

Titel: Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter, fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van dexamethason plus MLN9708 of door de arts gekozen behandeling toegediend aan patiënten met recidiverende of refractaire systemische lichtketen (AL) amyloïdose

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 50 proefpersonen zullen meedoen. Deelname is vrijwillig. Voordat u besluit of u mee wilt doen, zullen we informatie geven over dit onderzoek. Lees deze informatie op uw gemak door. Bespreek de informatie met uw partner, familie of vrienden. U kunt ook vragen stellen aan een onafhankelijke persoon die veel van het onderzoek af weet. Lees ook de algemene brochure. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Als u na het doorlezen van deze informatie nog vragen hebt, neem dan contact op met de onderzoeker. U vindt de contactgegevens in bijlage I van dit informatieformulier.

U wordt gevraagd om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek. Dit formulier bevat informatie over het onderzoek, waarover uw arts uitleg zal geven zodat u kunt beslissen of u hieraan wilt meedoen. U wordt gevraagd om aan dit wetenschappelijke onderzoek mee te doen omdat u een ziekte met de naam systemische lichtketenamyloïdose (AL) hebt en de laatste therapie die u hebt gekregen niet langer werkt. Bij dit onderzoek wordt u mogelijk behandeld met het experimentele geneesmiddel MLN9708. Het gebruik van MLN9708 bij dit onderzoek is experimenteel van aard.

Aan dit onderzoek zal worden meegedaan door ongeveer 248 patiënten in ongeveer 65 centra in Noord-Amerika, Europa en de rest van de wereld.

Millennium Pharmaceuticals (40 Landsdowne Street, Cambridge, MA, VS 02139) geeft financiële ondersteuning voor dit onderzoek. Met eventuele vragen over deze financiering kunt u terecht bij de onderzoeksarts.

1. Wat is het doel van dit onderzoek?

Dit onderzoek is bedoeld om erachter te komen of MLN9708 plus dexamethason beter werkt tegen systemische lichtketenamyloïdose dan de door de arts gekozen chemotherapie. De door de arts gekozen chemotherapie is een behandeling die algemeen gebruikt wordt voor de behandeling van patiënten met amyloïdose. Bij het onderzoek zal ook worden bepaald of MLN9708 plus dexamethason de kans kan veranderen dat de amyloïdose ertoe leidt dat uw hart en/of nieren slecht gaan werken waardoor zorg in het ziekenhuis nodig is of de kans op overlijden kan veranderen.

2. Welke medicatie zal worden onderzocht?

Bij dit onderzoek wordt MLN9708 getest, een experimenteel geneesmiddel.

Naast MLN9708 zal bij het onderzoek de volgende medicatie worden gebruikt: melfalan, lenalidomide, thalidomide en cyclofosfamide. Dit zijn geneesmiddelen die alleen of in combinatie worden gebruikt en die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van verschillende vormen van kanker. De onderzoeksarts kan u meer vertellen over de gebruikte medicatie.

3. Hoe zal dit onderzoek worden uitgevoerd?

U zult willekeurig (op basis van toeval, zoals bij het opgooien van een muntstuk) aan één van twee behandelingsgroepen (groep A of groep B) worden toegewezen. U hebt evenveel kans om in groep A of groep B te zitten. U en uw onderzoeksarts zullen niet kunnen kiezen in welke behandelingsgroep u komt te zitten. Als u aan groep A wordt toegewezen, zult u MLN9708 plus dexamethason krijgen. Als u aan groep B wordt toegewezen, zal uw arts een behandeling kiezen waarvan hij/zij denkt dat deze het meest geschikt is voor uw ziekte.

U zult alle onderzoeksgeneesmiddelen oraal (via de mond) krijgen toegediend (innemen). Het behandelingschema waaraan u deelneemt is 'Groep A' of 'Groep B', maar niet allebei. Uw onderzoeksarts zal u vertellen welk behandelingschema aan u is toegewezen.

Groep A: Dexamethason plus MLN9708

Groep B: U krijgt een van de volgende behandelingen:

- Dexamethason
- Dexamethason plus melfalan
- Dexamethason plus cyclofosfamide
- Dexamethason plus thalidomide
- Dexamethason plus lenalidomide

De duur van uw behandeling zal afhankelijk zijn van hoe u zich voelt, hoe goed u het onderzoeksgeneesmiddel verdraagt en hoe uw ziekte op het onderzoeksgeneesmiddel reageert. Als u op de therapie reageert, kunt u de onderzoeksgeneesmiddelen blijven krijgen zolang uw ziekte hierop blijft reageren en zolang uw onderzoeksarts vindt dat dit in uw belang is.

Dit onderzoek is opgesplitst in 4 verschillende periodes: screening, behandeling, einde van behandeling, en follow-up. Zie ook bijlage IV voor een tabel met het procedureschema.

Screening: Nadat u hebt ingestemd met deelname aan dit onderzoek en het toestemmingsformulier hebt ondertekend, begint u aan de screeningsperiode van maximaal 28 dagen (het kan zodoende 28 dagen duren voordat u de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel krijgt). U ondergaat tests en beoordelingen om te bepalen of u geschikt bent voor deelname aan het onderzoek.

Behandeling: Als de screeningstests uitwijzen dat u aan dit onderzoek kunt meedoen, wordt u hiervoor aangemeld en begint u met de behandeling (het gedeelte van het onderzoek waarbij u het onderzoeksgeneesmiddel inneemt). Elke periode van 28 dagen behandeling wordt een 'behandelcyclus' genoemd. De eerste drie behandelcycli zullen worden gebruikt om te weten te komen hoe goed uw lichteketenamyloïdose op de behandeling reageert. Als aan het einde van de derde cyclus wordt geconstateerd dat uw ziekte reageert, dan zult u doorgaan met aanvullende behandelingscycli totdat sprake is van ziekteprogressie (verergering van uw ziekte). De tests en procedures zoals vermeld in bijlage IV (Procedureschema) kunnen enigszins veranderen als uw onderzoeksarts van mening is dat dit in uw belang is.

Einde van behandeling: Nadat u (om welke reden dan ook) met het innemen van de onderzoeksgeneesmiddelen gestopt bent, zal u worden gevraagd om naar het ziekenhuis terug te komen voor een bezoek. Einde behandeling na uw laatste dosis.

Farmacokinetische monsters

Farmacokinetische monsters zullen worden genomen op de volgende momenten (alleen voor patiënten in groep A):

- **Cyclus 1:** op dag 1 zullen 2 afnames plaatsvinden en op dag 14 zal 1 afname plaatsvinden
- **Cyclus 2:** op dag 1 en dag 14 zal 1 afname plaatsvinden
- **Cyclus 3-10:** op dag 1 zal 1 afname plaatsvinden

Op dag 14 van cyclus 1, 2 en 3 zullen bloedmonsters worden genomen (voor hematologisch onderzoek).

Follow-up m.b.t. progressievrije overleving: Na het einde van de behandeling wordt u, als u om een andere reden dan ziekteverergering uit het onderzoek bent gehaald, gevraagd om elke 6 weken naar het ziekenhuis terug te komen, zodat uw onderzoeksarts kan bekijken hoe het met u gaat. Dit zal doorgaan totdat uw ziekte erger wordt. Bij deze bezoeken zullen de volgende procedures worden uitgevoerd:

- lichamelijk onderzoek, beoordeling van amyloïdose-symptomen, functionele status volgens ECOG, vragenlijsten invullen en beoordelingen m.b.t. kwaliteit van leven, en bloedmonsters (ziektebeoordelingen).

Naast de hierboven vermelde tests, zullen om het bezoek m.b.t. progressievrije overleving tests bij u worden uitgevoerd om te beoordelen hoe het met uw organen gaat. Bij dit onderzoek zullen de volgende procedures worden uitgevoerd:

- verzameling van urine gedurende 24 uur, bloedmonsters (voor bloedchemisch onderzoek), ECHO, NYHA-classificatie, en een CT- en/of MRI-scan.

Follow-up m.b.t. totale overleving: Als uw onderzoeksbehandeling is stopgezet omdat uw ziekte is verergerd, wordt door het ziekenhuis elke 12 weken contact met u opgenomen zodat uw onderzoeksarts kan nagaan hoe het met u gaat. U zal worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen en beoordelingen m.b.t. kwaliteit van leven in te vullen.

Om na te gaan hoe het met u gaat, kan het ziekenhuis ook contact opnemen met leden van uw familie en met artsen in andere ziekenhuizen die u hebben behandeld. Uw onderzoeksarts kan bij deze artsen ook aanvullende informatie opvragen, waaronder gegevens over uw medische voorgeschiedenis en behandeling in deze ziekenhuizen. Deze informatie zal uw arts helpen om te weten te komen hoe uw aandoening is beïnvloed door de behandeling die u als onderdeel van dit onderzoek hebt gekregen. Als u liever niet hebt dat het ziekenhuis contact opneemt met uw familie of met andere ziekenhuizen waar u bent behandeld, laat dit dan weten aan het ziekenhuisteam. U kunt dit op elk moment tijdens het onderzoek doen en dit zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling.

Na afloop van het onderzoek of nadat u zich voortijdig hieruit hebt teruggetrokken, kan uw onderzoeksarts (of een vertegenwoordiger hiervan) proberen om uw gezondheidstoestand op lange termijn te volgen door uw ziekenhuisdossiers in te zien of openbare bronnen als nationale registers, overlijdensberichten in kranten en sociale netwerksites te raadplegen.

Er kan ook worden geprobeerd om contact op te nemen met u of uw familieleden om deze informatie te verzamelen. Als u niet wilt dat deze informatie over u wordt verzameld, kunt u hiertegen op elk moment bij uw onderzoeksarts bezwaar maken.

Onderzoeksprocedures: Voordat er tests of procedures worden uitgevoerd, zal u worden gevraagd om dit toestemmingsformulier te tekenen en zal uw onderzoeksarts het onderzoek

en alle geschiktheidscriteria voor het onderzoek met u bespreken. Dit is om te controleren of u begrijpt wat het onderzoek inhoudt, of u aan de voorwaarden voor deelname voldoet en of het veilig voor u is om hieraan mee te doen. De onderzoeksarts zal uw vragen beantwoorden en u zal worden gevraagd om dit toestemmingsformulier te tekenen.

Bij elk bezoek zal u worden gevraagd welke medicatie u gebruikt of sinds uw laatste bezoek hebt gebruikt. U zal ook worden gevraagd hoe u zich voelt en of u vanaf uw laatste bezoek symptomen of bijwerkingen hebt of hebt gehad. Sommige van deze tests en procedures worden beschouwd als 'standaardzorg', wat betekent dat ze ook zouden worden uitgevoerd als u niet aan dit wetenschappelijke onderzoek zou meedoen. Andere tests en procedures worden beschouwd als 'voor onderzoeksdoeleinden', wat betekent dat ze alleen worden uitgevoerd omdat u met deelname aan dit wetenschappelijke onderzoek akkoord bent gegaan. Het invullen van vragenlijsten en dagboeken, zwangerschapstests (indien van toepassing), en aanvullende bloedtests, ECG's en echocardiogrammen zal plaatsvinden als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het hele onderzoek dient u naar het ziekenhuis te komen voor de bezoeken die met uw onderzoeksarts zijn afgesproken, voor tests, procedures en behandelingen. U zult ook verantwoordelijk zijn voor het volgende:

- Neem uw onderzoeksmedicatie volgens voorschrift in en breng alle verpakkingen van onderzoeksmedicatie en alle ongebruikte medicatie terug.
- Vertel het aan het onderzoekspersoneel als u gebruikmaakt van andere medicatie, waaronder vrij verkrijgbare geneesmiddelen en kruiden- of vitaminesupplementen, therapieën of alternatieve geneesmiddelen.
- Het kan nodig zijn dat u een patiëntenkaart bij u draagt waaruit blijkt dat u aan dit wetenschappelijke onderzoek meedoet.
- MLN9708 dient elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. U dient het middel op een lege maag 1 uur vóór een maaltijd of ten minste 2 uur na een maaltijd in te nemen. De capsule dient met ongeveer 1 kopje (240 ml) water te worden ingenomen.
- Dexamethason dient elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. U dient dit middel na inname van MLN9708 in te nemen en het dient met melk of voedsel te worden ingenomen.
- Als u in de onderzoeksgroep zit die de door de arts gekozen behandeling krijgt (groep B), zal uw onderzoeksarts aangeven wanneer en hoe het onderzoeksgeneesmiddel dient te worden ingenomen.

U kunt niet aan dit onderzoek meedoen als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Als u zwanger kunt raken, dient u de juiste maatregelen te nemen om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens het onderzoek. Uw arts zal de meest geschikte anticonceptie maatregelen met u bespreken. Als u ondanks alle voorzorgsmaatregelen toch zwanger wordt tijdens het onderzoek, neem dan direct contact op met de onderzoeker/arts. Meedoen aan het onderzoek kan gevolgen hebben voor uw ongeboren kind.

5. Wat is er extra of anders in vergelijking met de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

Bij het onderzoek houden sommige beoordelingen (zoals bloedmonsters, lichamenlijk onderzoek en verzameling van urine) verband met dit medisch-wetenschappelijke onderzoek

en zijn deze mogelijk 'extra' in vergelijking met de behandeling die u zou krijgen als u niet aan dit onderzoek zou meedoen.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal met u doornemen welke andere behandelingen en welke andere klinische onderzoeken er beschikbaar zijn voor de behandeling van uw ziekte, en zal ook de risico's en voordelen daarvan met u bespreken. Uw andere opties kunnen bestaan uit:

- Zorg of een behandeling voor uw amyloïdose krijgen zonder mee te doen aan een onderzoek.
- Meedoen aan een ander onderzoek
- Geen behandeling krijgen, of alleen behandeling krijgen om symptomen te verlichten (palliatieve zorg)
- Er kunnen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn die door een regelgevende instantie zijn goedgekeurd voor gebruik bij mensen met uw ziekte. Of er kunnen andere klinische onderzoeken beschikbaar zijn waarbij mogelijk minder bijwerkingen optreden of die mogelijk beter zijn voor uw gezondheid.

Besprek uw opties met uw arts voordat u beslist of u aan dit onderzoek meedoet.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Bij elk wetenschappelijk onderzoek gaat deelname met risico's gepaard. Tijdens het onderzoek kunnen zich problemen of ongemakken en risico's voordoen door MLN9708, MLN9708 en andere geneesmiddelcombinaties, en/of onderzoeksprocedures. De vaker voorkomende ongemakken en risico's zijn hieronder vermeld. U dient deze met uw onderzoeksarts te bespreken. Er kunnen zich altijd risico's voordoen die voorheen niet bekend waren, maar uw arts zal nauwlettend op problemen of ongemakken en risico's controleren. Veel ongemakken en risico's verdwijnen kort nadat de behandeling is stopgezet of door behandeling voor de ongemakken en risico's, maar in sommige gevallen kunnen ongemakken en risico's ernstig zijn, lang aanhouden of blijven bestaan en zelfs leiden tot ziekenhuisopname. Er bestaat tevens een risico op overlijden.

Als zich ongemakken en risico's voordoen, dient u uw onderzoeksarts of onderzoekspersoneel in te lichten, ook als u niet denkt dat deze verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Mogelijke ongemakken en risico's van MLN9708:

Op basis van onderzoeken naar MLN9708 kan een aantal van de ongemakken en risico's worden voorspeld. Het is echter mogelijk dat MLN9708 risico's met zich meebrengt die nog niet bij patiënten zijn waargenomen. Het volgende zou kunnen worden waargenomen:

- Een verlaagd aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen kan verhogen
- Huiduitslag, wat kan variëren van een paar rode plekken, vlekjes of bultjes die al dan niet kunnen jeuken op een paar plekken of over het hele lichaam
- Een vermoeid of zwak gevoel
- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Een verdoofd, tintelend of pijnlijk gevoel in handen en voeten
- Koorts
- Obstipatie
- Een verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), waardoor u zich moe kunt voelen

- Een verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), wat uw risico op infectie kan verhogen en gepaard kan gaan met koorts
- Verstoring van de smaakwaarneming (abnormale of verminderde smaakwaarneming)
- Problemen met inslapen, doorslapen of allebei
- Andere bij onderzoeken met MLN9708 gemelde ongemakken en risico's die kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte van de patiënt, MLN9708, andere medicatie of een combinatie hiervan omvatten:
 - Geen trek in eten hebben
 - Verstoorde elektrolytenbalans (verstoorde bloedchemie)
 - Verlies van lichaamsvocht (uitdroging) als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting
 - Hoge bloedconcentratie creatinine en nierfalen, wat betekent dat uw nieren het moeilijk hebben; bij patiënten die als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting lichaamsvocht hadden verloren (uitdroging) is een hoge concentratie creatinine waargenomen, wat erop wees dat hun nieren niet goed werkten. In sommige ernstige situaties kan een verminderde nierfunctie tijdelijke behandeling nodig maken met een apparaat dat de nierfunctie ondersteunt (dialyse).
 - Hoofdpijn
 - Griepachtige symptomen en andere infecties van de bovenste luchtwegen
 - Kortademigheid
 - Longinfecties, waaronder longontsteking of pneumonitis
 - Hoesten
 - Koude rillingen
 - Pijn in de buik of rug
 - Zwellingen of vochtophoping in de armen of benen
 - Algemene pijn of pijn in spieren, gewrichten, botten of armen en benen
 - Duizelig gevoel
 - Verlaagde bloeddruk, wat er vaak voor kan zorgen dat u een licht gevoel in het hoofd krijgt of flauwvalt wanneer u gaat staan
 - Een verlaagd aantal witte bloedcellen met de naam lymfocyten
 - Pijn (spierpijn) in de extremiteiten

Voor meer informatie over mogelijke bijwerkingen, ongemakken en risico's in verband met de onderzoeksprocedures wordt verwezen naar bijlage V.

U kunt niet aan dit onderzoek meedoen als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Meedoen aan het onderzoek kan gevolgen hebben voor uw ongeboren kind.

Risico voor het ongeboren kind (mannen en vrouwen)

Vrouwelijke proefpersonen: We weten niet of het onderzoeksgeneesmiddel MLN9708 van invloed zal zijn op de moedermelk of een ongeboren kind. Daarom mogen vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn niet aan het onderzoek meedoen. Vanwege onbekende risico's en mogelijke schadelijke effecten voor het ongeboren kind/de zuigeling mag u niet zwanger worden of borstvoeding geven terwijl u aan dit onderzoek meedoet.

U dient een negatieve zwangerschapstest te hebben voordat u zich voor het onderzoek inschrijft.

Tenzij u als gevolg van een operatie of andere medische oorzaak geen kinderen kunt krijgen (u hebt een geslaagde afbinding van de eileiders ondergaan of u hebt uw eierstokken of

baarmoeder laten verwijderen; of u bent postmenopauzaal), dient u twee effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf het ondertekenen van het toestemmingsformulier, tijdens de gehele behandelperiode (ook tijdens onderbreking van de behandeling) en tot minstens 90 dagen na afronding van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel. Het wordt sterk aangeraden dat ten minste één van deze twee methodes zeer effectief is (zie voorbeelden hieronder).

Zeer effectieve methodes	Andere effectieve methodes (barrièremethodes)
Spiraaltjes	Latexcondoom of latexvrij condoom met of zonder zaaddodend middel
Hormonale methodes (anticonceptiepillen/orale anticonceptiemiddelen, injecteerbare anticonceptiemiddelen, anticonceptiepleisters of anticonceptie-implantaten)	Pessarium met zaaddodend middel; cervixkapje met zaaddodend middel; sponsje met zaaddodend middel
Als geen gebruik kan worden gemaakt van een van de zeer effectieve methodes, wordt aangeraden twee effectieve methodes tegelijk te gebruiken.	

U dient de hierboven aangegeven anticonceptiemethodes te gebruiken, tenzij u heteroseksuele geslachtsgemeenschap volledig vermijdt.

Mannelijke proefpersonen: We weten niet of het gebruik van MLN9708 van invloed zal zijn op sperma. Daarom mag u (vanwege het mogelijke risico) uw partner niet zwanger maken tijdens de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel (ook niet tijdens onderbreking van de behandeling). Ook als u chirurgisch bent gesteriliseerd (d.w.z. een vasectomie hebt ondergaan) dient u akkoord te gaan met het gebruik van een geschikte barrièremethode van anticonceptie (latexcondoom of latexvrij condoom met of zonder zaaddodend middel) tijdens de gehele behandeling met onderzoeksgeneesmiddel, en gedurende 90 dagen na afloop van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel. Of u dient heteroseksuele geslachtsgemeenschap volledig te vermijden.

Zeer effectieve methodes	Andere effectieve methodes (barrièremethodes)
Vasectomie	Latexcondoom of latexvrij condoom met of zonder zaaddodend middel
	Pessarium met zaaddodend middel; cervixkapje met zaaddodend middel; sponsje met zaaddodend middel
Als geen gebruik kan worden gemaakt van een van de zeer effectieve methodes, wordt aangeraden twee effectieve methodes tegelijk te gebruiken.	

Alle proefpersonen (mannelijk of vrouwelijk): Als u of uw partner tijdens dit onderzoek zwanger wordt, dient u dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts te vertellen. De arts zal de mogelijke risico's voor het ongeboren kind met u bespreken en samen met u bespreken hoe u met de zwangerschap om kunt gaan. Als vrouwelijke proefpersonen zwanger worden tijdens hun deelname aan dit onderzoek, wordt het onderzoeksgeneesmiddel onmiddellijk stopgezet en wordt hun zwangerschap tot het einde gevolgd.

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

Misschien hebt u er geen voordeel van als u aan dit onderzoek meedoet. Wel kan het onderzoek wetenschappelijke gegevens opleveren die nuttig zijn voor de toekomst. Bent u zelf patiënt? Dan kunt u er niet van uitgaan dat de behandeling het gewenste effect zal hebben.

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

9. Wat gebeurt er als u niet met het onderzoek door wilt gaan, voortijdig uit het onderzoek wordt gehaald of het onderzoek afmaakt?

Uw deelname aan dit onderzoek is vrijwillig, dus u hoeft niet mee te doen. Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, mag u het onderzoek op elk moment verlaten. U kunt op twee manieren besluiten om uw deelname aan het onderzoek stop te zetten. De eerste manier is om te stoppen met het innemen van de onderzoeksbehandeling, maar om het ziekenhuis verder contact met u op te laten nemen om na te gaan hoe het met u gaat. De tweede manier is om met het innemen van de onderzoeksbehandeling te stoppen en om het ziekenhuis te weigeren contact met u op te nemen. U zult, wat u ook besluit, geen nadeel ondervinden van uw besluit of voordelen verliezen waar u anders recht op zou hebben gehad. Het verlaten van het onderzoek zal geen nadelige gevolgen hebben voor uw medische zorg. Dit zal geen gevolgen hebben voor uw mogelijkheden om in onze instelling verdere medische zorg te krijgen.

Vertel het aan de onderzoeksarts als u overweegt of besluit te stoppen met alleen de onderzoeksbehandeling of met de onderzoeksbehandeling en verder contact. Als u besluit om met de onderzoeksbehandeling te stoppen, zal uw arts u vertellen hoe u op een veilige manier kunt stoppen. Ook zal uw arts met u bespreken bij welke follow-upzorg of follow-up tests u baat zou kunnen hebben. U zal dan worden gevraagd om langs te komen voor het bezoek Einde behandeling en om mee te doen aan de follow-up m.b.t. totale overleving waarbij elke 12 weken door het ziekenhuis contact met u wordt opgenomen om na te gaan hoe het met u gaat. Het ziekenhuis kan ook contact opnemen met leden van uw familie en artsen in andere ziekenhuizen die u hebben behandeld. Dit is om na te gaan hoe het met u gaat en om aanvullende informatie te verkrijgen over uw behandeling bij hen. Ook kan de onderzoeksarts uw deelname aan dit onderzoek op elk moment beëindigen als hij/zij van mening is dat dit in uw belang is, als u zich niet houdt aan de regels van het onderzoek of als het onderzoek wordt stopgezet. De onderzoekssponsor, Millennium, kan ook uw deelname aan dit onderzoek op elk moment stopzetten. Als u eenmaal bent gestopt, kunt u niet opnieuw met de onderzoeksbehandeling beginnen. Ook in dit geval zou de sponsor het echter op prijs stellen als u het ziekenhuis toestemming geeft om met u, leden van uw familie en andere artsen die u hebben behandeld contact op te nemen om na te gaan hoe het met u gaat.

Uw deelname aan dit klinisch-wetenschappelijke onderzoek is vrijwillig; u kunt weigeren om mee te doen en u kunt op elk moment zonder opgaaf van redenen stoppen. Als u zich uit het onderzoek terugtrekt, heeft dat geen invloed op de overige medische zorg die u anders zou krijgen.

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

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is er 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 vier jaar na afronding

van deelname aan het onderzoek. U dient de schade ook binnen de vier jaar na het eind van het onderzoek te hebben gemeld. In bijlage II vindt u meer informatie over de verzekering.

11. Wordt u op de hoogte gebracht als er relevante nieuwe informatie over het onderzoek is?

Als er in verband met MLN9708 belangrijke nieuwe informatie bekend wordt die invloed zou kunnen hebben op uw bereidheid om uw onderzoeksdeelname voort te zetten, laat de onderzoeksarts dat tijdig aan u of uw wettige vertegenwoordiger weten. In dat geval kan er worden gevraagd om een ander toestemmingsformulier te tekenen en dateren.

Het onderzoek wordt zo veel mogelijk volgens plan uitgevoerd. De omstandigheden kunnen echter veranderen, bijvoorbeeld als gevolg van de reactie van uw lichaam of net ontdekte feiten. Als zulke omstandigheden zich voordoen, worden deze onmiddellijk met u 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?

De algemene brochure bevat informatie over de manier waarop er met uw gegevens wordt omgegaan. Kijk in de brochure voor meer bijzonderheden.

Uw onderzoeksgegevens kunnen ook worden doorgestuurd naar andere landen waar uw privacy misschien niet even goed wordt beschermd als in uw land. Millennium Pharmaceuticals, bevoegde vertegenwoordigers hiervan en de regelgevende instanties zullen in ieder geval alle informatie die ze ontvangen zo vertrouwelijk behandelen als wettelijk is toegestaan.

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

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

Uw huisarts en behandelend arts zullen schriftelijk over uw deelname aan het onderzoek worden ingelicht. Dit gebeurt voor uw eigen veiligheid. Als u hier geen toestemming voor geeft, mag u niet aan het onderzoek meedoen.

14. Is er sprake van extra kosten of vergoedingen als u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Het onderzoeksgeneesmiddel, MLN9708, zal gratis worden verstrekt. De sponsor betaalt de artsen voor het uitvoeren van klinische beoordelingen, procedures en tests die nodig zijn voor onderzoeksdoeleinden. De kosten van standaardzorg (tests en procedures die uw onderzoeksarts ook zou uitvoeren als u niet aan dit onderzoek zou deelnemen) worden bij u of uw zorgverzekeraar in rekening gebracht. Alle eigen bijdrages of kosten die uw verzekeraar niet vergoedt zullen bij u in rekening worden gebracht.

U zult niet worden betaald voor deelname aan dit wetenschappelijke onderzoek. U kunt geen aanspraak maken op en krijgt geen vergoeding in welke vorm dan ook voor eventuele ontdekkingen, octrooien of producten die voortkomen uit dit onderzoek.

U kunt een vergoeding krijgen voor reiskosten in verband met het afleggen van onderzoeksbezoeken (voor hotelkosten, afgelegde kilometers, parkeerkosten). Uw arts zal de vergoeding voor reiskosten met u bespreken.

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

Dit onderzoek is beoordeeld en goedgekeurd door de onafhankelijke medisch-ethische commissie METOPP.

16. Bijlagen

- Bijlage I Contactgegevens van uw onderzoekslocatie
- Bijlage II Verzekeringstekst
- Bijlage III Vertrouwelijkheid en privacy
- Bijlage IV Procedureschema
- Bijlage V Mogelijke ongemakken en risico's
- Bijlage VI Toestemmingsformulier A (voor onderzoekspatiënt)
- Bijlage VII Toestemmingsformulier B (voor wettige vertegenwoordiger)

Bijlage I Contactgegevens van uw onderzoekslocatie

Informatie over het plaatselijke ziekenhuis
UMCG, Groningen

Bij vragen, voor aanvullende informatie of met klachten kunt u contact opnemen met Prof. dr. Vellenga via telefoonnummer 050-361 2354 of met de onderzoeksverpleegkundige mevr. Miriam Gelderloos via telefoonnummer 050-361 2354.

Als u graag onafhankelijk advies wilt over deelname aan dit onderzoek, dan kunt u contact opnemen met Prof. dr. J.A. Gietema via telefoonnummer 050-3612821.

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 050-3613300.

Bijlage II Verzekeringstekst

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is er 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 vier jaar na afronding van deelname aan het onderzoek. U dient de schade ook binnen de vier jaar na het eind van het onderzoek te hebben gemeld.

In geval van schade dient u onmiddellijk contact op te nemen met de onderzoeksarts en kunt u de verzekeraar inlichten.

De verzekeraar van dit onderzoek is:

Naam: ACE European Group Limited
Adres: Marten Meesweg 8-10, 3068 AV, Rotterdam
Telefoonnummer: +31 (0)10 – 2893579
Polisnummer: NLCANY00743

De verzekering biedt een maximale dekking van ten hoogste €450.000 voor elke onderzoeksdeelnemer, van ten hoogste €3.500.000 voor het hele onderzoek en van ten hoogste € 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 is vastgelegd 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.

Voor deze verzekering geldt een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt geen:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade als gevolg van het niet (geheel) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- Schade bij nakomelingen als gevolg van een nadelig effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: letsel als gevolg van een van deze behandelmethoden;
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: letsel als gevolg van het niet verbeteren of het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

U doet geen afstand van wettelijke rechten door dit formulier te tekenen.

Bijlage III Vertrouwelijkheid en privacy

Dit klinische onderzoek kan alleen worden uitgevoerd door het verzamelen en gebruiken van uw medische informatie, waaronder (bloed)monsters en informatie die uit deze monsters kan worden afgeleid. In het kader van dit onderzoek kunnen ook bij andere klinieken of ziekenhuizen gegevens over uw medische voorgeschiedenis en uw behandeling worden opgevraagd.

Uw gegevens, monsters en materialen die door de onderzoeksarts op de locatie worden bewaard, kunnen ervoor zorgen dat u kunt worden geïdentificeerd via uw naam, adres, telefoonnummer, burgerservicenummer, zorgverzekeringsnummer, onderzoeksnummer, geboortedatum, datums van diverse medische procedures of andere identificerende informatie. Om uw privacy te beschermen, worden uw gegevens en monsters alleen voorzien van een nummer als ze worden doorgegeven aan partijen buiten het ziekenhuis. In eventuele verslagen of publicaties die uit dit wetenschappelijke onderzoek voortkomen, zult u in geen geval persoonlijk worden geïdentificeerd. Als gevolg van de doelstellingen van het onderzoek kunnen uw gegevens echter niet volledig vertrouwelijk blijven.

De volgende partijen kunnen deze op de locatie bewaarde genoemde gegevens inzien:

- onderzoekswaarnemers en -auditoren, die kunnen werken voor Millennium Pharmaceuticals, Inc. of bevoegde vertegenwoordigers hiervan, die controleren of het onderzoek correct wordt uitgevoerd en of de over u verzamelde informatie juist is;
- de ethische commissie die dit onderzoek heeft goedgekeurd en ervoor zorgt dat uw rechten en welzijn worden beschermd;
- nationale en internationale regelgevende instanties die zijn betrokken bij het veilig houden van onderzoek voor deelnemers.

Al het personeel dat inzage heeft in uw dossier, is verplicht om te allen tijde de vertrouwelijkheid van uw gegevens te respecteren.

Overeenkomstig de toepasselijke wetgeving zullen uw gegevens, inclusief de codelijst, door het ziekenhuis gedurende ten minste vijftien jaar veilig worden bewaard. Uw onderzoeksarts is verantwoordelijk voor het bijhouden van een codelijst waarmee het aan u toegewezen nummer aan uw naam kan worden gekoppeld. Deze lijst wordt op een veilige plaats bewaard, zodat u in geval van nood kunt worden geïdentificeerd en er contact met u kan worden opgenomen. Na deze periode zal het, als de codesleutel eenmaal vernietigd is, niet meer mogelijk zijn om de over u verzamelde gegevens aan uw naam te koppelen.

Voor het onderzoek verzamelde gegevens, inclusief vertrouwelijke gegevens, zoals ras, etnische afkomst (alleen te gebruiken voor klinisch onderzoek), gezondheid en seksleven, mogen alleen buiten het ziekenhuis worden vrijgegeven in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd door de locatie aan Millennium en aan andere dienstverleners voor onderzoeksgelateerde activiteiten, bijv. laboratoriumanalyse. Deze gegevens worden opgeslagen in een database en verwerkt, zodat de resultaten van dit onderzoek kunnen worden geanalyseerd en gerapporteerd of gepubliceerd. Dergelijke ontvangers kunnen zijn gevestigd buiten de EU, in landen die mogelijk niet hetzelfde niveau van gegevensbescherming kennen als de EU. Millennium, bevoegde vertegenwoordigers hiervan en regelgevende instanties zullen in ieder geval trachten om de vertrouwelijkheid te handhaven, voor zover dit volgens de plaatselijke wetgeving in deze landen is toegestaan.

U kunt via uw onderzoeksarts bij Millennium een lijst opvragen van de bedrijven waarnaar uw gecodeerde informatie wordt opgestuurd.

Volgens de Wet bescherming persoonsgegevens zijn uw onderzoekslocatie en Millennium Pharmaceuticals, Inc. samen als ‘verantwoordelijken’ verantwoordelijk voor de controle en bescherming van uw gegevens. Millennium heeft PPD (Netherlands) BV aangewezen als haar ‘vertegenwoordiger’ in uw land om aan haar wettelijke verplichtingen krachtens deze wet te voldoen.

U hebt het recht om de tijdens het onderzoek over u verzamelde informatie te bekijken en, indien van toepassing, om correcties te vragen.

Een beschrijving van dit klinische onderzoek zal te vinden zijn op <http://www.ClinicalTrials.gov>, zoals vereist door de Amerikaanse wetgeving. Deze website zal geen informatie bevatten waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt. Op de website komt hooguit een samenvatting van de onderzoeksresultaten te staan. U kunt deze website op ieder moment doorzoeken.

Als u besluit om met het onderzoek te stoppen, zullen geen nieuwe gegevens over u worden toegevoegd aan de database en kunt u uw eerder bewaarde identificeerbare monsters laten vernietigen, om verdere analyse te voorkomen.

Als u dit formulier ondertekent en meedoet aan het onderzoek, zal het onderzoekspersoneel bevoegd zijn om andere partijen inzage in uw dossiers te geven. Alleen het onderzoekspersoneel, Millennium (de onderzoekssponsor), of vertegenwoordigers hiervan, regelgevende instanties en ethische commissies dienen mogelijk uw dossiers in te zien om te controleren of het onderzoek volgens alle toepasselijke wetgeving en richtlijnen wordt uitgevoerd.

U kunt deze toestemming op elk moment intrekken door een schriftelijke mededeling te sturen naar de onderzoeksarts op het adres dat op de eerste pagina staat. Als u deze toestemming intrekt, zullen geen nieuwe informatie over u of monsters van u aan de database worden toegevoegd. Millennium zal echter alle onderzoeksgegevens die al zijn verzameld dienen te bewaren en gebruiken om aan haar wettelijke verplichtingen te voldoen en om de wetenschappelijke integriteit van de beoordeling voorafgaand aan screening te bewaren.

Afgenomen monsters: De afgenomen monsters worden in principe opgebruikt bij de tests die voor dit onderzoek worden uitgevoerd. Eventuele resterende monsters worden opgeslagen tot het moment dat de onderzoeksresultaten gerapporteerd zijn, voor het geval er onderzoekstests herhaald dienen te worden. Dit gebeurt bij LabCorp Clinical Trials, Mechelen, België en Tandem Labs, West Trenton, VS. De bij u afgenomen bloedmonsters en de informatie en resultaten van tests die met deze monsters zijn gedaan kunnen apart worden gebruikt of worden gecombineerd met andere gegevens.

- Klinische laboratoriumbepalingen (ziektebeoordelingen)
- Monsters voor hematologisch en bloedchemisch onderzoek
- Farmacokinetische monsters
- Urinemonsters

De monsters worden alleen gebruikt voor onderzoeksgelateerde doeleinden en zonder goedkeuring van u en de ethische commissie worden geen andere analyses uitgevoerd dan de onderzoeksgelateerde analyses die in dit informatieblad zijn beschreven. Als aanvullende analyse wordt voorgesteld, is hiervoor uw toestemming nodig. U hebt het recht om voor deze aanvullende tests of analyse geen toestemming te geven en u kunt op elk moment een verzoek indienen om eventuele bewaarde, identificeerbare monsters te laten vernietigen.

De onderzoeksarts zal documenten waarmee uw identiteit aan uw monsters kan worden gekoppeld bewaren voor zover de toepasselijke wetgeving dit voorschrijft. U kunt ook op elk moment via uw onderzoeksarts een verzoek indienen om uw monsters en materiaal dat via uw monsters is verkregen te laten vernietigen. Zolang er documenten zijn waarmee uw identiteit aan uw monsters kan worden gekoppeld, kunnen uw monsters nog steeds worden vernietigd. De onderzoeksresultaten en gegevens die voorafgaand aan uw vernietigingsverzoek via uw monsters verkregen zijn, mag Millennium echter wel houden en blijven gebruiken.

De sponsor, tussenpersonen hiervan of aan de sponsor gelieerde bedrijven krijgen toegang tot de afgenomen monsters. Alle tijdens het onderzoek genomen monsters zullen beveiligd met beperkte toegang worden opgeslagen, en de sponsor zal van iedereen die met de monsters werkt verlangen dat hij/zij de onderzoeksinformatie en eventuele individuele resultaten vertrouwelijk behandelt.

De monsters zullen worden voorzien van een uniek identificatienummer. De monsters zullen worden gebruikt bij de analyse van MLN9708 en hiermee behandelde ziekten. De monsters en gegevens zijn via codenummers aan uw persoonlijke gezondheidsinformatie gekoppeld. Deze koppeling betekent dat u kunt worden geïdentificeerd (maar alleen indirect). De codenummers zullen door de onderzoeksarts veilig worden bewaard in het ziekenhuis. Overeenkomstig de toepasselijke wetgeving zullen uw gegevens, inclusief de codelijst, door het ziekenhuis gedurende ten minste vijftien jaar veilig worden bewaard.

U hebt het recht om te worden geïnformeerd over eventuele plannen voor nieuwe analyses van bewaarde identificeerbare monsters die op dit moment niet zijn voorzien en u hebt het recht om verdere analyse te voorkomen.

U kunt ook een verzoek indienen om alle eerder bewaarde identificeerbare monsters te laten vernietigen om toekomstige analyse te voorkomen.

Bijlage IV Procedureschema

Procedures	Screening	Periode van onderzoeksbehandeling (1 cyclus = 28 dagen)							Einde van behandeling	Follow-up		
		Cyclus 1		Cyclus 2		Cyclus 3		Na cyclus 3 tot aan ziekteprogressie		Progressievrije overleving		Algehele overleving
		D1	D14	D1	D14	D1	D14	D1		Elke 6 weken	Elke 12 weken	Elke 12 weken
Medische voorgeschiedenis	X											
ECG	X			X					X			
Lichamelijk onderzoek	X	X		X		X		X	X	X		
Functionele status volgens ECOG	X	X		X		X		X	X	X		
Lichaamsfuncties	X	X		X		X		X	X			
Lengte	X											
Gewicht	X	X		X		X		X	X	X		
Zwangerschapstest	X	X							X			
Bloed- en/of urinemonsters	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Verzameling van urine gedurende 24 uur	X	X				X		X	X		X	
Invullen van vragenlijsten en beoordelingen m.b.t. kwaliteit van leven	X	X		X		X		X	X	X		X
Beenmergbiopsie- of aspiratie	X											
CT- en/of MRI-scans	X					X		X	X		X	
Echocardiogram (ECHO)	X					X		X	X		X	

Procedures	Screening	Periode van onderzoeksbehandeling (1 cyclus = 28 dagen)							Einde van behandeling	Follow-up		
		Cyclus 1		Cyclus 2		Cyclus 3		Na C3 tot ziekteprogressie		Progressievrije overleving		Algehele overleving
		D1	D14	D1	D14	D1	D14	D1		Elke 6 weken	Elke 12 weken	Elke 12 weken
Toediening van geneesmiddel – GROEP A												
MLN9708		MLN9708 op dag 1, 8 en 15										
Dexamethason		Dexamethason op dag 1, 8, 15 en 22										
Toediening van geneesmiddel – GROEP B												
Dexamethason alleen		Dagelijks op dag 1-4, 9-12 en 17-20										
Dexamethason en melfalan		Dag 1-4										
Dexamethason en cyclofosfamide		Dexamethason op dag 1, 8, 15 en 22 en cyclofosfamide op dag 1, 8 en 15										
Dexamethason en thalidomide		Dexamethason op dag 1, 8, 15 en 22 en thalidomide dagelijks										
Dexamethason en lenalidomide		Dexamethason op dag 1, 8, 15 en 22 en lenalidomide op dag 1-21										

- **Complete medische voorgeschiedenis en demografische gegevens:** Dit omvat uw behandelingsgeschiedenis m.b.t. systemische lichtketenamyloïdose, uw medische, hartgerelateerde en psychische voorgeschiedenis, alsmede informatie over uw leeftijd, ras, etnische afkomst (alleen ten behoeve van klinisch onderzoek), geslacht en eventuele medicatie die u hebt gebruikt of op dit moment gebruikt. U wordt ook gevraagd naar uw 'rookstatus'. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
- **Lichamelijk onderzoek:** Er wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd, inclusief meting van uw lengte en gewicht. Dit omvat een onderzoek van uw zenuwstelsel. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
- **Lichaamsfuncties:** Dit omvat uw hartslag, bloeddruk en temperatuur. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
- **Zwangerschapstest:** Als u een vrouw bent die een baby kan krijgen, wordt een bloedmonster genomen om te controleren of u niet zwanger bent; u kunt niet aan dit onderzoek meedoen als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
- **Elektrocardiogram (ECG) en echocardiogram (ECHO):** Tests om uw hartritme en de kracht van uw hartcontracties te meten. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
- **Beoordeling van amyloïdose-symptomen:** Uw onderzoeksarts beoordeelt uw ziekte en symptomen. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
- **Functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG):** Dit is een schaal die door uw arts wordt gebruikt om te beoordelen hoe de ziekte uw dagelijks functioneren beïnvloedt. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
- **Bloedmonsters (ziektebeoordelingen, hematologisch onderzoek, bloedchemisch onderzoek, en stollingsonderzoek):** Bloedmonsters worden genomen om de toestand van uw ziekte te bepalen en later om te bepalen hoe goed u op de onderzoeksbehandeling reageert. Sommige monsters worden tijdens hun analyse opgebruikt, terwijl andere langer zullen worden bewaard.
 - **Klinische laboratoriumbepalingen (ziektebeoordelingen):** Deze bloedmonsters (ongeveer 1 theelepel) worden gebruikt om de toestand van uw ziekte te bepalen en later om te bepalen of uw ziekte op de onderzoeksgeneesmiddelen reageert. Er wordt bloed afgenomen om een eiwitmarker in uw bloed te meten die wordt gebruikt om uw respons op de behandeling te beoordelen. Dit is onderdeel van de standaardzorg.
 - **Hematologisch en bloedchemisch onderzoek:** Deze bloedmonsters (ongeveer 2 1/2 eetlepel) worden gebruikt ter beoordeling van uw bloedtellingen en bloedchemie (dit omvat tests m.b.t. lever- en nierfunctie, bloedsuiker, mineralen en eiwitten). De uitslagen hiervan worden gebruikt om te bekijken of uw toestand goed genoeg is om de onderzoeksgeneesmiddelen te krijgen. Dit is onderdeel van de standaardzorg.
 - **Stollingsonderzoek:** Dit bloedmonster (ongeveer 1/2 theelepel) wordt getest om te bekijken hoe goed uw bloed stolt. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
 - **Monstername voor farmacokinetisch onderzoek:** Deze bloedmonsters (ongeveer 1½ theelepel) worden genomen om te meten hoeveel geneesmiddel er in uw bloed aanwezig is, of het geneesmiddel met proteasomen in uw lichaam heeft gereageerd, en of die interactie een effect op uw lichaam heeft. Deze monsters zijn voor onderzoeksdoeleinden.
- **Urine-analyse:** U wordt gevraagd om een urinemonster in te leveren. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.

- **Verzameling van urine gedurende 24 uur:** Gedurende een periode van 24 uur worden urinemonsters genomen. U krijgt opvangbakjes om thuis urine mee op te vangen. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
- **Selectie van door de arts gekozen behandeling:** Uw onderzoeksarts bespreekt met u welke door de arts gekozen behandeling het beste voor u zou zijn als u aan groep B wordt toegewezen.
- **Invullen van vragenlijsten en beoordelingen m.b.t. kwaliteit van leven:** U wordt gevraagd om vragenlijsten in te vullen om uw kwaliteit van leven te beoordelen, om erachter te komen hoe het met u gaat. U krijgt ook vragen over uw ziekte en hoe u zich voelt. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
 - **Beenmergbiopsie- of aspiratie:** Deze monsters worden getest om naar uw ziekte te kijken aan het begin van het onderzoek en om de omvang van uw ziekte te meten en te bepalen hoe uw ziekte op de behandeling reageert. Bij deze procedure wordt een verdovingsmiddel in de huid boven een van uw heupbotten geïnjecteerd. Daarna wordt er een naald in het heupbot ingebracht en vervolgens wordt er een klein stukje bot of vloeistof verwijderd. Deze procedure is onderdeel van de standaardzorg.
 - **Skeletonderzoek:** Er worden röntgenopnames gemaakt van de botten in uw hoofd, ruggengraat, bekken, armen en benen. Dit is onderdeel van de standaardzorg.
 - **Een echogram, MRI-scan (magnetische resonantiebeeldvorming) en/of CT-scan (computertomografie):** Met deze scans wordt gecontroleerd op tekenen van orgaanbetrokkenheid. Dit is onderdeel van de standaardzorg.
- **NYHA-classificatie (volgens New York Heart Association):** Uw onderzoeksarts beoordeelt hoe het met uw hart gaat. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.
- **Huidbiopsie:** Een huidbiopsie is een procedure waarbij een stukje huid van het lichaam wordt verwijderd voor onderzoek onder een microscoop. Uw onderzoeksarts kan om een monster van uw huid vragen als u tijdens het onderzoek huiduitslag krijgt. Deze procedure is voor onderzoeksdoeleinden.

Bijlage V Bijwerkingen

Mogelijke ongemakken en risico's van MLN9708:

Op basis van onderzoeken naar MLN9708 kan een aantal van de ongemakken en risico's worden voorspeld. Het is echter mogelijk dat MLN9708 risico's met zich meebrengt die nog niet bij patiënten zijn waargenomen. Het volgende zou kunnen worden waargenomen:

- Een verlaagd aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen kan verhogen
 - Huiduitslag, wat kan variëren van een paar rode plekken, vlekjes of bultjes die al dan niet kunnen jeuken op een paar plekken of over het hele lichaam
 - Een vermoeid of zwak gevoel
 - Misselijkheid
 - Braken
 - Diarree
 - Een verdoofd, tintelend of pijnlijk gevoel in handen en voeten
 - Koorts
 - Obstipatie
 - Een verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), waardoor u zich moe kunt voelen
 - Een verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), wat uw risico op infectie kan verhogen en gepaard kan gaan met koorts
 - Verstoring van de smaakwaarneming (abnormale of verminderde smaakwaarneming)
 - Problemen met inslapen, doorslapen of allebei
- Andere bij onderzoeken met MLN9708 gemelde ongemakken en risico's die kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte van de patiënt, MLN9708, andere medicatie of een combinatie hiervan omvatten:
 - Geen trek in eten hebben
 - Verstoorde elektrolytenbalans (verstoorde bloedchemie)
 - Verlies van lichaamsvocht (uitdroging) als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting
 - Hoge bloedconcentratie creatinine en nierfalen, wat betekent dat uw nieren het moeilijk hebben; bij patiënten die als gevolg van overgeven en/of dunne ontlasting lichaamsvloeistof hadden verloren (uitdroging) is een hoge concentratie creatinine waargenomen, wat erop wees dat hun nieren niet goed werkten. In sommige ernstige situaties kan een verminderde nierfunctie tijdelijke behandeling nodig maken met een apparaat dat de nierfunctie ondersteunt (dialyse).
 - Hoofdpijn
 - Griepachtige symptomen en andere infecties van de bovenste luchtwegen
 - Kortademigheid
 - Longinfecties, waaronder longontsteking of pneumonitis
 - Hoesten
 - Koude rillingen
 - Pijn in de buik of rug
 - Zwellingen of vochtophoping in de armen of benen
 - Algemene pijn of pijn in spieren, gewrichten, botten of armen en benen
 - Duizelig gevoel
 - Verlaagde bloeddruk, wat er vaak voor kan zorgen dat u een licht gevoel in het hoofd krijgt of flauwvalt wanneer u gaat staan

- Een verlaagd aantal witte bloedcellen met de naam lymfocyten
- Pijn (spierpijn) in de extremiteiten

Sommige ongemakken en risico's die minder vaak voorkomen dan wat hierboven is vermeld (<1%), dienen wel te worden genoemd aangezien ze ernstig, levensbedreigend of dodelijk zijn. Vanwege de beperkte ervaring hiermee, weten we niet of MLN9708 dergelijke problemen veroorzaakt. Bij lopende onderzoeken naar MLN9708 is melding gemaakt van het syndroom van Stevens-Johnson, een ernstige, levensbedreigende of dodelijke aandoening die gepaard kan gaan met huiduitslag, loslatende huid en mondzweren. Het syndroom van Stevens-Johnson is een aandoening van het immuunsysteem die verschilt van gewone huiduitslag.

Bij gebruik van MLN9708 is daarnaast met een lagere frequentie (<1%) melding gemaakt van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom. Deze aandoening tast de hersenen aan en kan leiden tot hoofdpijn, veranderingen in uw gezichtsvermogen, veranderingen in uw psychische gesteldheid, of epileptische insulpen (aanvallen), maar is doorgaans reversibel. Bij een patiënt die MLN9708 kreeg is melding gemaakt van transverse myelitis, een andere zeldzame aandoening (<1%). Dit is een ontstekingsziekte die letsel aan het ruggenmerg veroorzaakt. Deze aandoening kan resulteren in verschillende gradaties van spierzwakte, bewegingsbeperking in de benen, verandering van het gevoel in de tenen en voeten, ongebruikelijk gespannen spieren, pijngevoelens, veranderingen in de darmfunctie (obstipatie) of de urinefunctie (verminderde controle) of verlies van beenbeweging. Er kan sprake zijn van gedeeltelijk, volledig of geen herstel, maar de meeste patiënten die transverse myelitis krijgen herstellen goed tot redelijk van de symptomen. We weten niet of MLN9708 transverse myelitis veroorzaakt, maar omdat het voorkwam bij een patiënt die MLN9708 kreeg, kunnen we de mogelijkheid dat MLN9708 aan de transverse myelitis heeft bijgedragen niet uitsluiten.

Verder dient te worden opgemerkt dat

- MLN9708 als geneesmiddel vergelijkbaar is met VELCADE, dat is goedgekeurd voor de behandeling van kanker van plasmacellen of lymfeklieren.

MLN9708 evenals VELCADE niet mag worden gebruikt als u ooit een allergische reactie hebt gehad op borium of boriumhoudende producten.

- De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van VELCADE en kunnen daarom ook een risico vormen bij MLN9708:
 - Reactivatie van een herpesvirusinfectie zoals herpes zoster (gordelroos), die soms plaatselijke pijn kan veroorzaken die na herstel van de huiduitslag enige tijd kan aanhouden; en
 - snel afsterven van kankercellen, waardoor grote hoeveelheden van de cellen in het bloed kunnen komen, wat schade veroorzaakt bij organen, zoals de nieren (dit wordt aangeduid als tumorlyssyndroom). Uw onderzoeksarts kan u meer vertellen over andere vaak voorkomende bijwerkingen bij gebruik van VELCADE.
- De ernstigere, maar zeldzame bijwerkingen die bij VELCADE zijn waargenomen omvatten (maar zijn niet beperkt tot) verslechtering van de hartfunctie (congestief hartfalen), aandoeningen die de longfunctie kunnen aantasten en ernstig genoeg kunnen zijn om te resulteren in overlijden, en leverfalen. Uw arts kan de risico's van VELCADE verder met u bespreken.

- Andere geneesmiddelen en supplementen kunnen de manier waarop MLN9708 werkt, beïnvloeden. Vertel uw arts over alle geneesmiddelen en supplementen die u gebruikt terwijl u aan dit onderzoek meedoet.

Als u van bepaalde ongemakken en risico's niet begrijpt wat deze inhouden, vraag dan de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel om deze termen aan u uit te leggen.

Mogelijke ongemakken en risico's van dexamethason, melfalan, cyclofosfamide en lenalidomide

Afhankelijk van de keuze van uw onderzoeksarts kunt u een van de andere onderzoeksgeneesmiddelen krijgen toegewezen die worden gebruikt voor de behandeling van amyloïdose (dexamethason, melfalan, cyclofosfamide, thalidomide of lenalidomide). In dit geval zal uw onderzoeksarts met u de mogelijke risico's bespreken van het geneesmiddel dat u bij dit onderzoek zult innemen.

Risico's van onderzoeksprocedures

Naast de risico's die de onderzoeksgeneesmiddelen met zich meebrengen, kunnen de standaard naaldprikken voor bloedafnames pijn, bloeditstoringen en (in zeldzame gevallen) infectie veroorzaken op de plaats waar bloed wordt afgenomen.

Tot de mogelijke bijwerkingen van beenmergaspiratie en -biopsie behoren bloedingen, infectie, bloeditstoringen, ongemak en/of pijn op de biopsieplaats en eventuele bijwerkingen van de plaatselijke verdoving (pijn of bloeditstoringen op de injectieplaats of een allergische reactie op het verdovingsmiddel).

De MRI- of CT-scans in verband met dit onderzoek worden doorgaans even vaak gebruikt als wanneer u niet aan een klinisch onderzoek zou meedoen. Deze scans kunnen gepaard gaan met een aantal bijwerkingen of risico's. Veel mensen krijgen tijdens het maken van een MRI- of CT-scan last van claustrofobie (angst om in een afgesloten ruimte te zijn). Daarnaast zijn de risico's in verband met blootstelling aan straling door deze scans onduidelijk en nog niet geheel in kaart gebracht. Tijdens een CT-scan kan een injectie worden gegeven met contrastmiddel (wat de kwaliteit van de afbeeldingen verbetert). CT-contrastmiddel bevat jodium en kan allergische reacties veroorzaken. Als u weet dat u allergisch bent voor jodium of voor CT-contrastmiddel, dient u uw onderzoeksarts hierover in te lichten, zodat u geen CT-contrastmiddel krijgt.

Bijlage VI Toestemmingsformulier A (voor onderzoekspatiënt)

Titel: Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter, fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van dexamethason plus MLN9708 of door de arts gekozen behandeling toegediend aan patiënten met recidiverende of refractaire systemische lichtketen (AL) amyloïdose

- 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 wordt ingelicht over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik vind het goed dat mijn behandelend arts wordt ingelicht over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen mijn medische en onderzoeksgegevens rechtstreeks kunnen inzien. Welke mensen dit zijn, staat in de algemene brochure.
- Ik vind het goed dat de gegevens verwerkt worden voor de doelen die in dit informatieformulier staan.
- Ik vind het goed dat mijn onderzoeksgegevens na afloop van het onderzoek gedurende 15 jaar worden bewaard.
- Ik vind het goed om aan het bovengenoemde onderzoek mee te doen.

Naam van proefpersoon: _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

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

Naam van onderzoeker (of gemachtigde): _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing)

Naam: _____

Functie: _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Bijlage VII Toestemmingsformulier B (voor wettige vertegenwoordiger)

Titel: Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter, fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van dexamethason plus MLN9708 of door de arts gekozen behandeling toegediend aan patiënten met recidiverende of refractaire systemische lichtketen (AL) amyloïdose

Ik ben gevraagd om namens de volgende proefpersoon toestemming te geven voor het meedoen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijke onderzoek:

Naam van proefpersoon:

Geboortedatum ___-___-___

- Ik heb het informatieformulier voor proefpersonen doorgelezen. Ik heb aanvullende vragen kunnen stellen. Deze vragen zijn voldoende beantwoord. Ik heb genoeg tijd gehad om te beslissen of ik de persoon die ik vertegenwoordig wil laten meedoen.
- Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op elk moment kan beslissen dat deze persoon toch niet meedoet. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik vind het goed dat de huisarts van de persoon die ik vertegenwoordig wordt ingelicht over zijn/haar deelname aan dit onderzoek.
- Ik vind het goed dat de behandelend arts van de persoon die ik vertegenwoordig wordt ingelicht over zijn/haar deelname aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen rechtstreeks inzage hebben in de medische dossiers en onderzoeksgegevens van de persoon die ik vertegenwoordig. Welke mensen dit zijn, staat in de algemene brochure.
- Ik vind het goed dat de gegevens verwerkt worden voor de doelen die in dit informatieformulier staan.
- Ik vind het goed dat de onderzoeksgegevens van de persoon die ik vertegenwoordig nog 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard worden.

- Ik vind het goed dat de hierboven vermelde proefpersoon meedoet aan dit onderzoek.

Naam van wettige vertegenwoordiger: _____

Relatie tot proefpersoon: _____

Handtekening: _____ Datum: ___ - ___ - ___

Hierbij verklaar ik dat ik de bovengenoemde pers(o)on(en) volledig heb geïnformeerd over het betreffende onderzoek. Ik bevestig dat de proefpersoon een ondertekend exemplaar zal ontvangen van dit informatie- en toestemmingsformulier. Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie beschikbaar komt die de beslissing van de wettige vertegenwoordiger zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam van onderzoeker (of gemachtigde): _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing)

Naam: _____

Functie: _____

Handtekening: _____ Datum: __ - __ - __