

Titel: Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van orale azacitidine plus best mogelijke ondersteunende behandeling te vergelijken met placebo plus best mogelijke ondersteunende behandeling bij proefpersonen met rode-bloedceltransfusie-afhankelijke anemie en trombocytopenie door IPSS myelodysplastisch syndroom met een lager risico

Geachte heer, mevrouw,

We vragen u vriendelijk om mee te doen aan een internationaal, medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie titel) waaraan in Nederland naar verwachting ongeveer 12 proefpersonen zullen meedoen. Deelname is vrijwillig. Voordat u besluit of u wilt meedoen, geven we u informatie over dit onderzoek. Lees deze informatie rustig door. Bespreek de informatie met uw partner, familie of vrienden. U kunt ook vragen stellen aan de onafhankelijke arts, die veel over het onderzoek weet. Lees ook de algemene brochure. Daarin vindt u veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek en over hoe uw persoonlijke gezondheidsinformatie kan worden verwerkt of doorgegeven aan anderen (tijdens het onderzoek en nadat het onderzoek is afgelopen).

Als u na het doorlezen van deze informatie nog vragen hebt, neem dan contact op met de onderzoeker. U kunt de contactgegevens vinden in bijlage III van dit informatieformulier.

Wereldwijd (in Australië, Canada, Europa [EU], Japan, VS en misschien in andere regio's) zullen ongeveer 386 proefpersonen meedoen aan dit wetenschappelijke onderzoek. Celgene Corporation, (86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, VS) is het bedrijf dat dit wetenschappelijke onderzoek sponsort en de onderzoeksarts, het onderzoekspersoneel en het onderzoekscentrum betaalt om het onderzoek te doen.

1. Wat is het doel van dit onderzoek?

U wordt gevraagd om mee te doen aan dit wetenschappelijke onderzoek omdat bij u een type myelodysplastisch syndroom (MDS) is vastgesteld.

MDS is een type kanker waarbij het bloed en het beenmerg betrokken zijn. Normaal gesproken produceert het beenmerg jonge, niet volledig functionerende cellen met de naam 'blasten' die uitgroeien tot witte bloedcellen die u nodig hebt om infecties te bestrijden. Bij MDS zijn de blasten afwijkend, wat betekent dat ze zich niet ontwikkelen tot volgroeide, werkende witte bloedcellen. Deze afwijkende blastcellen kunnen zich snel vermenigvuldigen en de normale rode bloedcellen en bloedplaatjes verdringen die uw lichaam nodig heeft om effectief te functioneren. Dit kan leiden tot de aandoeningen bloedarmoede (lager dan normaal aantal rode bloedcellen) en trombocytopenie (lager dan normaal aantal bloedplaatjes). Mensen met bloedarmoede kunnen gebrek aan energie hebben en zich moe voelen. Zij krijgen vaak transfusies met rode bloedcellen om zich beter te voelen. Mensen met trombocytopenie kunnen risico op bloedingen lopen en hebben mogelijk transfusies met bloedplaatjes nodig om bloedingen te voorkomen. Omdat uw MDS bloedarmoede en trombocytopenie bij u veroorzaakt, hebt u transfusies met bloed- en/of bloedplaatjes nodig.

Voor mensen met uw type MDS bestaat de standaardbehandeling veelal uit het gebruik van bloedtransfusies. Dit onderzoek is voornamelijk bedoeld om te bekijken of mensen met uw type MDS minder bloedtransfusies nodig hebben als ze een geneesmiddel met de naam azacitidine via de mond innemen (orale azacitidine).

Hoewel patiënten met een ernstige vorm van MDS in veel gevallen behandeld worden met subcutaan (onder de huid) of intraveneus (in een ader) toegediende azacitidine, wordt azacitidine bij patiënten met een 'lichtere' vorm van MDS maar weinig toegepast. Bij dit

onderzoek willen de onderzoekers achterhalen of het gebruik van azacitidine, bij inname via de mond, ook goed zal werken bij patiënten met zo'n 'lichtere' vorm van MDS.

Celgene Corporation werkt met uw onderzoeksarts samen om de volgende informatie te verkrijgen:

- welk effect, goed en/of slecht, het onderzoeksgeneesmiddel op u en uw type MDS heeft;
- welk effect, goed en/of slecht, het onderzoeksgeneesmiddel op uw kwaliteit van leven (uw algemeen welzijn) heeft;
- hoeveel onderzoeksgeneesmiddel in de bloedbaan wordt opgenomen, hoelang het onderzoeksgeneesmiddel in het lichaam blijft, en wat het verband tussen eventuele effecten en het onderzoeksgeneesmiddel is;
- of er genetische en chemische afwijkingen in uw zieke cellen in het bloed en beenmerg aanwezig zijn en of deze afwijkingen, als ze worden waargenomen, een rol spelen bij hoe uw ziekte al dan niet op het onderzoeksgeneesmiddel reageert.

U wordt erop gewezen dat het voor dit onderzoek nodig is om genetisch materiaal te testen. Uit genetische tests zal niet blijken of uw ziekte erfelijk is en hierbij zullen geen leden van uw familie worden betrokken. Een deel van deze tests is verplicht. Als u deze tests niet toestaat, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. In paragraaf 5 kunt u meer lezen over deze tests.

Het andere deel van deze genetische tests is niet verplicht; u kunt ervoor kiezen om deze tests te laten doen terwijl u de onderzoeksbehandeling krijgt. Uw deelname aan deze tests is vrijwillig. Deelname aan deze aanvullende tests is dus geen voorwaarde om te kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek. U krijgt een apart toestemmingsformulier waarop u kunt aangeven of u wel of geen toestemming geeft voor het uitvoeren van deze aanvullende tests.

2. Welk experimenteel geneesmiddel wordt er onderzocht?

Het onderzoeksgeneesmiddel bij dit onderzoek is orale azacitidine of een placebo (een tablet die er precies hetzelfde uitziet als het onderzoeksgeneesmiddel, maar geen werkzame stoffen bevat).

Azacitidine behoort tot een groep antikankermiddelen die DNA-demethylerende middelen worden genoemd. Dit soort geneesmiddelen beïnvloedt de zieke cellen in het bloed en de manier waarop het beenmerg groeit en vermenigvuldigd wordt.

Vidaza®, een vloeibare vorm van azacitidine die via onderhuidse injecties of intraveneus wordt toegediend, is voor de behandeling van MDS goedgekeurd in de VS, de EU en 30 andere landen, waaronder Canada, Zwitserland, Australië en Japan. De orale vorm van azacitidine is echter niet goedgekeurd voor de behandeling van MDS en is experimenteel (wordt getest) bij dit onderzoek. De veiligheid en werking ervan is nog niet volledig vastgesteld.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek is verdeeld in de volgende fasen: screening, behandeling en follow-up. Als u ermee instemt om mee te doen met dit onderzoek, neemt u deel aan alle of een aantal fasen. Afhankelijk van hoe u reageert, krijgt u het onderzoeksgeneesmiddel zolang u er baat bij hebt.

Voordat u het onderzoeksgeneesmiddel kunt krijgen, dienen bepaalde tests, onderzoeken en procedures te worden uitgevoerd om erachter te komen of u aan dit klinisch-wetenschappelijke onderzoek kunt meedoen. Een aantal van deze tests maken normaal gesproken deel uit van uw reguliere behandeling bij MDS en worden meestal ook gedaan als u niet aan het onderzoek meedoet. Nadat alle screeningsprocedures zijn uitgevoerd, zal uw

onderzoeksarts de uitslagen doornemen en u vertellen of u wel of niet in het onderzoek kunt worden opgenomen.

Als uit de uitslagen van de screeningsprocedures blijkt dat u niet aan het onderzoek kunt meedoen, zal eventuele informatie die tot dan toe al over u verzameld was en die niet belangrijk is voor uw medische behandeling, vernietigd worden.

Als uit de tests, onderzoeken en procedures tijdens de screening blijkt dat u aan het onderzoek kunt meedoen, hebt u op de beide volgende behandelingen evenveel kans:

- 1) orale azacitidine plus best mogelijke ondersteunende behandeling;
- 2) placebo plus best mogelijke ondersteunende behandeling.

De best mogelijke ondersteunende behandeling kan bestaan uit transfusies van rode bloedcellen of volbloed, transfusies van vers ingevroren plasma, transfusies van bloedplaatjes, therapie tegen infectie en voedingsondersteuning. Afhankelijk van uw reactie kunt u het onderzoeksgeneesmiddel krijgen zolang u hier baat bij hebt.

Het betreft een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. Dit houdt in dat u op basis van toeval zult worden ingedeeld in een van de twee onderzoeksgroepen (dit wordt 'randomiseren' genoemd), en dat u en uw onderzoeksarts niet zullen weten in welke groep u bent ingedeeld.

De randomisatielijst (die op een veilige plaats wordt bewaard) zal in handen zijn van een statisticus die niet bij het onderzoek betrokken is. Als u de placebo krijgt, is het onwaarschijnlijk dat deze zal helpen bij uw ziekte, maar zult u de best mogelijke standaardbehandeling blijven krijgen. In dit informatie- en toestemmingsformulier zal de aanduiding 'onderzoeksgeneesmiddel' zowel voor orale azacitidine als de placebo worden gebruikt.

De proefpersonen in beide groepen zullen tijdens de onderzoeksbezoeken dezelfde tests en procedures ondergaan.

U komt eenmaal per 7 dagen tijdens de eerste twee behandelperioden, ook wel een 'cyclus' genoemd (één cyclus duurt 28 dagen) en tweewekelijks (elke 14 dagen) tijdens latere behandelcycli naar het ziekenhuis. Aan het begin van elke cyclus van 28 dagen krijgt u een voorraad onderzoeksgeneesmiddel om thuis in te nemen.

U komt ook terug naar het ziekenhuis voor laboratoriumanalyse en bloedingsbeoordelingen (gedurende cyclus 1 en 2 van de behandeling elke week en gedurende cyclus 3 tot 12 elke twee weken). U mag het onderzoeksgeneesmiddel gedurende ongeveer 6 cycli (24 weken) innemen zolang uw ziekte niet erger wordt, u geen onbehandelbare bijwerkingen krijgt en u het goed vindt om onderzoeksbehandeling te blijven krijgen. U moet het de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel onmiddellijk laten weten als u bijwerkingen in de vorm van bloedingen of infecties heeft door afname van uw bloedcellen, met name gedurende de eerste 6 behandelingscycli. Na 6 cycli (24 weken) zal uw onderzoeksarts regelmatig bij u beoordelen of het onderzoeksgeneesmiddel helpt. Als het beter gaat met uw ziekte kunt u doorgaan met het onderzoeksgeneesmiddel. Als het niet beter met u gaat zal uw onderzoeksarts u vertellen dat u moet stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en andere behandelingsopties met u bespreken.

Tijdens cyclus 1 en 2 zullen de volgende beoordelingen plaatsvinden (niet bij ieder bezoek zullen alle beoordelingen nodig zijn):

- U krijgt vragen over uw lichamelijke activiteit en er wordt een lichamenlijk onderzoek bij u verricht;
- Uw vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie) en uw gewicht worden gemeten;

- Er wordt een bloedmonster (van ongeveer 15 ml) genomen om gedurende het onderzoek uw gezondheid te kunnen controleren en te kunnen bijhouden hoe het met uw aandoening is gesteld;
- In de periode tussen 0,5 en 6,0 uur na uw inname van het onderzoeksgeneesmiddel in de kliniek wordt tweemaal bloed bij u afgenomen (ongeveer 3 ml per monster), met een tussentijd van minimaal 2 uur. Met deze bloedmonsters wordt bepaald hoeveel van het onderzoeksgeneesmiddel in uw bloedbaan wordt opgenomen en hoelang het onderzoeksgeneesmiddel in uw lichaam aanwezig blijft;
- Een urinemonster wordt afgenomen bij de screening en telkens wanneer uw onderzoeksarts dit nodig vindt.
- Bij de screening worden een beenmergaspiraats (een monster beenmergvocht uit het borstbeen of het heupbeen) en een beenmergbiopsie (een monster beenmerg uit het heupbeen) afgenomen. Op dag 1 van cycli 3, 6, 12 en elke 6 maanden daarna wordt een beenmergaspiraats (en/of -biopsie, indien nodig) afgenomen voor diagnose en beoordeling van de reactie van de ziekte op de onderzoeksmedicatie, cytogenetische tests (tests op celdelen die een rol spelen bij erfelijkheid), en biomarkerbeoordelingen (tests op cellen en moleculaire deeltjes die een rol spelen bij erfelijkheid). Het is mogelijk dat bij u aanvullende beenmergaspiraten en/of -biopsies nodig zijn. Dit is afhankelijk van of uw onderzoeksarts denkt dat dit zal helpen bij het onder controle houden van uw ziekte.
- Er wordt gevraagd hoe u zich hebt gevoeld, of u bloedingen hebt gekregen, en of u nieuwe geneesmiddelen bent gaan gebruiken of procedures (waaronder transfusies van rode bloedcellen en bloedplaatjes) hebt ondergaan sinds uw vorige bezoek.
- U wordt gevraagd om twee vragenlijsten over uw welbevinden in te vullen.
- Als u een vrouw bent en zwanger zou kunnen worden, wordt u gevraagd om bij de screening en in de 72 uur voorafgaand aan dag 1 van elke behandelcyclus en wanneer u het onderzoek verlaat een zwangerschapstest te doen om na te gaan of u niet zwanger bent.

In bijlage V vindt u een overzicht waarin te zien is welke beoordelingen zullen plaatsvinden tijdens de andere bezoeken.

Tijdens uw deelname aan dit onderzoek mag u geen andere antikankermedicatie voor uw MDS gebruiken (met uitzondering van de door uw onderzoeksarts verstrekte medicatie).

- Het onderzoeksgeneesmiddel wordt geleverd als tabletten die zijn verpakt in doordrukstrips. De doordrukstrips bevatten afzonderlijke doses van het onderzoeksgeneesmiddel in kleine plastic uitstulpingen. Elke tablet of dosis onderzoeksgeneesmiddel kan door de achterkant van de strip uit de uitstulping worden geduwd. U wordt gevraagd om de tabletten met onderzoeksgeneesmiddel thuis bij kamertemperatuur in de doordrukstrips te bewaren. U wordt gevraagd om naar het ziekenhuis terug te komen voor een nieuwe voorraad tabletten.
- Vanaf de eerste dag van een nieuwe cyclus dient u gedurende 21 dagen achter elkaar twee tabletten onderzoeksgeneesmiddel tegelijk door te slikken met 240 ml water op kamertemperatuur. U dient het onderzoeksgeneesmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijd in te nemen. Nadat u het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 21 dagen achter elkaar hebt ingenomen, hebt u een rustperiode van 7 dagen (waarin geen tabletten worden ingenomen) om één cyclus af te maken. De onderzoeksbehandeling gaat met verdere cycli van 28 dagen door zolang uw ziekte

niet erger wordt, u geen bijwerkingen hebt die niet kunnen worden behandeld en u het goed vindt om de onderzoeksbehandeling te blijven krijgen.

- U kunt het onderzoeksgeneesmiddel innemen op een lege maag of bij een maaltijd van ongeveer 600 calorieën. Als u bijvoorbeeld het onderzoeksgeneesmiddel 's ochtends inneemt, kunt u uw gebruikelijke ontbijt nemen (niet meer dan 600 calorieën) vóór of na het innemen van uw dosis. U hoeft uw maaltijdcalorieën niet te meten of bij te houden.
- Als uw arts u medicatie tegen misselijkheid voorschrijft om misselijkheid en overgeven te helpen voorkomen, dient u de voorgeschreven medicatie tegen misselijkheid ten minste 30 minuten voor inname van het onderzoeksgeneesmiddel in te nemen.
- U krijgt een dagboekkaart om het volgende in te noteren: het ingenomen aantal tabletten met onderzoeksgeneesmiddel, het tijdstip waarop u uw dosis hebt ingenomen, of u uw medicatie tegen misselijkheid en overgeven hebt ingenomen en of u uw onderzoeksgeneesmiddel met ten minste 240 ml water hebt ingenomen. U krijgt een tweede dagboekkaart om eventuele bloedtransfusies (met rode bloedcellen of bloedplaatjes) te noteren die u mogelijk ondergaat buiten het onderzoeksziekenhuis. Met dit dagboek kunt u dit makkelijker bijhouden wanneer dit nodig is. Vraag in dit geval ook om een kopie van het transfusiedossier, zodat u dit met de onderzoeksarts kunt delen bij het volgende geplande bezoek. Daarnaast kan uw onderzoeksarts of -verpleegkundige ook meer informatie vragen aan uw plaatselijke kliniek, ziekenhuis of bloedbank waar u de transfusie(s) met rode bloedcellen en/of bloedplaatjes hebt ondergaan. Mogelijk is het nodig dat u een formulier moet tekenen waarin u instemt met het vrijgeven van uw medische dossier (een 'release of medical records') om te helpen bij dit verzoek.
- U dient de originele doordrukstrips (ook als ze leeg zijn) en dagboekkaarten mee te brengen bij al uw geplande ziekenhuisbezoeken. U dient eventueel onderzoeksgeneesmiddel dat u tijdens de verschillende behandelingscycli niet hebt ingenomen terug te brengen. Zolang u met het onderzoek doorgaat, krijgt u telkens genoeg voorraad onderzoeksgeneesmiddel voor één behandelingscyclus.

In totaal kan uw deelname aan het onderzoek maximaal 122 maanden duren. Dit is afhankelijk van hoelang het onderzoek al bezig is wanneer u zich inschrijft en of het onderzoeksgeneesmiddel bij u wel of niet helpt.

Als u tijdens het onderzoek ooit de behoefte hebt om de onderzoeksarts te bezoeken en het nog geen tijd is voor uw volgende bezoek, bel dan de onderzoekslocatie om een afspraak te maken. Tijdens dit bezoek kan de onderzoeksarts een aantal tests doen als hij/zij denkt dat deze nodig zijn. De onderzoeksarts kan u ook vragen om langs te komen voor een aantal extra tests als hij/zij denkt dat dit in uw belang is.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, zijn er bepaalde dingen die u dient te doen en bepaalde dingen die u niet dient te doen. Een aantal hiervan staan hieronder:

- Volg de instructies van de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel op.
- Vertel het aan de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel als u een bijwerking hebt.
- Als een andere arts u tijdens het onderzoek (voor welke aandoening dan ook) medicatie voorschrijft, dient u die arts te vertellen dat u aan een wetenschappelijk

onderzoek meedoet. U dient de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel over de nieuwe medicatie in te lichten voordat u deze gaat gebruiken. Dit is omdat de combinatie van sommige medicatie ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

- Breng eventueel ongebruikt onderzoeksgeneesmiddel en de lege verpakkingen terug.
- Doe niet mee aan andere onderzoeken terwijl u aan dit onderzoek meedoet.
- Deel nooit uw onderzoeksgeneesmiddel met iemand anders.

Vrouwen: Orale azacitidine kan schadelijk zijn voor een ongeboren kind als het aan een zwangere vrouw wordt gegeven. U kunt niet meedoen aan dit onderzoek als u zwanger bent, borstvoeding geeft of van plan bent zwanger te worden. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal u worden gevraagd om een zwangerschapstest met serum te ondergaan. Deze test vindt plaats binnen 72 uur voordat u met de onderzoeksbehandeling begint en aan het begin van elke behandelcyclus.

Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, dient u te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens het gebruik van het onderzoeksmiddel. U moet instemmen met volledige onthouding van heteroseksueel contact of ermee instemmen effectieve anticonceptie te gebruiken zolang u het onderzoeksmiddel krijgt (inclusief 3 maanden na uw laatste dosis onderzoeksmiddel). Als u tijdens het gebruik van het onderzoeksmiddel zwanger wordt of binnen de periode waarin u van uw onderzoeksarts niet zwanger mocht worden, afhankelijk van welke langer is, dient u direct de onderzoeksarts in te lichten. In dit geval zal het onderzoeksmiddel gestaakt worden. Als u binnen 3 maanden na het innemen van uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel zwanger wordt, dient u direct de onderzoeksarts in te lichten. De onderzoeksarts zal u volgen tot het einde van uw zwangerschap.

Mannen: Als u een partner hebt die kinderen kan krijgen, dient u geen kind te verwekken tijdens het gebruik van het onderzoeksmiddel en moet u instemmen met volledige onthouding van heteroseksueel contact of ermee instemmen effectieve anticonceptie te gebruiken zolang u het onderzoeksmiddel krijgt (inclusief 3 maanden na uw laatste dosis onderzoeksmiddel). Als uw partner in de periode dat u het onderzoeksmiddel krijgt of binnen de periode waarin u van uw onderzoeksarts geen kind mocht verwekken, afhankelijk van welke langer is, dient u direct de onderzoeksarts in te lichten.

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

Er zijn beoordelingen (zoals van zwangerschapstests, lichaamsfuncties, bloedafnames, vragenlijsten, lichamelijke onderzoeken, beenmergaspiraties en/of -biopten en monduitstrijkje of speeksel) die vaker of uitgebreider plaatsvinden dan als u reguliere behandeling zou krijgen.

Uw onderzoeksarts kan u in meer detail uitleggen welke beoordelingen een aanvulling zijn op uw normale behandeling. In het procedureschema (bijlage V) vindt u uitgebreidere informatie over alle (extra) procedures en (extra) bezoeken aan het ziekenhuis.

Tijdens dit wetenschappelijke onderzoek zullen er geregeld cytogenetische tests (onderzoek van die celonderdelen die te maken hebben met erfelijke eigenschappen) met uw beenmergmonsters verricht dienen te worden; dit is nodig om de diagnose te stellen, de prognose te bepalen en/of te beoordelen hoe uw aandoening op het onderzoeksgeneesmiddel reageert. Ook zullen de onderzoekers farmacokinetische tests

(tests om te bepalen hoeveel van het onderzoeksgeneesmiddel in uw bloedbaan wordt opgenomen en hoelang het onderzoeksgeneesmiddel in uw lichaam aanwezig blijft) met uw bloedmonsters verrichten. Daarnaast zullen ze een bij de screening genomen uitstrijkje van uw wangslijmvlies of speeksel en bij de screening afgenomen bloed- en beenmergmonsters gebruiken voor biomarkeronderzoek (onderzoek naar de aanwezigheid van bepaalde 'markers' in uw bloed die misschien iets kunnen zeggen over het beloop van uw aandoening en over de werking van het geneesmiddel in uw lichaam). Het laten verrichten van deze tests is een voorwaarde voor deelname aan dit onderzoek. We hebben uw handtekening nodig als teken van uw instemming met deze tests. Als u niet instemt met deze tests, kunt u niet meedoen met het onderzoek.

De bloed- en beenmergmonsters zullen worden afgenomen tijdens uw gebruik van de onderzoeksbehandeling, op momenten die in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd. Van elk beenmergmonster zal een deel worden opgestuurd naar een cytogenetisch laboratorium waarmee de onderzoeksarts samenwerkt, en daar worden bewaard. Het resterende deel van het beenmergmonster en de bloedmonsters voor de farmacokinetische tests zullen worden opgestuurd naar een centraal laboratorium, en daar worden verwerkt en opgeslagen totdat de beoordelingen worden verricht. Uw identiteit zal bij al deze stappen vertrouwelijk worden behandeld.

Aan de hand van de uitkomsten van deze tests kunnen de onderzoekers misschien meer te weten komen over de invloed die genetische en chemische veranderingen kunnen hebben op het beloop van de aandoening en op de manier waarop de aandoening op de onderzoeksmedicatie reageert, en over de manier waarop azacitidine zich na orale toediening door het lichaam verspreidt. Het is mogelijk dat u zelf niet direct iets zult hebben aan deze uitkomsten. De verzamelde informatie zou er echter wel voor kunnen zorgen dat onderzoekers MDS beter gaan begrijpen en MDS in de toekomst beter zullen kunnen vaststellen en behandelen. Patiënten in toekomstige klinische onderzoeken zouden van deze kennis kunnen profiteren.

De cytogenetische monsters zullen binnen 28 dagen nadat u in het onderzoek wordt opgenomen, verwerkt worden door het cytogenetisch laboratorium waarmee de onderzoeksarts samenwerkt. Mocht u zich uit het onderzoek terugtrekken en ons schriftelijk expliciet verzoeken om deze monsters te vernietigen, dan zullen uw nog niet geanalyseerde monsters vernietigd worden. Zonder expliciet verzoek tot vernietiging zullen de monsters na uw terugtrekking in het ziekenhuis of in een beveiligde opslaglocatie worden bewaard voor het geval het nodig zou zijn de monsters opnieuw te testen.

Tijdens het verloop van het onderzoek kunnen nieuwe plannen voor nieuwe analyses van uw monster gemaakt worden die niet werden voorzien toen u toestemde met deelname. Als dat gebeurt, zal uw onderzoeksarts u hierover vertellen. Voor het uitvoeren van nieuwe analyses op de monsters die niet verband houden met het onderzoek, is uw toestemming vereist – u wordt door uw onderzoeksarts gevraagd een nieuw toestemmingsformulier te ondertekenen om het verdere gebruik van de monsters toe te staan. U heeft het recht om deelname te weigeren.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Om uw ziekte/aandoening te laten behandelen hoeft u niet aan dit wetenschappelijke onderzoek mee te doen. Voordat u dit informatie- en toestemmingsformulier tekent, zal de onderzoeksarts andere beschikbare behandelingen of therapieën met u bespreken. Deze andere behandelingen/therapieën zijn mogelijk al goedgekeurd voor uw aandoening of het

kan zijn dat bij andere onderzoeken andere onderzoeksgeneesmiddelen worden gebruikt. Of deze andere behandelingen goed voor u zouden zijn kan een punt van discussie zijn. Het is belangrijk dat u de voordelen/risico's van alle behandelingsopties met de onderzoeksarts bespreekt.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Azacitidine is onderzocht bij proefpersonen met kanker van het bloed en andere organen in het lichaam en bij proefpersonen met andere ziekten. Hieronder volgt een lijst van de medisch belangrijkste of vaakst voorkomende bijwerkingen, gemeld tijdens afgeronde onderzoeken. Van deze bijwerkingen wordt aangenomen dat deze te maken hebben met het gebruik van azacitidine. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang aanhouden of overlijden veroorzaken. Sommige bijwerkingen verdwijnen kort nadat u stopt met het onderzoeksgeneesmiddel en andere verdwijnen mogelijk nooit. De onderzoeksarts kan het doseringsregime van azacitidine veranderen (als dat door het onderzoek wordt toegestaan) of u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te helpen verminderen. Dit is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die kunnen optreden. Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen kunt u terecht bij uw arts.

In dit onderzoek zijn bijwerkingen als gevolg van de afname van bloedcellen die overlijden tot gevolg hebben gerapporteerd in de eerste fase van de onderzoeksbehandeling (gedurende de eerste 6 cycli). U moet het de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel onmiddellijk laten weten als u bijwerkingen in de vorm van bloedingen of infecties heeft door afname van uw bloedcellen, met name gedurende de eerste 6 behandelingscycli.

Zeer vaak voorkomend (de kans hierop is 10% of meer): bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen waardoor u zich zwak of moe kunt voelen); laag aantal witte bloedcellen (al dan niet in combinatie met koorts); daling van het aantal bloedplaatjes (de cellen die het bloed helpen stollen); infecties (waaronder longontsteking of een infectie van de longen, mond, huid of urinewegen die door een bacterie, schimmel of virus is veroorzaakt); misselijkheid; overgeven; diarree; maagpijn; obstipatie; zich moe, niet lekker of zwak voelen; koorts; keelpijn met zwelling van of pijn aan de neusslijmvliezen of de neus; verminderde eetlust; gewichtsverlies; lage spiegels kalium in het bloed (wat vermoeidheid, spierzwakte of -krampen of een onregelmatige hartslag kan veroorzaken); pijn (waaronder spierpijn, gewrichtspijn, rugpijn en pijn op de borst); duizeligheid; hoofdpijn; moeite met slapen; kortademigheid (al dan niet bij inspanning); huiduitslag; jeuk; blauwe plekken (waaronder kleine rode of paarse plekjes onder de huid of ander weefsel); neusbloedingen.

Vaak voorkomend (de kans hierop is tussen 1-10%): beenmergfalen, dat is een ernstige vermindering van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (op bijna hetzelfde tijdstip), die zwakte en blauwe plekken kan veroorzaken of de kans op infecties kan verhogen; een zeer ernstige infectie van het bloed die een daling van de bloeddruk kan inhouden; (koude) rillingen; indigestie of maagproblemen; een ziekte die de darmen kan aantasten en kan leiden tot koorts, overgeven en maagpijn (diverticulitis); pijn, zwelling of zweertjes aan de binnenzijde van de mond; loopneus of sinusinfectie; bloeding, bijvoorbeeld van tandvlees, oog, hersenen, maag of rectum (aambeien) of vanwege een katheter; spierspasmen; angst; slaperigheid; bloed in de urine; haaruitval; roodheid van de huid; galbulten; hoge bloeddruk; lage bloeddruk of duizeligheid bij het gaan staan; flauwvallen; uitdroging; vocht rond de longen (pleurale effusie).

Soms voorkomend (de kans hierop is tussen 0,1-1%): allergische reactie (kan moeite met ademen, zwelling van de lippen, jeuk, huiduitslag of duizeligheid inhouden).

Zelden voorkomend (de kans hierop is minder dan 0,1%): afwijkingen bij nierfunctietest; niet goed functionerende nieren, dit heeft in zeldzame gevallen geleid tot te veel zuur in het bloed of tot nierfalen (soms fataal); bij patiënten met bepaalde vormen van kanker kan een afwijkende leverfunctie optreden die in zeldzame gevallen heeft geleid tot een gedaald bewustzijnsniveau dat is gerelateerd aan levertoxiciteit (soms fataal).

Tot de verdere bijwerkingen die zijn waargenomen bij onderzoek nadat azacitidine op de markt is gekomen en die hierboven niet zijn vermeld behoren: metabole complicaties die kunnen optreden tijdens de behandeling van kanker en soms zelfs zonder behandeling. Deze complicaties worden veroorzaakt als resultaat van afstervende kankercellen en kunnen het volgende inhouden: verandering in de bloedchemie, hoog gehalte kalium, fosfor en urinezuur en laag gehalte calcium, wat vervolgens leidt tot veranderingen in de nierfunctie, hartslag, insulinen en soms overlijden (tumorsyndroom); verdikking, ontsteking of littekenvorming in de longen; infectie van de diepere huidlagen die zich snel kan verspreiden, waarbij de huid of het weefsel beschadigd raakt en wat levensbedreigend kan zijn (necrotiserende fasciïtis); grote donkerpaarse verheven pijnlijke plekken op de huid met koorts; pijnlijke zweervorming van de huid (pyoderma gangrenosum).

Sommige patiënten die orale azacitidine gebruikten hebben ernstige diarree gehad. Als u last hebt van diarree of dunne waterige ontlasting, of opmerkt dat u op een dag vaker ontlasting hebt dan normaal, is het belangrijk dat u uw onderzoeksarts waarschuwt, zodat hij of zij u medicatie kan geven om deze bijwerking te bestrijden en uw dosis orale azacitidine indien nodig kan aanpassen.

Meld eventuele bijwerkingen die u ondervindt bij uw onderzoeksarts, ook als u niet denkt dat ze verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Risico's van de onderzoeksprocedures

Bloedtests Bloedafnames en naaldprikken gaan gepaard met wat risico. Tot de mogelijke bijwerkingen behoren: flauwvallen, bloedingen, blauwe plekken, ongemak, duizeligheid, infectie en/of pijn op de prikplaats.

Beenmergaspiratie/-biopsie Beenmerg wordt afgenomen door met behulp van een naald onder plaatselijke verdoving mergweefsel te aspireren (af te zuigen) uit de binnenzijde van uw bot (meestal uit het bekken of de heup). Tot de risico's van beenmergbiopsie en -aspiratie behoren pijn, bloedingen, blauwe plekken en/of ongemak op de biopsieplaats. Het is ook mogelijk dat er een infectie optreedt.

Elektrocardiogram (ecg) Bij het ecg worden plak-elektroden op de huid aangebracht. Er kan sprake zijn van lichte roodheid of ontsteking als gevolg van een allergische reactie op het hechtmiddel dat wordt gebruikt om de elektroden op de huid te bevestigen.

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

Als u met deelname aan dit onderzoek akkoord gaat, kunt u hier al dan niet direct medisch baat bij hebben. Uw toestand kan tijdens het onderzoek zelfs verslechteren. De tijdens dit onderzoek verzamelde informatie zal de artsen en onderzoekers helpen om meer te weten te komen over het onderzoeksgeneesmiddel/de onderzoekstherapie, waarvan andere mensen met MDS, CMML (chronische myelomonocytair leukemie) of AML (acute myeloïde leukemie) kunnen profiteren. Er is echter geen garantie dat dit zal gebeuren.

De nadelen van meedoen zijn dat u extra bezoeken aan het ziekenhuis dient te brengen, de instructies voor deelname aan het onderzoek (paragraaf 4) dient op te volgen en bijwerkingen kunt krijgen (paragraaf 7).

9. Wat gebeurt er als u uw deelname aan het onderzoek wilt stopzetten of wanneer het onderzoek is afgelopen?

Uw deelname aan het onderzoek is volledig vrijwillig en u beslist zelf of u wel of niet aan het onderzoek wilt meedoen. Uw beslissing om niet mee te doen of het onderzoek te verlaten zal geen gevolgen hebben voor de zorg die u nu of in de toekomst krijgt. U hoeft niemand te vertellen waarom u niet aan het onderzoek mee wilt doen.

U kunt het onderzoek op elk moment verlaten zonder een reden te geven. Gegevens verzameld voorafgaand aan uw terugtrekking kunnen nog worden verwerkt, naast andere gegevens verzameld als onderdeel van klinisch onderzoek. Als u echter het onderzoek vanwege een bijwerking (ongemak of verslechtering van uw gezondheid) verlaat, is het erg belangrijk dat u de onderzoeksarts over de bijwerking inlicht. Als u ervoor kiest om niet aan het onderzoek mee te doen of om het onderzoek te verlaten, zal dit geen nadelige gevolgen hebben of resulteren in verlies van voordelen waar u recht op hebt.

Zodra u denkt dat u met het onderzoek wilt stoppen, dient u dit aan de onderzoeksarts/het onderzoekspersoneel te laten weten. Zij zullen u dan vertellen hoe u het best veilig kunt stoppen. Het is erg belangrijk dat u langskomt voor het bezoek voor stopzetting van de behandeling om de procedures aan het eind van de behandeling te ondergaan. De onderzoeksarts zal beschrijven welke zorg voor u wordt geregeld nadat uw deelname aan het onderzoek is beëindigd. Dit gebeurt als er aanvullende zorg nodig is vanwege uw deelname aan het onderzoek en als uw zorg verschilt van wat normaal gesproken te verwachten is op grond van uw medische toestand. De onderzoeksarts kan ook met u praten over verdere follow-up en verdere gegevensverzameling in verband met uw gezondheid.

De onderzoeksarts kan u op elk moment tijdens het onderzoek uit het onderzoek halen als hij/zij dit in uw belang acht. Celgene kan het onderzoek op elk moment stopzetten (bijvoorbeeld om veiligheidsredenen). Als dat gebeurt, zal u worden uitgelegd wat hiervoor de reden is.

Als uw onderzoeksdeelname wordt gestopt, zal de onderzoeksarts de verdere medische zorg en follow-up regelen.

Andere redenen waarom u niet langer aan het onderzoek mag meedoen zijn:

- U doet niet wat de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel u vraagt om te doen.
- U bent niet bereid of in staat om u aan de regels van het onderzoek te houden (u komt bijvoorbeeld niet opdagen bij onderzoeksafspraken).
- U voldoet niet langer aan de voorwaarden van het onderzoek.
- U hebt bijwerkingen.
- Als u een vrouw bent en zwanger wordt, zult u uit het onderzoek worden gehaald.
- Ook als u een man bent en uw partner zwanger wordt, kunt u uit het onderzoek worden gehaald.
- Uw MDS wordt erger.

Als u 6 cycli (24 weken) afmaakt, zal uw onderzoeksarts regelmatig beoordelen of het onderzoeksgeneesmiddel helpt bij u. Als het onderzoeksgeneesmiddel een gunstig effect op uw ziekte heeft, kunt u het blijven gebruiken. Als het onderzoeksgeneesmiddel geen gunstig effect op u heeft, zal uw onderzoeksarts u vragen om met het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen en andere behandelingsopties met u bespreken.

U zult tot 28 dagen na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel of tot uw laatste onderzoeksbezoek (afhankelijk van welke periode langer is) worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen en eventuele andere medicatie of procedures. Het onderzoekspersoneel zal vervolgens na het eerste jaar en daarna elke drie maanden contact met u of uw reguliere arts opnemen om te vragen naar uw gezondheid en eventuele behandeling die u voor MDS hebt gekregen.

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

Voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet, is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan dit onderzoek. Dit geldt voor schade die zich voordoet tijdens deelname aan het onderzoek of binnen 4 jaar na afronding van deelname aan het onderzoek. In bijlage II vindt u de verzekerde bedragen, uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

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

Het onderzoek zal zo veel mogelijk volgens plan worden uitgevoerd. De omstandigheden kunnen echter veranderen, bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam of door net ontdekte feiten. Als zulke omstandigheden zich voordoen, zullen ze onmiddellijk met u worden besproken. U kunt dan besluiten of u wel of niet wilt doorgaan met het onderzoek. Als uw veiligheid of welzijn in gevaar is, zal de onderzoeker uw deelname aan het onderzoek onmiddellijk stopzetten.

12. Wat gebeurt er met uw gegevens?

In de algemene brochure wordt uitgelegd hoe er met uw gegevens wordt omgegaan. Kijk in deze brochure voor meer informatie.

De manier waarop met uw onderzoeksgegevens zal worden omgegaan, is in overeenstemming met de in Nederland geldende Wet bescherming persoonsgegevens. Dit houdt in dat in het geval dat uw onderzoeksgegevens of gecodeerde lichaamsmaterialen zouden worden doorgestuurd naar (laboratoria in) andere landen, de medewerkers ter plaatse in geen enkel geval in staat zullen zijn uw onderzoeksgegevens naar u als persoon te herleiden.

Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om informatie die in dit onderzoek is verzameld te verzenden of over te dragen naar andere landen of naar regelgevende overheidsinstanties. Dit kan verzending buiten uw land betekenen. In dit geval is het mogelijk dat voor de gegevens niet dezelfde gegevensbeschermingswetten gelden en is het mogelijk dat de gegevens minder beschermd worden. In elk geval zullen alle ontvangers de vertrouwelijkheid handhaven in overeenstemming met de wetgeving van uw land.

Ook kunnen de resultaten van dit onderzoek worden gepubliceerd in een medisch boek of tijdschrift of worden gebruikt voor onderwijsdoeleinden; uw identiteit zal hierbij echter niet bekend worden gemaakt. U hebt het recht om het gebruik en de bekendmaking van uw medische informatie te controleren. Door dit informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen geeft u Celgene Corporation toestemming om uw persoonlijke gegevens (inclusief vertrouwelijke persoonlijke gegevens) te verwerken en deze gegevens (door) te sturen naar andere bedrijven en/of regelgevende overheidsinstanties.

Om ervoor te zorgen dat het onderzoek correct wordt uitgevoerd, zullen uw gegevens (medische dossiers en onderzoeksdossiers) worden ingezien en kunnen deze worden geïnspecteerd en/of gefotokopieerd door Celgene Corporation, aan Celgene gelieerde bedrijven en/of bedrijven die Celgene helpen bij dit onderzoek, regelgevende overheidsinstanties zoals het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), institutionele beoordelingscommissies/onafhankelijke ethische commissies.

We willen graag uw gecodeerde gegevens bewaren. Misschien kunnen we hiermee later nog een onderzoek uitvoeren. Vanzelfsprekend hebben we er alle begrip voor als u dit niet wilt. Als u het goed vindt dat we uw gecodeerde gegevens voor toekomstig onderzoek bewaren, zullen we contact met u opnemen als dit andere onderzoek wordt uitgevoerd. U kunt dan nog steeds beslissen of we uw gecodeerde gegevens wel of niet mogen gebruiken.

In het kader van dit onderzoek zullen we uw medisch dossier moeten inzien om bepaalde informatie over u te achterhalen, zoals uitslagen van bloedonderzoek of biospiersresultaten. We zullen u vragen om hiervoor toestemming te geven.

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

Wat gebeurt er met eventuele monsters die u afstaat?

Eventuele biologische monsters (bloed, weefsel of urine) die u afstaat voor het klinische onderzoek zullen alleen worden geïdentificeerd via een code. De monsters en de codesleutel zullen veilig en apart worden bewaard. De codesleutel zal door de onderzoeksarts worden bewaard. De monsters zullen worden verwerkt door het lokale laboratorium waarmee de onderzoeksarts banden heeft of door een centraal laboratorium. Het laboratorium zal de monsters verwerken door ze te testen, een rapport op te stellen en de uitslagen in een database te registreren. Alleen bevoegde personen zullen toegang krijgen tot de monsters en de uitslagen, en de uitslagen zullen alleen voor de onderzoeksdoeleinden worden gerapporteerd. Monsters zullen veilig worden opgeslagen overeenkomstig onderzoeks- en regelgevingsvoorschriften. Monsters voor biomarkeronderzoeken (tests met celdelen en moleculaire deeltjes die ons mogelijk iets vertellen over uw ziekteprognose en ook over de werking van het geneesmiddel in uw lichaam) zullen worden vernietigd nadat ze na het einde van het onderzoek 5 jaar zijn opgeslagen. Alle andere monsters (inclusief de monsters voor pathologisch en cytogenetisch onderzoek ter plekke) zullen tot de afsluiting van het onderzoek worden bewaard voor het geval dat hertesten van de monsters nodig is. Daarna zullen ze worden vernietigd overeenkomstig het beleid en de voorschriften van het laboratorium van de instelling. Op verzoek kan uw onderzoeksarts u de lijst verstrekken van laboratoria en locaties.

Als u besluit om uw toestemming in te trekken, kunt u een verzoek indienen om alle eerder bewaarde identificeerbare monsters te laten vernietigen om verdere tests te voorkomen. Als u hiertoe besluit, dient u de onderzoeksarts hierover in te lichten. Gegevens die afkomstig zijn van reeds afgeronde analyses kunnen niet worden ingetrokken.

13. Worden uw huisarts en/of uw behandelend arts ingelicht als u meedoet?

Wij laten het uw huisarts en behandelend arts schriftelijk weten als u aan het onderzoek meedoet. Dit gebeurt voor uw eigen veiligheid. Als u hier geen toestemming voor geeft, kunt u niet aan het onderzoek meedoen.

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

Deelname aan dit onderzoek brengt voor u (en uw zorgverzekeraar) geen kosten met zich mee. Alle kosten die in het kader van dit onderzoek gemaakt worden, zullen door Celgene, de sponsor van het onderzoek, worden vergoed. Eventuele redelijkerwijs te maken reiskosten in verband met uw deelname aan het onderzoek worden vergoed door het ziekenhuis of de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek.

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

Dit onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie UMC Groningen. Aanvullende informatie over het goedkeuringsproces vindt u in de algemene brochure.

16. Bijlagen

Deze informatiebrief heeft de volgende bijlagen:

- Algemene brochure over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (te ontvangen van de onderzoeker)
- Bijlage I Toestemmingsformulier
- Bijlage II Verzekeringstekst
- Bijlage III Informatie over uw onderzoekslocatie
- Bijlage IV Vertrouwelijkheid en privacy
- Bijlage V Schema van gebeurtenissen

Bijlage I Toestemmingsformulier

Titel: Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van orale azacitidine plus best mogelijke ondersteunende behandeling te vergelijken met placebo plus best mogelijke ondersteunende behandeling bij proefpersonen met rode-bloedceltransfusie-afhankelijke anemie en trombocytopenie door IPSS myelodysplastisch syndroom met een lager risico

- Ik heb het informatieformulier voor proefpersonen gelezen. Ik heb aanvullende vragen kunnen stellen. Deze vragen zijn voldoende beantwoord. Ik heb genoeg tijd gehad om te beslissen of ik wil meedoen.
- Ik weet dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.
- Ik vind het goed dat mijn huisarts ervan op de hoogte wordt gebracht dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik vind het goed dat mijn behandelend arts ervan op de hoogte wordt gebracht dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen mijn medisch dossier en onderzoeksgegevens kunnen bekijken. De onderzoekers zullen mijn medisch dossier inzien om bepaalde informatie over mij te achterhalen, zoals uitslagen van bloedonderzoek en biopsieresultaten. Ik vind het goed dat de gegevens gebruikt worden voor de doelen die in dit informatieformulier staan.
- Ik vind het goed dat mijn gegevens nog 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard worden.
- Ik vind het goed dat mijn lichaamsmaterialen na afloop van het onderzoek gedurende 15 jaar worden opgeslagen om mogelijk te worden gebruikt voor nader onderzoek.
- Ik vind het goed om aan het bovengenoemde onderzoek mee te doen.

Naam van proefpersoon: _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Ik verklaar hierbij dat ik de bovengenoemde proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het betreffende onderzoek. Ik bevestig dat de proefpersoon een ondertekend exemplaar zal ontvangen van dit informatieformulier en dit toestemmingsformulier. Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie bekend wordt die de beslissing van de proefpersoon om deel te nemen zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam van onderzoeker (of gemachtigde): _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Bijlage II Verzekeringstekst

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

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

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Aon Risk Services
Adres: Postbus 518, 3000 AM, Rotterdam
Telefoonnummer: 010 – 448 8911

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

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

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

Bijlage III Informatie over uw onderzoekslocatie

UMCG, Groningen

Bij vragen, voor aanvullende informatie of met klachten kunt u contact opnemen met Prof. Dr. Vellenga via telefoonnummer 050-361 23 54.

Als u graag onafhankelijk advies wilt over deelname aan dit onderzoek, dan kunt u contact opnemen met Prof. Dr. Gietema via telefoonnummer 050-361 28 21.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie. De klachtencommissie is te bereiken op telefoonnummer 050-361 33 00.

Bijlage IV: Vertrouwelijkheid en privacy

U heeft het recht om het gebruik en de bekendmaking van uw persoonlijke informatie te controleren. Uw onderzoeksarts houdt een papieren dossier en een digitaal dossier over u bij. Er zal basisinformatie worden geregistreerd, zoals uw naam, contactgegevens, geslacht, lengte, gewicht en etnische afkomst. Deze informatie wordt alleen gebruikt voor klinische onderzoeksdoeleinden. Ook zal er informatie over uw medische voorgeschiedenis worden verzameld en klinische gegevens over uw deelname aan het onderzoek. De mensen die deze gegevens kunnen inzien, staan vermeld in de algemene brochure; hiertoe behoren ook onderzoekswaarnemers en -auditors. Deze mensen kunnen werken voor Celgene Corporation of bevoegde vertegenwoordigers van Celgene, en zij controleren of het onderzoek correct wordt uitgevoerd en of de verzamelde informatie juist is. Al het personeel dat uw gegevens mag inzien, is verplicht om te allen tijde de vertrouwelijkheid te respecteren.

Om uw privacy te beschermen zullen dossiers of monsters die voor onderzoeksdoeleinden worden vrijgegeven, niet worden voorzien van uw naam en andere informatie waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt (met uitzondering van uw geboortjaar). In plaats daarvan zult u alleen geïdentificeerd worden via een code. Alleen de onderzoeksarts en hiertoe bevoegde personen zullen deze code via een lijst aan uw naam kunnen koppelen. Deze lijst wordt door het ziekenhuis gedurende vijftien jaar veilig bewaard. Na deze periode, zodra de codesleutel in uw ziekenhuis is vernietigd, bewaart Celgene uitsluitend geheel geanonimiseerde gegevens. Zodra de codesleutel is vernietigd, is het niet meer mogelijk u te identificeren.

Uw gecodeerde gegevens zullen naar Celgene Corporation en dienstverleners van Celgene worden opgestuurd voor onderzoeksgelateerde activiteiten, zoals laboratoriumanalyse. Deze gegevens worden opgeslagen in een databank en verwerkt, zodat de resultaten van dit onderzoek kunnen worden geanalyseerd en gerapporteerd of gepubliceerd. In het belang van de volksgezondheid kan Celgene wetenschappelijke informatie die is verzameld in de loop van het onderzoek delen met onderzoekers buiten Celgene voor verificatie of verder onderzoek. Bij al deze stappen zal uw identiteit vertrouwelijk worden behandeld. U kunt via uw onderzoeksarts bij Celgene Corporation een lijst opvragen van de bedrijven waarnaar uw gecodeerde gegevens worden opgestuurd. Uw gecodeerde medische informatie zal gedurende 15 jaar door Celgene Corporation worden bewaard.

Er zullen bloedmonsters worden opgestuurd naar de volgende locaties:

- standaardmonsters: Covance in Genève;
- cytogenetische monsters: MLL in Duitsland;
- farmacokinetische monsters: Covance Bioanalytical Lab in Indianapolis, VS
- biomarkermonsters: [Laboratory Cooperation of America](#), [Seattle WA](#), VS.

Het laboratorium zal de monsters verwerken door ze te testen, een rapport op te stellen en de uitslagen in een database te registreren. De monsters zullen 5 jaar nadat het onderzoek is afgesloten worden vernietigd.

Volgens de Nederlandse Wet bescherming persoonsgegevens worden uw ziekenhuis en Celgene Corporation beschouwd als de datacontrollers. Dit betekent dat zij zich ervan

moeten verzekeren dat uw persoonlijke gegevens worden verwerkt en veilig bewaard in overeenstemming met de wet. Celgene Corporation heeft PPD (Netherlands) BV als haar 'vertegenwoordiger' in uw land aangewezen om aan haar wettelijke verplichtingen krachtens deze wet te voldoen.

U hebt het recht om, via uw onderzoeksarts, alle over u verzamelde informatie te bekijken en, indien van toepassing, om correcties te vragen. Om de wetenschappelijke integriteit van het onderzoek te kunnen garanderen, dient echter de behandeling die u bij dit onderzoek krijgt onbekend (geblindeerd) te blijven totdat de onderzoeksgegevens zijn geanalyseerd.

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

U kunt nog steeds instemmen met voortzetting van de opvolging en verdere gegevensverzameling, waaronder informatie over uw gezondheidstoestand; eventuele verdere behandeling die u ondergaat voor MDS en laboratoriumtestresultaten met betrekking tot uw gezondheidstoestand/MDS die beschikbaar zijn uit uw medisch dossier. Als u met deze opvolging instemt, dient u dit aan de onderzoeksarts te laten weten.

Een beschrijving van dit klinische onderzoek zal te vinden zijn op <http://www.clinicaltrialsregister.eu/index.html> of op <http://ClinicalTrials.gov>. ClinicalTrials.gov is een register in het Engels van door de overheid en particulier ondersteunde klinische onderzoeken die over de hele wereld plaatsvinden.

Bijlage V **Schema van gebeurtenissen**

Dag	Screenings- fase	Rando- misatie	Dubbelblinde behandelingsfase						Follow- up
	≤ 56 dagen voorafgaand aan randomisatie		Cyclus 1-2		Cyclus 3-12		Cyclus 13 en daarna	Stopzetting van de behandeling	
			1	8, 15 en 22	1	15			
Geïnformeerde toestemming	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Toelatings-/uitsluitingscriteria	X	X	-	-	-	-	-	-	-
Demografische gegevens, medische voorgeschiedenis en ziektegeschiedenis, eerdere behandeling	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Eerdere medicatie/comedicatie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lichamelijk onderzoek	X	-	X	-	X	-	X	X	-
Lichaamsfuncties ^a	X	-	X	-	X	-	X	X	-
Ecg	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine-analyse	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloedtests ^b	X	-	X	X	X	X	X	X	-
Bloedtests – farmacokinetiek ^c	-	-	X	-	X	-	-	-	-
Zwangerschapstest ^d	X	-	X	-	X	-	X	X	-
Beenmergaspiratie of -biopsie	X	-	-	-	X	-	X	-	-
Biomarkertests ^e	X	-	-	-	X	X	X	-	-
Monduitstrijkje of speeksel ^f	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Vragenlijsten	-	-	X	-	X	-	X	X	-
Verdere MDS-therapie en follow-up- m.b.t. overleving	-	-	-	-	-	-	-	-	X

a = inclusief gewicht en lengte (lengte wordt alleen bij screeningsbezoek gemeten)

b = er wordt ongeveer 15 ml afgenomen om uw gezondheid en ziektestatus te controleren.

c = er worden (ten minste 2 uur na elkaar) twee monsters genomen tussen 0,5 en 6 uur na toediening van onderzoeksmedicatie op dag 1 van cyclus 1, 3 en 6.

d = alleen bij vrouwen die een kind kunnen krijgen wordt een zwangerschapstest met bloed of urine uitgevoerd.

e = een beenmergbiopsie bij de screening is verplicht. Tijdens de behandeling is een biopsie alleen nodig als geen geschikt aspiraatsel kan worden afgenomen. Beenmerg wordt afgenomen op dag 1 van cyclus 3, 6, 12 en elke 6 maanden daarna.

f = afname van biomarkermonsters bij screening is verplicht. Afname tijdens behandeling is optioneel. U wordt gevraagd om apart toestemming te geven voor de afname van biomarkermonsters.

g = bij screening wordt een uitstrijkje van de binnenkant van uw wang of uw speeksel genomen om genen (moleculaire deeltjes die te maken hebben met erfelijkheid) in dit monster te vergelijken met genen in uw ziekteweefsel.

* = u wordt gevolgd tot 28 dagen na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel of tot uw laatste onderzoeksbezoek (afhankelijk van welke periode langer is). Het onderzoekspersoneel zal daarna met u of uw reguliere arts contact opnemen om naar uw gezondheid en ziektestatus te vragen. Dit gebeurt na het eerste jaar maandelijks en daarna elke drie maanden.