

RACE
EudractCT nr: 2014-000363-40
Protocol nr: 8409032

Patiënten informatie brief Race studie

***RACE Studie:* Een prospectieve, gerandomiseerde, Multi-centrum studie waarin ATG + Cyclosporine A met of zonder Eltrombopag wordt vergeleken als eerstelijns therapie voor SAA patiënten.**

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek naar het effect van eltrombopag als dit wordt toegevoegd aan de standaard behandeling voor aplastische anemie. U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met uw partner, vrienden of familie. Neemt u zoveel tijd als u nodig heeft om te besluiten over uw deelname aan deze studie. Deze studie wordt uitgevoerd door de “European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)”, een onderzoeksorganisatie zonder winst-oogmerk werkzaam op het gebied van hematopoietische stamcel transplantatie

Heeft u na het lezen van deze informatie nog vragen, dan is het belangrijk dat u al uw twijfels met de arts bespreekt die u deze studie heeft aangeboden voordat u enig document ondertekent. U kunt ook praten met een arts die onafhankelijk is van deze studie, maar wel veel weet van het onderzoek. Hij kan u helpen om alle informatie in deze brief beter te begrijpen. Op bladzijde 9 vindt u de contactgegevens van beide artsen.

1 Inleiding

U bent uitgenodigd om deel te nemen aan deze studie omdat u lijdt aan aplastische anemie (AA). Dit is een aandoening van het beenmerg waardoor er te weinig bloedcellen worden aangemaakt. Dit tekort aan bloedcellen kan lijden tot verschillende klachten en complicaties. Een tekort aan rode bloedcellen kan leiden tot symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn of kortademigheid tijdens uitademen. Door het gebrek aan witte bloedcellen (specifiek de neutrofiële granulocyten, waarvan het tekort neutropenie wordt genoemd) kan uw afweer ernstig afnemen met als gevolg een verhoogd risico op chronische en ernstige infecties. Als laatste kan een tekort aan bloedplaatjes (bekend als trombocytopenie) leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Omdat deze complicaties levensbedreigend kunnen zijn, is het

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

noodzakelijk dat u een adequate behandeling ontvangt die gericht is op het herstellen van de beenmergfunctie om zo het risico op potentieel fatale complicaties te verminderen.

Er bestaan twee soorten behandeling die bij een ernstige AA (SAA) de beenmergfunctie kunnen herstellen; het ondergaan van een beenmergtransplantatie of het ondergaan van een behandeling waarbij de eigen afweer kortdurend wordt uitgeschakeld om aanvallen van uw immuunsysteem tegen het beenmerg te voorkomen. Deze laatstgenoemde behandeling wordt immuun suppressieve therapie (IST) genoemd. De keuze tussen deze twee behandelingen hangt af van de beschikbaarheid van een verwante (broer of zus) HLA-identieke beenmergdonor en van uw leeftijd. Indien een eerstelijns beenmergtransplantatie niet tot de opties behoort is intensieve immuun suppressie (IST) de standaardbehandeling. U komt niet in aanmerking voor een eerstelijns beenmergtransplantatie, daarom vragen wij u deel te nemen aan een klinische studie die erop gericht is de huidige standaard van IST voor patiënten die aan SAA lijden, te verbeteren.

In deze brief vindt u alle informatie over de studie en wat dit voor u inhoudt.

De huidige standaard IST voor ernstige aplastische anemie is gebaseerd op de combinatie van anti-thymocyte globuline (ATG) dat via een infuus wordt gegeven en Cyclosporine A (CsA) dat als tablet wordt gegeven. Het is aangetoond dat deze behandeling kan resulteren in een verbetering van de bloedwaarden bij ongeveer twee derde van de patiënten. Recente gegevens hebben aangetoond dat een specifiek type ATG (ATGAM van Pfizer) beter werkt dan de andere beschikbare ATGs. Om deze reden is ATGAM op dit moment de aanbevolen soort ATG voor eerstelijns IST in SAA.

2 Wat is het doel van deze studie

Eltrombopag is geen immuun suppressief middel maar een stof die de werking van het beenmerg kan stimuleren onafhankelijk van IST. Eltrombopag wordt bij andere ziektebeelden, die lijden tot trombocytopenie, gebruikt om de productie van bloedplaatjes te stimuleren. Onlangs is aangetoond dat het ook effect kan hebben op andere celtypen en de algemene beenmergfunctie stimuleert. In een onderzoek dat recent is uitgevoerd bleek dat een behandeling met eltrombopag de bloedwaarden ook verbeterde bij patiënten met SAA die ongevoelig waren voor IST. Gebaseerd op deze gegevens wordt eltrombopag nu in dit onderzoek onderzocht als aanvullende medicatie gecombineerd met de standaard IST behandeling (ATG + CsA). Het doel van dit onderzoek is nagaan of er een voordelig effect is van deze behandeling.

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

3 Welke behandeling wordt onderzocht?

In dit onderzoek wordt de behandeling met eltrombopag in combinatie met de standaard IST behandeling (ATG en CsA) onderzocht.

4 Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Ongeveer 200 patiënten uit 7 verschillende Europese landen zullen aan deze studie deelnemen. Het betreft een gerandomiseerde studie, dat betekent dat de helft van de patiënten de standaard ATG + CsA behandeling zal ontvangen terwijl de andere helft eltrombopag als toevoeging op de standaard ATG + CsA behandeling zal ontvangen. Het toekennen van één van de twee behandelingen aan u (of elke andere deelnemende patiënt) zal geheel willekeurig plaatsvinden en door een computer op anonieme wijze worden bepaald. U heeft dus 50% kans de standaard behandeling te ontvangen en 50% kans om de experimentele behandeling te ontvangen. Voor beide behandelarmen van deze studie is een ziekenhuisopname nodig.

U zult de volgende medicijnen ontvangen:

Naam van het medicijn	Toedieningsprocedure	Dosering
ATG	Intraveneus voor een aantal uur	40 mg/kg/dag
CsA	Oraal als tablet of in vloeibare vorm (mogelijk intraveneus in het geval van overgevoeligheid)	5 mg/kg/dag
50% van de deelnemers (degenen in de onderzoeksarm) zal eltrombopag ontvangen ter aanvulling op ATG en CsA		
Eltrombopag	Oraal als tablet (3 tabletten per dag, gelijktijdig ingenomen)	150 mg/dag

ATG behandeling zal 4 dagen duren. Tegelijkertijd zult u medicatie ontvangen om allergische reacties te voorkomen die mogelijk optreden gedurende de toediening van ATG (zie vraag 7) en profylactische antibiotica om u te beschermen tegen infecties waar u mogelijk ontvankelijk voor bent door de immuunsysteem onderdrukkende werking van ATG.

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

CsA behandeling zal ten minste 1 jaar duren. De concentratie in het bloed wordt constant gemonitord tijdens de behandeling en daarom kan de duur van de behandeling worden aangepast.

Eltrombopag behandeling zal 3 maanden duren. Eltrombopag behandeling kan mogelijk worden verlengd met een extra 3 maanden als u geen complete remissie heeft bereikt. Als uw symptomen terugkeren (terugval) nadat de behandeling met eltrombopag gestopt is, dan wordt de eltrombopag behandeling mogelijk hervat. Mocht u in eerste instantie niet de behandeling met eltrombopag ontvangen omdat u in de standaard arm (ATG + CsA) geloot bent, dan kunt u dit middel alsnog in een later stadium binnen de studie krijgen als uw arts dit nodig acht.

5 Wat wordt er van u verwacht?

Alvorens het toestemmingsformulier voor deelname aan de studie te ondertekenen is het belangrijk dat u de betekenis van de klinische studie helemaal begrijpt en vooral dat de behandeling die u zult ontvangen willekeurig wordt bepaald. Dit proces kan op geen enkel manier, door geen enkel persoon worden beïnvloed. Onafhankelijk van de behandelarm zal uw deelname aan deze studie 2 jaar gaan duren. U kunt uzelf op elk moment terugtrekken uit de studie zonder enige opgave van reden.

6 Wat is er anders dan de reguliere behandeling die u krijgt?

In de klinische praktijk is ATG + CsA de standaard behandeling. De helft van de patiënten in deze studie zullen deze standaard behandeling (ATG + CsA) ontvangen. Als u bent gerandomiseerd in de experimentele behandeling zal eltrombopag aan deze standaard behandeling worden toegevoegd.

Uw behandelend arts heeft alle alternatieve behandelingen met u besproken die buiten dit onderzoek beschikbaar zijn.

7 Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

De belangrijkste risico's voor uw gezondheid zijn gerelateerd aan de ziekte en minder aan de specifieke behandeling die u zult ontvangen. Door de SAA heeft u een verhoogd risico op

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

infecties en bloedingen en daarom heeft u mogelijk extra ondersteunende medicatie nodig met als doel deze mogelijke complicaties te voorkomen. Een ander risico dat patiënten met ernstige AA hebben is dat de AA kan veranderen in een kwaadaardige beenmerg aandoening (myelodysplastisch syndroom en/of leukemie). Dit risico is klein en treedt meestal pas op na langere tijd, vooral bij patiënten die helemaal geen hematologische respons hebben na IST. De mogelijke impact van eltrombopag op dit risico is onbekend en zal ook worden onderzocht in deze studie.

Uw deelname aan deze studie zal in geen geval effect hebben op de standaard ondersteunende behandeling die uw arts voor u nodig acht, bijvoorbeeld antibacteriële, antischimmel en antivirale middelen of enige andere vorm van ondersteunende zorg (transfusies met rode bloedcellen en/of bloedplaatjes). Uw deelname aan deze studie zal onmiddellijk worden beëindigd als uw arts besluit dat dit voor u het beste is. Mogelijke redenen voor beëindiging zijn uw reactie op de medicatie of de beschikbaarheid van een voor u meer geschikte behandeling (bijv. beenmerg transplantatie).

Eltrombopag wordt over het algemeen goed getolereerd en de bijwerkingen zijn meestal acceptabel. De meest voorkomende bijwerking van eltrombopag is het ontstaan van afwijkingen in de leverwaarden zonder klinische uiting. Om deze reden worden deze leverwaarden nauwkeurig bijgehouden tijdens de studie. Dat zal gebeuren door regelmatige bloedafnames en controle daarvan in het laboratorium. Misselijkheid, braken, hoofdpijn zijn andere veel voorkomende en ongewenste bijwerkingen. Bij behandeling met eltrombopag is er een verhoogde kans op het ontstaan van stolsels in de bloedvaten, dit lijkt gerelateerd te zijn aan verhoogde bloedplaatjes aantallen. De hoeveelheid bloedplaatjes zal tijdens ziekenhuis visites worden gecontroleerd en de eltrombopag behandeling zal worden gestopt als de bloedplaatjes aantallen boven een vooraf gestelde grens raken. Ook kan het voorkomen dat door de behandeling met eltrombopag er veranderingen optreden in het beenmerg, dit kan in sommige gevallen leiden tot kanker. De rol van eltrombopag in dit proces is nog onbekend. Deze veranderingen komen ook voor bij behandeling met medicijnen in dezelfde klasse als eltrombopag. Gedurende de studie worden uw bloed en beenmerg regelmatig onderzocht op signalen die wijzen op deze veranderingen.

Bekende directe bijwerkingen van ATG zijn o.a. allergische reacties (uitslag, astma aanval, rillingen, koorts en zeer uitzonderlijk, een allergische shock), afwijking van stolling testen in het laboratorium, water vasthouden en een tijdelijk verdere afname in bloedcel aantallen. Ter aanvulling zijn er late effecten die serumziekte worden genoemd, een ziektebeeld waarbij

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

zich gezwollen pijnlijke gewrichten, pleuritis, pericarditis, geelzucht, koorts en uitslag kunnen voordoen tussen 1-3 weken na aanvang van de behandeling.

Bekende bijwerkingen van CsA zijn onder andere een toename in de bloeddruk, afname van de nierfunctie, leverfunctie (vooral door een stijging van het bilirubine gehalte), perifere zenuwstelsel functie (beven), toename in de groei van lichaamshaar, toenemende dikte van het tandvlees en hoofdpijn. Normaliter zijn alle bijwerkingen gerelateerd aan een verhoogde CsA dosis en daarom zal de hoeveelheid CsA in het bloed regelmatig gemeten worden om overdosering te voorkomen. Voor ATG geldt dat het afweer onderdrukkend effect kan leiden tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties.

8 Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Een mogelijk voordeel van deelname aan deze studie is dat aan uw standaard behandeling eltrombopag wordt toegevoegd, een middel dat heeft aangetoond effectief te zijn bij patiënten met SAA. Een nadeel van deelname aan dit onderzoek kan zijn dat u bijwerkingen ervaart van de behandeling met eltrombopag. Voor deze studie zal er extra bloed en beenmerg worden afgenomen naast de standaard afnames (die plaatsvinden tijdens de standaard behandeling) om de effecten van de onderzochte behandeling te meten. Bij diagnose (screening visite) om te verzekeren dat u in aanmerking komt voor deelname aan de studie, na 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden worden 10 ml beenmerg en 30 ml bloed afgenomen voor dit onderzoek.

Ook wordt u gevraagd om viermaal tijdens de studie een vragenlijst in te vullen over uw kwaliteit van leven (bij diagnose, 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden).

9 Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek of als u op een later tijdstip van mening veranderd?

Uw deelname aan deze studie is op vrijwillige basis. Het niet deelnemen aan de studie zal geen consequenties voor u hebben. Om precies te zijn: uw weigering zal op geen enkele wijze effect hebben op de behandeling die u zou ontvangen van uw arts volgens de in Nederland geldende behandelingen. U mag uw deelname aan de studie ten alle tijden beëindigen, u hoeft hiervoor geen reden op te geven.

RACE

EudractCT nr: 2014-000363-40

Protocol nr: 8409032

10 Welke verzekering is er afgesloten voor deze studie?

Elke zorg wordt gedragen gedurende de looptijd van deze studie. In het geval van schade die niet veroorzaakt is door nalatigheid, als gevolg van deze studie zal er compensatie beschikbaar zijn via de Sponsor, de EBMT. De EBMT zal niet verantwoordelijk zijn voor enige verwonding of zorg die gerelateerd is aan de behandeling of enige procedure die niet in overeenstemming is met het studie protocol. Als u gewond raakt door iemands nalatigheid heeft u het recht om gerechtelijke stappen te ondernemen tegen de EBMT, maar u zult mogelijk de gerechtelijke kosten zelf moeten betalen. De EBMT heeft voor deze studie een verzekering afgesloten.

Als u bijwerkingen, verwondingen, of ziekte ondervindt die gerelateerd zijn aan de studie, neemt u dan contact op met uw behandelend arts. Uw arts verzekerd u van de beste zorg en zal u adviseren tijdens en na afloop van de studie. Hij zal u ook kunnen adviseren over alternatieve behandelingen die voor u beschikbaar zijn.

Door het ondertekenen van het toestemmingsformulier geeft u geen van uw rechten op.

11 Wat gebeurt er met uw persoonlijke gegevens en met de resultaten van de studie?

De resultaten van deze studie zullen worden gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift en worden mogelijk gepresenteerd tijdens wetenschappelijke bijeenkomsten (nationaal en internationaal). Alle papieren die informatie bevatten over uw identiteit zullen strikt vertrouwelijk worden gehouden en zullen niet openbaar worden gemaakt. Uw identiteit zal vertrouwelijk blijven in alle publicaties en nadat de resultaten van de studie gepubliceerd zijn. Er zal een uniek studie nummer aan u worden toegekend zodra u deelneemt aan de studie en gegevens die van u worden verzameld zullen worden opgeslagen met dit unieke nummer in combinatie met uw initialen. Alleen de onderzoekers die betrokken zijn bij deze studie kunnen deze gegevens relateren aan uw naam.

De beenmerg en bloed afnames die u afgeeft zullen naar een laboratorium in het Verenigd Koninkrijk worden gestuurd voor onderzoek. Deze onderzoeken zullen helpen om biologische details van uw ziekte vast te stellen, zoals abnormaliteiten in uw immuunsysteem. Ze zullen voor en na behandeling onderzocht worden om zo mogelijke effecten van de behandeling die u zult ontvangen te bekijken. Deze samples zullen worden bewaard voor

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

mogelijk toekomstige studies. U zult niet worden geïdentificeerd in het onderzoek dat op deze samples wordt uitgevoerd.

De personen die toegang hebben tot uw medische gegevens zijn onderdeel van uw behandelend team en personeel van of namens de sponsor van de studie, de EBMT. Het is ook mogelijk dat de gegevens worden gecontroleerd door regulerende autoriteiten of de ethische commissie om vast te stellen dat het onderzoek volgens de geldende regels wordt uitgevoerd. Alle gegevens zullen na sluiting van dit onderzoek 15 jaar worden bewaard.

Onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet bescherming persoonsgegevens.

12 Zijn er extra kosten wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Er zijn geen aanvullende kosten voor u bij deelname aan deze studie. Ziekenhuisopname, medicijnen alsmede poliklinisch onderzoek en bezoek vallen onder uw ziekte en deze kosten zijn gedekt volgens uw ziektekostenverzekering.

Er is geen extra vergoeding beschikbaar voor deelname aan deze studie.

13 Wat gebeurt er na afloop van de studie?

Wanneer de studie eindigt zal uw arts besluiten welke zorg het beste voor u is.

14 Wie heeft de studie beoordeeld?

De studie is beoordeeld en goedgekeurd door een medisch expert comité van de sponsor, de EBMT. Het heeft ook een positieve ethische beoordeling voor uitvoering gekregen van het METC, LUMC. Verder, is de studie ook beoordeeld door de nationale autoriteit, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), in Nederland.

15 Wat gebeurt er als ik zwanger wordt?

RACE

EudractCT nr: 2014-000363-40

Protocol nr: 8409032

Als u of uw partner zwanger bent, of u denkt dat u mogelijk zwanger bent, vertel dit meteen aan uw behandelend arts.

Het wordt sterk afgeraden om zwanger te worden gedurende de (experimentele) behandeling, het gebruik van afdoende anticonceptie is noodzakelijk.

16 Wat als er iets veranderd tijdens de studie?

Het is mogelijk dat onvoorziene omstandigheden een verandering in het behandelplan veroorzaken als er nieuwe ontwikkelingen over uw ziekte of algemene conditie plaatsvinden. Dit zal met u worden besproken om u de kans te geven uw deelname aan de studie te heroverwegen. Uw behandelend arts kan mogelijk besluiten, indien hij dit nodig acht, om de behandeling volgens de studie te stoppen.

17 Wilt u verder nog iets weten?

U kunt ieder aspect van de deelname aan het onderzoek en de behandeling met uw behandelend arts bespreken. Tevens kunt u het onderzoek bespreken met een onafhankelijk arts. Dit is een arts die niet bij het onderzoek is betrokken maar wel ervan op de hoogte is.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of over de behandeling, dan kunt u terecht bij de klachtencommissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. De contactgegevens van de klachtencommissie vindt u hieronder.

Hoofdonderzoeker binnen het Universitair Medisch Centrum Groningen:

Dr. M.R. de Groot, internist hematoloog, telefoon: 050-3612354

Onafhankelijk arts:

Prof.dr. J.A. Gietema, internist oncoloog, telefoon 050-3612821

Klachtencommissie Universitair Medisch Centrum Groningen:

Klachtencoördinator: 050-3613300

RACE

EudractCT nr: 2014-000363-40

Protocol nr: 8409032

TOESTEMMINGSFORMULIER

RACE Studie: Een prospectieve, gerandomiseerde, Multi-centrum studie waarin ATG + Cyclosporine A met of zonder Eltrombopag wordt vergeleken als eerstelijns therapie voor SAA patiënten

Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen, versie 2.2, 26 Augustus 2016 Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had voldoende tijd om te beslissen of ik meedoe.

- 1 Ik geef toestemming voor deelname aan dit onderzoek.
- 2 Ik begrijp dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven en dit heeft geen effect op mijn medische zorg en rechten.
- 3 Ik geef toestemming om mijn huisarts op de hoogte te brengen dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- 4 Ik begrijp dat er een gelijke kans (50:50) is dat ik de experimentele behandeling en de standaard behandeling ontvang of alleen de standaard behandeling.
- 5 Ik geef toestemming aan personen van het studie onderzoek team, Ethische Commissie en regulerende autoriteiten, en ander geautoriseerd personeel om mijn medische gegevens en alle relevante biologische informatie in te zien.
- 6 Ik begrijp dat mijn medische gegevens zullen worden verzameld voor deze studie en mogelijk gebruikt worden om nieuw onderzoek te helpen ontwikkelen, dat wetten omtrent gegevens bescherming worden nageleefd en mijn gegevens strikt vertrouwelijk worden bewaard. Dit betekent dat mijn gegevens worden bewaard met een uniek studienummer in combinatie met mijn initialen.
- 7 Ik geef toestemming mijn gegevens nog maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.
- 8 Ik geef toestemming voor een extra beenmergafname tijdens de screening visite van deze studie
- 9 Als ik of mijn partner zwanger raakt tijdens de studie, geef ik mijn arts toestemming om mij tot 6 weken na de bevalling te controleren

10 Ik geef **wel/geen*** toestemming om mijn lichaamsmateriaal nog maximaal 15 jaar

RACE**EudractCT nr: 2014-000363-40****Protocol nr: 8409032**

na afloop van dit onderzoek te bewaren. Zodat dit in de toekomst misschien gebruikt kan worden voor een nieuw onderzoek. Ik zal niet identificeerbaar zijn in deze toekomstige studie

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

Naam proefpersoon: _____

Handtekening: _____ Datum : __ / __ / __

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

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam arts (onderzoeker): _____

Handtekening: _____ Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening: _____ Datum: __ / __ / __