderde smaak, smaakverlies, moeite met slikken en gewichtsverlies.
- Dysgeusie (veranderde smaak of verlies van smaak) werd gezien bij ongeveer 57% van de patiënten.
- Dysfagie (moeite met slikken) werd gezien bij ongeveer 17% van de patiënten.
- Droge mond werd gezien bij ongeveer 31% van de patiënten.
- Stomatitis (pijnlijke mond) werd gezien bij ongeveer 9% van de patiënten.
- Gewichtsverlies werd gezien bij ongeveer 25% van de patiënten.
- De onderzoeker kan ondersteunende zorg geven, zoals speekselstimulerende middelen, steroïde mondspoeling of overleg met een voedingsdeskundige.

Infectie

- Vanwege het lage risico op hypogammaglobulinemie (lage antilichamen) en lage aantallen witte bloedcellen (zoals neutropenie), kan er een groter risico zijn op het krijgen van een infectie of op het krijgen van een ernstigere infectie.
 - o Infecties van de bovenste luchtwegen werden gezien bij ongeveer 16% van de patiënten en kunnen bestaan uit zwelling van de buizen die naar de longen leiden, zwelling in neus en keel, zwelling in uw sinussen en zwelling in uw neus. Virale infecties werden gezien bij ongeveer 10% van de patiënten en kunnen verkoudheid en griep omvatten. Longontsteking werd gezien bij ongeveer 7% van de patiënten die met talquetamab werden behandeld.
- Als u nu een infectie heeft, een voorgeschiedenis heeft van frequente infecties of als u

zich ziek voelt, moet u dit onmiddellijk aan de onderzoeker vertellen. Tekenen van een infectie kunnen zijn: vermoeidheid, hoofdpijn, koorts, koude rillingen, pijntjes en kwalen, hoesten, congestie, beklemd gevoel op de borst of kortademigheid. Ernstige infecties zoals longontsteking en sepsis (een levensbedreigende aandoening die ontstaat wanneer de reactie van het lichaam op een infectie de eigen weefsels en organen beschadigt) zijn ook gemeld.

- De onderzoeker kan medicijnen toedienen om infecties te voorkomen.

Bloedceleffecten

- Bij ongeveer 41% van de patiënten werd een laag aantal neutrofielen (neutropenie) gezien. Neutrofielen zijn een soort witte bloedcellen die deel uitmaken van het immuunsysteem van het lichaam dat infecties bestrijdt. Als ze te laag zijn, lopen patiënten risico op ernstige infecties. Voorvallen van koorts en neutropenie kunnen optreden en vereisen extra controle of behandeling.
- De onderzoeker zal uw bloedbeeld tijdens de behandeling controleren en zo nodig transfusies of ondersteunende zorg verlenen.
- Vertel het de onderzoeker als u symptomen van infectie krijgt, zoals koorts.

Neurologische bijwerkingen

- Neurologische bijwerkingen, waaronder het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), kunnen optreden. ICANS kan mild of matig zijn, maar kan in zeldzame gevallen ernstig, levensbedreigend of zelfs dodelijk zijn. Neurologische bijwerkingen kunnen zijn: slaperigheid, verwardheid, spraakstoornis, moeite met schrijven, delirium, gevoelloosheid/tintelingen van handen, voeten of ledematen, traag denken, moeite om dingen te onthouden en veranderde mentale toestand. De meeste gevallen van ICANS die na talquetamab werden waargenomen, waren licht of matig van aard en traden op in verband met CRS. ICANS is tot nu toe bij ongeveer 5% van de patiënten bij elke dosis opgetreden. Encefalopathie (abnormale hersenfunctie) is een andere mogelijke neurologische bijwerking en trad op bij ongeveer 2% van de patiënten die talquetamab kregen.
- De onderzoeker zal u monitoren en controleren op neurologische bijwerkingen tijdens de behandeling met het studiegeneesmiddel. Er kunnen echter andere bijwerkingen optreden dan de hierboven beschreven bijwerkingen. Vertel uw arts onmiddellijk over elke bijwerking die u ervaart. Als de bijwerkingen ernstig zijn, kan de behandeling met talquetamab worden onderbroken of stopgezet.

Aanvullende bijwerkingen van Talquetamab

Er zijn aanvullende bijwerkingen waargenomen bij toediening van talquetamab aan patiënten in de eerste klinische studie in een effectieve dosis en niet in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker. Het is echter onduidelijk of talquetamab deze bijwerkingen veroorzaakte of dat ze te wijten waren aan andere factoren, zoals multipel myeloom of de medicijnen die worden gebruikt om symptomen van multipel myeloom te behandelen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze bijwerkingen heeft.

Systemische toedienings-gerelateerde reacties

- Sommige bijwerkingen kunnen optreden tijdens of kort na studiegeneesmiddel-toediening. Dit wordt een systemische toedienings-gerelateerde reactie genoemd. Bij de patiënten die subcutaan talquetamab kregen, werden systemische toedienings-gerelateerde reacties gezien.
- Systemische toedienings-gerelateerde reacties worden meestal gezien bij de eerste paar toedieningen van een studiegeneesmiddel. Vertel het de onderzoeker meteen als u zich duizelig, zwak, misselijk, licht in het hoofd of jeuk voelt, of als u koorts, koude rillingen, hoesten, keelverstrakking, griepachtige symptomen, loopneus, niezen, keelpijn, moeite met ademen, misselijkheid, braken of pijn (in uw borst, rug, buik, spieren of gewrichten). Zoek medische noodhulp als u een van de volgende symptomen heeft: netelroos, piepende ademhaling, moeite met ademen, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel, of pijn in uw borst.
- U krijgt medicijnen, waaronder corticosteroïden, paracetamol/acetaminophen en een antihistaminicum, vóór de eerste paar toedieningen van het studiegeneesmiddel om de kans op het optreden van een systemische toedienings-gerelateerde reactie te verkleinen.
- Als u een systemische toedienings-gerelateerde reactie heeft, kan de injectie worden stopgezet, of u moet mogelijk stoppen met het studiegeneesmiddel als de reactie ernstig is. Als u een systemische toedienings-gerelateerde reactie heeft, zal de onderzoeker u blijven controleren en indien nodig wijzigingen aanbrengen in de toediening of de medicatie die vóór toediening van het studiegeneesmiddel wordt gegeven.
- Op basis van de beoordeling van de onderzoeker kunt u ook medicijnen krijgen na toediening van het studiegeneesmiddel.

Allergische reacties

- Het studiegeneesmiddel is een antilichaam gemaakt van een eiwit dat allergische reacties kan veroorzaken. Soms is het moeilijk om allergische reacties te onderscheiden van een systemische toedienings-gerelateerde reactie.
- Anafylaxie is het ergste type allergische reactie; het kan plotseling gebeuren en kan zelfs de dood veroorzaken. Sommige allergische reacties kunnen na enkele dagen optreden en kunnen koorts, huiduitslag, spierpijn en gewrichtspijn omvatten.
- De onderzoeker en het studiepersoneel staan klaar om een dergelijke reactie te behandelen als deze zich voordoet. Als dit gebeurt en het is ernstig, dan krijgt u geen verdere doses van het studiegeneesmiddel.
- Als u een allergische reactie heeft, kunt u mogelijk niet meer behandeld worden met dit soort medicijnen. In de toekomst moet u elke arts die u bezoekt vertellen dat u in dit onderzoek talquetamab heeft gekregen en een allergische reactie heeft gehad.
- Anafylactische reacties zijn tot dusver niet gemeld in klinische onderzoeken met talquetamab; daarom is de frequentie niet bekend.

Reacties op de injectieplaats

- Reacties op de injectieplaats kunnen optreden wanneer het studiegeneesmiddel via subcutane injectie wordt toegediend. Het is waargenomen bij patiënten die subcutane injecties met talquetamab kregen.
- Symptomen kunnen zijn: lichte pijn, blauwe plekken, zwelling, een branderig gevoel, jeuk, roodheid of verharding van de huid op de injectieplaats.
- Uw arts zal beslissen of een reactie op de injectieplaats moet worden behandeld en hoe deze het beste kan worden behandeld.

Immuungerelateerde effecten

- Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden wanneer het immuunsysteem wordt gestimuleerd door geneesmiddelen die immuuncellen binden. Bijwerkingen kunnen zijn: huiduitslag, abnormale leverfunctietesten, schildklier- en/of bijnierdisfunctie, ontsteking in de dikke darm en neuropathie (een neurologische aandoening die leidt tot hevige chronische pijn).

als gevolg van zenuwbeschadiging).

- De onderzoeker zal u controleren en behandelen voor deze bijwerkingen tijdens de behandeling met het studiegeneesmiddel.

Bloedceleffecten

- Laag hemoglobine (bloedarmoede) kan worden waargenomen. Hemoglobine is een onderdeel van de rode bloedcellen die de zuurstof in uw bloed transporteren.
- Er kunnen ook lage aantallen lymfocyten worden waargenomen. Lymfocyten zijn een soort witte bloedcellen die deel uitmaken van het immuunsysteem van het lichaam dat infecties bestrijdt.
- Een laag aantal bloedplaatjes kan ook worden gezien. Bloedplaatjes helpen uw bloed te stollen en bloedingen te stoppen of te voorkomen.
- De onderzoeker zal uw bloedbeeld tijdens de behandeling controleren en zo nodig transfusies of ondersteunende zorg verlenen.
- Vertel het de onderzoeker als u symptomen van infectie krijgt, zoals koorts of symptomen van een verlaagd aantal bloedplaatjes, zoals blauwe plekken of bloedingen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

- Tumorlyssyndroom is een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt veroorzaakt wanneer de kankercellen snel worden vernietigd. Tekenen van tumorlyssyndroom zijn abnormale bloedtestresultaten voor kalium-, fosfaat-, calcium- en urinezuurspiegels. Dit syndroom kan leiden tot nierbeschadiging, hartproblemen (zoals een abnormale hartslag) en toevallen. De onderzoeker zal u tijdens de behandeling met het studiegeneesmiddel controleren op tekenen van tumorlyssyndroom en zal u behandelen als dat nodig is.

Hypogammaglobulinemie

- Behandeling met het studiegeneesmiddel kan een probleem veroorzaken met uw immuunsysteem waarbij niet genoeg gammaglobuline-eiwitten (ook bekend als antilichamen) worden geproduceerd. Afname van gamma-globuline-eiwitten kan het risico op infecties verhogen.
- U mag geen levende of verzwakte vaccinaties tegen bepaalde virussen krijgen omdat er een zeer kleine kans bestaat op infectie als uw afweersysteem verzwakt is. Uw afweerreactie op vaccins kan minder zijn als u talquetamab gebruikt.
- De onderzoeker kan een behandeling aanbevelen die intraveneus immunoglobuline (IVIG) wordt genoemd en die vervangende gammaglobuline-eiwitten levert die kunnen helpen bij het bestrijden van infecties. Aanvullende behandeling kan lage doses antibiotica omvatten om mogelijke infecties te helpen bestrijden.
-

Andere

- U moet ermee instemmen geen bloed te doneren terwijl u aan deze studie deelneemt en 100 dagen nadat het laatste studiegeneesmiddel is toegediend.
- Tijdens de studie kan uw toestand hetzelfde blijven of verergeren.

Vershillende en/of andere onverwachte bijwerkingen die hier niet worden vermeld, kunnen optreden naarmate het studiegeneesmiddel aan meer mensen wordt gegeven. Vertel uw arts onmiddellijk over elke bijwerking die u ervaart.

Omdat het onderzoeksgeneesmiddel (talquetamab) nog wordt onderzocht, kunnen nog andere, momenteel onbekende risico's en ongemakken optreden. **Daarom is het van groot belang dat u elk nieuw of verergerd gezondheidsprobleem onmiddellijk aan de onderzoeker meldt. Dit geldt ook als u denkt dat het niets te maken heeft met het onderzoek (of met talquetamab), en zelfs wanneer het reeds beschreven is in dit document. Als u andere geneesmiddelen moet gebruiken, bespreek dat dan met de onderzoeker voor u ze neemt. Indien u om gelijk welke**

reden een andere arts raadpleegt tijdens het onderzoek, moet u hem/haar mededelen dat u deelneemt aan een onderzoek en uw “in-geval-van-nood-kaart” tonen. Dit kan belangrijk zijn voor een juiste diagnose en behandeling indien nodig.

2. Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van de andere medicijnen?

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van lenalidomide?

De volgende bijwerkingen zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen van lenalidomide (kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen).

- Een laag aantal witte bloedcellen (neutropenie; verhoogd risico op het krijgen van een infectie) of een laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie; verhoogd risico op blauwe vlekken of bloedingen) is waargenomen, waardoor de dosis lenalidomide die u krijgt mogelijk moet worden verlaagd of onderbroken.
- Diarree
- Vermoeidheid, gebrek aan energie
- Laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Constipatie (verstopping)
- Zwelling van handen, voeten of ledematen
- Spierkrampen/spasmses
- Rug-, bot-, buik- en gewrichtspijn
- Misselijkheid
- Koorts
- Infectie van de bovenste luchtwegen, waaronder neus, bijholten, en/of keel
- Hoesten
- Uitslag
- Moeite met slapen
- Kortademigheid
- Duizeligheid
- Verminderde eetlust/gewichtsafname
- Tremor; trillen of beven
- Longontsteking
- Bronchitis – ontsteking van de onderste luchtwegen
- Bloedstolsels: u heeft medische hulp nodig als u last krijgt van kortademigheid, pijn op de borst of gezwollen armen of benen
 - Pijn of zwelling in uw benen, vooral in uw onderbeen of kuiten als gevolg van bloedstolsels in de aderen van uw been (diepe veneuze trombose)
 - Plotselinge pijn in uw borst of moeite met ademen als gevolg van bloedstolsels in de slagaderen die naar uw longen gaan (longembolie)
- Bloedingsstoornis
- Hoge bloedsuikerspiegel
- Verlaagd calciumgehalte in het bloed
- Depressie
- Hoofdpijn
- Gevoelloosheid/tintelingen van handen, voeten of ledematen
- Bloedneus
- Ontsteking van maag en/of darmen
- Braken
- Jeuk
- Nierfalen (waaronder acuut nierfalen) –wat resulteert in een ophoping van afvalproducten in het lichaam
- Griepachtige klachten
- Droge huid
- Verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- Leveraandoeningen
- Smaakveranderingen

Allergische reacties en het tumorlyssyndroom zijn waargenomen. Het tumorlyssyndroom verwijst naar verstoringen in uw elektrolyten die worden veroorzaakt door het snel doden van kankercellen in het bloed. Dit kan optreden na het starten van de behandeling tegen kanker en kan leiden tot nierbeschadiging en hartproblemen zoals een abnormale hartslag.

Lenalidomide mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven, omdat het ernstige of levensbedreigende geboortefwijkingen kan veroorzaken. De fabrikant van dit medicijn heeft een zwangerschapspreventieprogramma (PPP) en u moet akkoord gaan met dit programma. De onderzoeker zal u dit programma uitleggen.

Er zijn aanvullende bijwerkingen waargenomen bij patiënten die lenalidomide hebben gebruikt. Vraag de onderzoeker om informatie over deze bijwerkingen.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van dexamethason?

Dexamethason kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- Hoge bloeddruk, zwelling, hoofdpijn
- Zweren in uw mond of darmen, een hoog risico op het krijgen van infecties en vertraagde wondgenezing
- Hoge bloedsuikerspiegel, spierzwakte
- Een toename in bloedingen en blauwe plekken
- Gewichtstoename, toename van eetlust, misselijkheid en braken
- Stemningswisselingen, euforie of moeite met slapen
- Problemen met het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld verhoogde oogdruk en staar)
- Gastro-intestinale problemen (bijvoorbeeld indigestie [problemen met de spijsvertering] en maagzweren)
- Acne
- Duizeligheid
- Een toename van dorst
- Vermoeidheid

Er kunnen aanvullende bijwerkingen optreden die zijn waargenomen bij patiënten die glucocorticoïden hebben gebruikt. Vraag de onderzoeker om informatie over deze bijwerkingen.

De bijwerkingen van de overige medicijnen die u tijdens dit onderzoek krijgt, kunt u nalezen in de bijsluiters die u bij deze informatiebrief heeft ontvangen. Indien u vragen heeft over deze bijsluiters, stel deze dan aan uw arts.

Bijlage H: Bijwerkingen, nadelige effecten en ongemakken van de onderzoeken

De onderzoeken tijdens het onderzoek kunnen de volgende ongemakken en risico's veroorzaken:

- ECG: over het algemeen zijn er geen risico's verbonden aan het maken van een ECG. De pleisters kunnen aan uw huid trekken of roodheid of jeuk veroorzaken.
- Beenmergmonsters: een verdovend middel dat een stekend of branderig gevoel kan veroorzaken, kan worden geïnjecteerd op de plaats waar het beenmergmonster wordt afgenomen. Een biopsienaald gaat door de huid het bot in en dit kan een korte, scherpe pijn veroorzaken. Als de beenmergvloeistof uit het bot wordt gehaald, kan een korte, scherpe pijn ontstaan. Omdat de binnenkant van het bot niet kan worden verdoofd, kan deze procedure enig ongemak geven. Echter, niet alle patiënten ervaren ongemak. Mogelijke bijwerkingen van het afnemen van beenmergmonsters omvatten onder meer pijn, bloeding, blauwe plekken, infectie, evenals een reactie op het verdovingsmiddel.
- Röntgenfoto: het stralingsniveau dat vrijkomt bij het nemen van de röntgenfoto('s) voor dit onderzoek is klein. Er is geen belangrijk risico door deze hoeveelheid straling.
- Bloedafname: dit kan (in zeldzame gevallen) pijn, bloedingen, bloeditstoringen of infectie op de plek van bloedafname veroorzaken. Het is ook mogelijk dat u zich duizelig voelt of flauwvalt tijdens de bloedafname.
- MRI: er zijn geen risico's of bijwerkingen bekend bij het ondergaan van een MRI. MRI-machines produceren luide, bonkende geluiden waardoor sommige mensen gestrest of overstuur raken. U kunt zich ook ongemakkelijk voelen in de machine als u zich niet graag in kleine ruimtes bevindt of als u moeite heeft om stil te liggen. Als er contrastmateriaal wordt gebruikt, vertelt de onderzoeker u over de mogelijke bijwerkingen of allergische reacties. Contrastmiddelen kunnen allergische reacties en nierschade veroorzaken. Allergische reacties kunnen milde jeuk gepaard met netelroos omvatten, maar ze kunnen ook leiden tot een ernstige levensbedreigende noodsituatie door ademhalingsmoeilijkheden. Als dit gebeurt, is het te behandelen. Bij het ondergaan van een MRI-scan mag u geen metalen voorwerpen of implantaten in of op uw lichaam hebben.
- CT-scan: CT-scans veroorzaken lage stralingsniveaus, die een klein risico vormen op het ontstaan van kanker en andere defecten. Het risico van een individuele scan is echter klein.
- PET-scan: PET-scan is een pijnloze beeldvormende techniek. U wordt geïnjecteerd met een zwak radioactieve suiker die zogenaamde gammastralen uitstraalt. Met behulp van deze stralen kan er een foto gemaakt worden die hotspots markeert en die daardoor gebieden van hoge activiteit in uw lichaam aangeeft. U zult op een tafel liggen die u in en uit een tunnel beweegt. U moet heel stilliggen terwijl een foto wordt gemaakt.

Bijlage I: Toestemmingsformulier proefpersoon

Behorende bij een onderzoek met talquetamab met andere antikankertherapieën bij proefpersonen met multipel myeloom

- 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 meedoe.
- 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 of specialist(en) die mij behandelt te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om informatie op te vragen bij mijn huisarts of specialist(en) die mij behandelt over mijn medische geschiedenis.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens en/of lichaamsmateriaal te verzamelen en gebruiken. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden. En om het middel te laten registreren.
- Ik weet dat mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal naar andere leden van de opdrachtgever en aan andere (commerciële) partijen (bijv. partners waarmee het onderzoeksgeneesmiddel verder ontwikkeld wordt of de ziekte verder wordt bestudeerd) die voor hen werken worden gestuurd.
- Ik begrijp dat genetische analyses gebeuren op mijn biologische monsters.
- Ik weet dat voor de controle 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 lichaamsmateriaal naar landen buiten de Europese Unie worden gestuurd waar privacyregels van de Europese Unie niet gelden.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden of mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 100 dagen na laatste dosering met de onderzoeksgeneesmiddelen.
- De onderzoeker heeft met mij besproken hoe ik het beste voorkom dat ik zwanger word of dat mijn partner zwanger wordt.
- Ik heb alle bijsluiters van de te gebruiken medicijnen ontvangen.
- 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 15 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:.....

Handtekening:.....

Datum: __ / __ / __

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