

EEN DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD FASE 3-ONDERZOEK TER VERGELIJKING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN LUSPATERCEPT (ACE-536) VERSUS PLACEBO VOOR DE BEHANDELING VAN ANEMIE ALS GEVOLG VAN MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROMEN VAN ZEER LAAG, LAAG OF TUSSENLIKKEND RISICO VOLGENS IPSS-R BIJ PROEFPERSONEN MET RINGSIDEROBLASTEN DIE TRANSFUSIES MET RODE BLOEDCELLEN NODIG HEBBEN

*Een onderzoek naar Luspatercept (ACE-536) voor de behandeling van anemie als gevolg van myelodysplastische syndromen met een zeer laag, laag of gemiddeld risico (MEDALIST)*

**(Onderzoek ACE-536-MDS-001)**

## **Inleiding**

Geachte heer/mevrouw,

We willen u graag vragen mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie titel). U beslist zelf of u hieraan wilt meedoen. Voordat u deze beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees dit informatieblad op uw gemak door. Bespreek het met uw partner, vrienden of familie. U kunt ook terecht bij een onafhankelijke persoon die veel van het onderzoek afweet. Lees a.u.b. ook de algemene brochure. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in.

Als u na het doorlezen van de informatie nog vragen hebt, kunt u contact opnemen met de onderzoeker. U vindt zijn contactgegevens op pagina 12.

### **1. Wat is het doel van het onderzoek?**

U krijgt een behandeling voor myelodysplastisch syndroom (MDS) in het Universitair Medisch Centrum Groningen. U wordt nu gevraagd mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De onderzoeksarts en Celgene Corporation (het geneesmiddelenbedrijf dat de opdrachtgever is voor dit onderzoek) voeren dit klinisch onderzoek uit naar een onderzoeksmiddel met de naam luspatercept (uitgesproken als lus pat' er sept), dat wordt ontwikkeld voor het behandelen van een aantal verschillende aandoeningen, waaronder anemie (bloedarmoede), als gevolg van MDS. Luspatercept is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie als gevolg van MDS en wordt in dit onderzoek experimenteel gebruikt. Als u ermee instemt aan dit onderzoek mee te doen, krijgt u luspatercept of placebo (meer gegevens vindt u hieronder), plus de best mogelijke ondersteunende zorg, ongeacht welke behandeling u krijgt.

Dit onderzoek is bedoeld om te bekijken of mensen met uw type anemie (bloedarmoede) als gevolg van MDS minder behoefte aan regelmatige bloedtransfusies zullen hebben als zij luspatercept plus de best mogelijke ondersteunende zorg krijgen. Bij dit onderzoek zal ook de veiligheid van luspatercept worden beoordeeld.

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

- of dit onderzoeksgeneesmiddel daadwerkelijk nuttig is bij het verminderen van de behoefte aan herhaalde, frequente transfusies bij patiënten met anemie als gevolg van MDS;
- welk effect, goed en/of slecht, het onderzoeksgeneesmiddel op u en uw anemie als gevolg van 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.

Bij dit onderzoek worden ook bloed- en beenmergmonsters getest op biomarkers. Biomarkers zijn stoffen zoals eiwitten en genen die ons vertellen hoe het geneesmiddel in uw lichaam werkt. De biomarkertests zijn verplicht: dit betekent dat u niet aan het onderzoek kunt meedoen als u niet met deelname aan de biomarkertests akkoord gaat.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen en in een aantal andere ziekenhuizen in Nederland, Europa en de VS. Aan dit onderzoek doen wereldwijd 229 patiënten mee.

Het onderzoek wordt gesponsord door Celgene Corporation.

## **2. Welk onderzoeksgeneesmiddel wordt er onderzocht?**

Het betreft een onderzoek naar het onderzoeksgeneesmiddel luspatercept (ook wel bekend als ACE-536) vergeleken met placebo.

- Luspatercept is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie als gevolg van MDS en wordt in dit onderzoek experimenteel gebruikt. Men denkt dat luspatercept werkt door eiwitten genaamd groeifactoren in te sluiten zodat deze niet meer kunnen zorgen voor het ontstaan van anemie of een afwijkende rode-bloedcelproductie.
- De placebo in dit onderzoek is normale fysiologische zoutoplossing. In dit onderzoek wordt een placebo gebruikt om te helpen vaststellen of de effecten die optreden met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid het gevolg zijn van luspatercept of niet.

Ongeacht of u wordt ingedeeld in de groep die luspatercept krijgt of in de groep die placebo krijgt, krijgt u tijdens de behandelingsperiode op dag 1 van iedere behandelingscyclus van 21 dagen een subcutane (onderhuidse) injectie. Behandelingscycli kunnen langer duren in geval van dosisuitstel.

### 3. Hoe zal het onderzoek worden uitgevoerd?

Om te beoordelen of luspatercept beter werkt dan een placebo, zullen deelnemers aan het onderzoek in 2 groepen worden verdeeld. Om dit proces zo correct mogelijk te laten verlopen, zal de verdeling over groepen worden bepaald door een loting. Deze loting wordt 'randomisatie' genoemd. Uw behandelend arts of de onderzoekers hebben geen invloed op de uitkomst van de loting.

Na de randomisatie zullen u en uw arts niet weten of u luspatercept of een placebo krijgt. De kans dat u luspatercept krijgt is 67% (2 op de 3 patiënten) en de kans dat u een placebo krijgt is 33% (1 op de 3 patiënten). Naast het onderzoeksgeneesmiddel (luspatercept of placebo) zult u (indien van toepassing) ook de best mogelijke ondersteunende zorg blijven krijgen. De beste mogelijke ondersteunende zorg kan bestaan uit (maar is niet beperkt tot) behandeling met bloedtransfusies, medicatie tegen misselijkheid, behandelingen met antibiotica of voedingsondersteuning. Met vragen over de best mogelijke ondersteunende zorg kunt u terecht bij uw onderzoeksarts.

Het onderzoek is onderverdeeld in periodes: een screeningsperiode, een behandelingsperiode en een follow-upperiode na behandeling.

- Een 5 weken durende **screeningsperiode** waarin de onderzoeksarts tests uitvoert en informatie uit uw medische voorgeschiedenis beoordeelt om erachter te komen of u aan het onderzoek kunt meedoen.
- Een **behandelingsperiode** die dubbelblind zal zijn (wat betekent dat u en uw onderzoeksarts niet zullen weten welke behandeling u krijgt, luspatercept of een placebo). Toediening van onderzoeksgeneesmiddel zal op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus plaatsvinden. De behandelingsperiode is verder opgedeeld in de volgende onderdelen:
  - **Primaire fase** – de eerste 24 weken (ongeveer 6 maanden) waarin u onderzoeksgeneesmiddel gebruikt, tot maximaal 8 behandelingscycli.
  - **Bezoek in week 25** - Vindt 24 weken (ongeveer 6 maanden) plaats na de datum waarop u uw eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel krijgt. Bij dit bezoek zal uw onderzoeksarts bepalen of u (in de verlengingsfase) met het onderzoeksgeneesmiddel door kunt gaan, door te controleren of u baat hebt bij het onderzoeksgeneesmiddel en uw MDS-ziekte niet verergerd. Als uw onderzoeksarts bepaalt dat u geen baat hebt bij het onderzoeksgeneesmiddel of dat uw MDS-ziekte is verergerd, krijgt u geen onderzoeksgeneesmiddel meer en begint u aan de follow-upperiode na behandeling.
  - **Verlengingsfase** – Ongeacht of u bent ingedeeld bij de groep die wordt behandeld met luspatercept of bij de groep die wordt behandeld met placebo (aangezien uw onderzoeksarts niet weet in welke groep u aan het begin van het onderzoek bent ingedeeld). Als uw onderzoeksarts bij het bezoek in week 25 bepaalt dat u baat hebt bij het onderzoeksgeneesmiddel en uw MDS-ziekte niet verergerd, kunt u met de behandelingscyclus van het onderzoeksgeneesmiddel doorgaan, elke 21 dagen, totdat uw onderzoeksarts bevestigt dat u niet langer baat hebt bij het onderzoeksgeneesmiddel of dat uw MDS-ziekte is verergerd. Uw onderzoeksarts zal in de verlengingsfase uw respons op het onderzoeksgeneesmiddel en de status van uw MDS-ziekte elke 8e behandelingscyclus (of ongeveer elke 24 weken) beoordelen.

- Een **follow-upperiode na behandeling** na het einde van het onderzoek van ten minste 3 jaar vanaf het moment dat u met het onderzoeksgeneesmiddel stopt. Hierin vindt het volgende plaats: een follow-upbeoordeling na 6 weken (42 dagen), een follow-upbeoordeling na 12 weken (84 dagen) en aanvullende follow-upbeoordelingen elke 3 maanden daarna tot ten minste 3 jaar vanaf het moment dat u met het onderzoeksgeneesmiddel stopt. In deze periode wordt er geen behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel gegeven. Uw onderzoeksarts zal wel informatie registreren over eventuele andere MDS-behandelingen die u in deze periode krijgt.

Als u met deelname aan dit onderzoek akkoord gaat, zult u aan een aantal of elk van deze periodes meedoen. De totale te verwachten periode waarin u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt kan variëren van ongeveer 24 weken behandeling (6 maanden) tot het moment waarop de onderzoeksarts bepaalt dat u niet langer baat hebt bij de cycli met het onderzoeksgeneesmiddel of uw ziekte verergert, plus de extra tijd in de follow-upperiode na behandeling, waarin geen onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven.

Als u het gehele onderzoek afmaakt, zal het ongeveer 3 jaar duren. Het kan echter langer of korter duren, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert of hoe goed u de medicatie verdraagt. U zult de onderzoeksmedicatie kunnen krijgen tot uw aandoening verergert of u de onderzoeksmedicatie niet meer verdraagt.

Volgens de planning eindigt het onderzoek als alle patiënten (ongeveer 210 patiënten) ten minste 48 weken het onderzoeksmiddel hebben gekregen of wanneer de behandeling met onderzoeksmiddel bij alle patiënten is stopgezet, al naar gelang wat het eerst optreedt. Op dat moment wordt de blindering van het onderzoek opgeheven (uw onderzoeksarts en de opdrachtgever komen te weten in welke behandelingsgroep u was ingedeeld, die met luspatercept of die met placebo). Als patiënten op dat moment nog steeds meedoen aan het onderzoek en het onderzoeksgeneesmiddel op het moment van de deblindering gebruiken, kunnen alleen diegenen die zijn ingedeeld bij de groep die luspatercept kreeg, en bij wie de behandeling nog steeds een klinisch gunstig effect heeft zonder verslechtering van hun MDS, zoals bevestigd door de onderzoeksarts, de behandeling met luspatercept voortzetten, op basis van het oordeel van de onderzoeker. Alle andere patiënten blijven gecontroleerd worden tijdens de follow-upperiode na behandeling, gedurende maximaal 3 jaar en zonder dat ze verder onderzoeksgeneesmiddel toegediend krijgen, om de voortgang van hun MDS-ziekte te volgen.

Voordat u de onderzoeksmedicatie gaat gebruiken, dienen bepaalde tests en onderzoeken te worden uitgevoerd om te bekijken of u in aanmerking komt voor deelname aan dit onderzoek. Sommige van deze tests maken deel uit van de standaardzorg, wat betekent dat ze misschien ook worden gedaan als u niet aan dit onderzoek meedoet. Nadat al deze onderzoeken zijn uitgevoerd, zal uw onderzoeksarts de uitslagen beoordelen en u vertellen of de tests aangeven dat u voor deelname aan het onderzoek in aanmerking komt.

Tijdens het onderzoek zullen een aantal geplande bezoeken plaatsvinden. Toediening van het onderzoeksgeneesmiddel zal op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus plaatsvinden. We zullen proberen om de onderzoeksbezoeken zoveel mogelijk te laten samenvallen met uw reguliere follow-

opbezoeken. Tijdens de bezoeken zult u een aantal onderzoeken ondergaan. Bijlage 2 bevat een lijst van de verschillende onderzoeken die per bezoek plaatsvinden.

Als u eerder behoefte heeft aan een afspraak met uw onderzoeksarts dan bij het volgende geplande bezoek, kunt u altijd het ziekenhuis bellen om een afspraak te maken. Uw onderzoeksarts kan tijdens deze afspraak aanvullende onderzoeken uitvoeren als hij/zij dit nodig vindt. De onderzoeksarts kan u ook vragen om langs te komen voor aanvullende onderzoeken als hij/zij denkt dat dit in uw belang is.

#### **4. Wat wordt er van u verwacht?**

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, vragen we u zich zo goed mogelijk aan de afspraken te houden, zo goed mogelijk de instructies op te volgen en de arts op de hoogte te houden van alle veranderingen in uw gezondheid die u voelt (bijv. pijn) of ziet (bijv. huiduitslag). U wordt ook gewezen op het volgende.

Bij dit onderzoek vinden genetische tests en biomarkeronderzoeken plaats die nodig zijn voor diagnose, prognose en/of beoordeling van de respons van uw ziekte op de onderzoeksbehandeling. Deze tests zijn nodig voor het onderzoek. U kunt alleen aan het onderzoek meedoen als u met deze analyses akkoord gaat.

Het kan zijn dat de testuitslagen u op dat moment niet helpen. Deze informatie kan onderzoekers echter de kans geven om meer inzicht te krijgen in uw ziekte en om te weten te komen hoe deze ziekte in de toekomst kan worden vastgesteld en behandeld. Deze kennis kan ook nuttig zijn voor toekomstige klinische onderzoeken.

U krijgt het onderzoeksgeneesmiddel (luspatercept of placebo) toegediend als een subcutane (onderhuidse) injectie. Dit gebeurt op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus gedurende in totaal 24 weken (6 maanden) in de primaire fase van de behandelingsperiode, evenals op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus in de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt).

De subcutane injectie zal door uw onderzoeksarts (of door hem/haar aangewezen klinisch personeel) worden uitgevoerd zoals hieronder is beschreven:

- luspatercept (startdosis van 1 mg/kg, subcutane injectie op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus, toegediend in uw bovenarm, buik of dij

**of**

- placebo (subcutane injectie van normale zoutoplossing die geen luspatercept bevat op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus, toegediend in uw bovenarm, buik of dij

Voor uw eigen veiligheid en om beïnvloeding van de resultaten van het onderzoek te voorkomen, dient u zich tijdens het onderzoek zorgvuldig aan enkele regels te houden.

- Vertel het altijd aan uw onderzoeksarts als u bijwerkingen hebt of hebt gehad, ook als u niet denkt dat ze verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Als een andere arts u tijdens het onderzoek een geneesmiddel voorschrijft (voor welke aandoening dan ook) of als u vrij verkrijgbare medicatie of vitamines gebruikt, is het van belang dat u die arts vertelt dat u aan een onderzoek deelneemt, want combinaties van bepaalde geneesmiddelen kunnen ernstige bijwerkingen geven.

- Als u zwanger bent, van plan bent om zwanger te worden of borstvoeding geeft, mag u niet aan dit onderzoek deelnemen. Als u of uw partner kinderen kunt/kan krijgen en activiteiten onderneemt die in zwangerschap kunnen resulteren, dient u te voorkomen dat u of uw partner tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 35 dagen vóór uw eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en ten minste 12 weken na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel zwanger wordt. De reden hiervoor staat beschreven onder het kopje 'Bijwerkingen'. Uw arts zal met u de meest geschikte anticonceptiemethoden bespreken. De anticonceptiemethode van uw keuze dient te werken op het moment dat u uw eerste dosis onderzoeksmiddel krijgt. Als u bijvoorbeeld anticonceptiepillen gebruikt, dient u daar ten minste 35 dagen voor uw eerste dosis onderzoeksmiddel mee te beginnen.
- U mag niet tegelijkertijd aan een ander onderzoek deelnemen.
- U zult een kaartje krijgen waarop staat dat u aan het onderzoek meedoet. Er staat ook een telefoonnummer op dat u 24 uur per dag kunt bellen met vragen of voor advies over het onderzoek en uw behandeling.
- Als u een andere arts bezoekt of van hem/haar medische zorg ontvangt, vertel hem/haar dan dat u meedoet aan een wetenschappelijk onderzoek.

#### **5. Welke andere behandelingsmogelijkheden zijn er?**

U hoeft niet aan dit onderzoek mee te doen om behandeling voor uw ziekte te krijgen. Voordat u dit toestemmingsformulier tekent, zal uw arts met u bespreken welke andere behandelingen of geneesmiddelen er beschikbaar zijn. Deze andere behandelingen kunnen al zijn goedgekeurd voor uw aandoening of kunnen bestaan uit andere onderzoeksmedicatie in andere onderzoeken. Het is belangrijk dat u alle voordelen en risico's van alle behandelingsopties met uw arts bespreekt. De onderzoeksarts heeft informatie over de mogelijke voordelen van de andere behandelingen gegeven.

#### **6. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?**

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken, waaronder bijwerkingen die op dit moment nog niet bekend zijn. Krijgt u last van bijwerkingen, schrijf ze dan op en meld ze bij uw volgende afspraak. Neem meteen telefonisch contact op met uw arts als u denkt dat de bijwerkingen ernstig kunnen zijn.

Luspatercept kan de volgende zeer vaak voorkomende bijwerkingen veroorzaken:

Bij behandeling met ACE-536 wordt een toename van de rode bloedceltelling, het hemoglobinegehalte en de hematocrietwaarde verwacht. Dit kan leiden tot een verhoging van uw bloeddruk. Tijdens het onderzoek zullen zowel uw rode bloedceltelling als uw bloeddruk door uw onderzoeksarts worden gecontroleerd. Om dit risico tot een minimum te beperken kan uw dosis onderzoeksgeneesmiddel worden uitgesteld of verlaagd.

Het onderzoeksgeneesmiddel zal worden toegediend als een injectie (spuit) onder de huid. Zoals bij elke oplossing die op deze manier wordt toegediend, kunt u last krijgen van roodheid, blauwe plekken

of een lichte zwelling op de plaats waar de injectie is gegeven. Bij gezonde vrijwilligers werd vaak melding gemaakt van bloedingen en/of een donker gekleurde huidvlek op de injectieplaats (hemorragie op de injectieplaats, macula op de injectieplaats). U kunt tijdens of na het inbrengen van de naald wat pijn voelen. Hoewel dit niet vaak gebeurt, kan het zijn dat u flauwvalt of een infectie krijgt op de plaats waar de naald is ingebracht.

Proefpersonen met MDS in nog lopende onderzoeken die met luspatercept werden behandeld, meldden de volgende ongewenste voorvallen, die al dan niet verband hielden met luspatercept of met de onderliggende aandoening.

**Zeer vaak (> 10 % ) bij proefpersonen gemelde bijwerkingen:**

Infectie van de neus en keel (virusinfectie van de bovenste luchtwegen), hoofdpijn, vermoeidheid, hoesten, diarree, kortademigheid (dyspneu), verhoogde bloeddruk (hypertensie), gewrichtspijn (artralgie), zwelling van de armen en benen (perifeer oedeem), longinfectie (pneumonie), infectie van de blaas (urinewegs-infectie).

**Minder vaak (> 5 % en <10%) bij proefpersonen met MDS gemelde ongewenste voorvallen zijn hieronder vermeld:**

Spierpijn (myalgie), botpijn, rugpijn, gewichtsverlies (gewichtsafname), infecties in de borstkas (bronchitis), kortademigheid na lichamelijke activiteit (inspanningsdyspneu), zwak gevoel (asthenie), griep (influenza), neerslachtig gevoel (depressie), buikpijn (pijn in de bovenbuik), neusbloedingen (epistaxis), duizelig gevoel (duizeligheid, draaierigheid), vallen, lage concentratie vitamine B in het bloed (folaatdeficiëntie), moeilijk of vreemd lopen (ataxie), misselijkheid, infectie van de mond (orale herpes), koorts (pyrexie), flauwvallen (syncope), myelodysplastisch syndroom, lage concentratie rode bloedcellen in uw bloed, waardoor u zich zwak of vermoeid kunt voelen (bloedarmoede), pijn, rugpijn en beenpijn (ischias), huiduitslag, snelle hartslag (tachycardie), lage concentratie bloedplaatjes in uw bloed, wat kan leiden tot snel blauwe plekken of bloedingen krijgen (trombocytopenie), verhoogde concentratie van afbraakproduct van rode bloedcellen in uw bloed (verhoogd bloedbilirubine), vergrote milt (splenomegalie).

Er kunnen ook andere bijwerkingen optreden. Zie bijlage 3 voor uitgebreide informatie over de risico's en bijwerkingen van het geneesmiddel.

Dit is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die kunnen optreden. Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen kunt u terecht bij uw onderzoeksarts. De onderzoeksarts kan u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te helpen verminderen. Sommige bijwerkingen verdwijnen snel nadat u met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt bent. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn en lang aanhouden. Soms verdwijnen ze nooit meer.

**7. Wat zijn de mogelijke voordelen en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

Als u met deelname aan dit onderzoek instemt, kunt u hier al dan niet direct medisch voordeel van hebben. U dient er niet vanuit te gaan dat het geneesmiddel nu al werkt. Uw toestand kan tijdens het onderzoek zelfs verergeren. De informatie die tijdens dit onderzoek wordt verzameld, kan artsen en

onderzoekers helpen om meer te weten te komen over luspatercept. Dit kan dus mogelijk u en andere mensen die aan dezelfde ziekte lijden in de toekomst helpen. Er is echter geen garantie dat dit inderdaad het geval zal zijn.

Nadelen van deelname zijn dat u vaker naar het ziekenhuis dient te komen en dat er vaker bloed dient te worden afgenomen. We zullen u vragen om vragenlijsten in te vullen tijdens een aantal bezoeken. Deze vragen kunnen persoonlijk zijn en misschien vindt u het pijnlijk ze te beantwoorden.

Het kan zijn dat er vaker beenmerg moet worden geaspireerd of een beenmergbiopsie moet worden genomen dan bij de zorg die u normaal gesproken zou krijgen.

### **8. Wat gebeurt er als u niet aan dit onderzoek wilt meedoen?**

U besluit zelf of u aan het onderzoek wilt meedoen. Deelname is vrijwillig. Als u besluit om niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft dan niets te ondertekenen. U hoeft niet te zeggen waarom u niet mee wilt doen. Als u een patiënt van dit ziekenhuis bent, zult u gewoon de behandeling krijgen die u anders ook zou krijgen.

### **9. Wat gebeurt er wanneer het onderzoek is afgelopen?**

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, kunt u altijd van gedachten veranderen en uw deelname op elk moment tijdens het onderzoek stopzetten. Als u tijdens het onderzoek besluit om te stoppen, hoeft u niet te zeggen waarom u hiertoe hebt besloten.

Als u echter uw deelname aan het onderzoek vanwege een bijwerking (bepaalde ongemakken of verslechtering van uw gezondheid) stopzet, is het erg belangrijk dat u uw arts over deze bijwerking inlicht.

Zodra u denkt dat u met het onderzoeksgeneesmiddel wilt stoppen, dient u dit te bespreken met uw arts, zodat de arts alle risico's in verband met stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel kan beoordelen. Uw arts zal u dan vertellen hoe u hiermee het best veilig kunt stoppen. Het is erg belangrijk dat u terugkomt voor een afsluitend onderzoeksbezoek.

Als u uw deelname aan het onderzoek stopzet, zal er geen onderzoeksgeneesmiddel meer aan u worden verstrekt. U kunt er ook voor kiezen om met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen zonder uw deelname aan het onderzoek stop te zetten. Hierdoor kan de onderzoeksarts nadat u met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt bent informatie over u blijven verzamelen om meer inzicht te krijgen in de onderzoeksmedicatie. In dit geval begint u aan de follow-upperiode en ondergaat u bij de specifieke bezoeken de beoordelingen zoals beschreven in bijlage 2 'Overzicht van onderzoeken', tenzij u de onderzoeksarts vertelt dat u niet wilt dat deze informatie over u wordt verzameld.

De onderzoeksarts kan uw deelname aan dit onderzoek stopzetten als hij/zij van mening is dat deelname niet langer wenselijk is voor u (bijvoorbeeld omdat u te veel bijwerkingen hebt). Het bedrijf dat de onderzoeksmedicatie maakt, kan ook het onderzoek stopzetten. In dit geval zullen we u uitleggen waarom dit gebeurt.

Als u na afloop van uw deelname aan het onderzoek verdere zorg nodig hebt, zal uw arts u vertellen hoe dit zal worden geregeld.



### **10. Bent u verzekerd terwijl u aan het onderzoek meedoet?**

Er is een verzekering afgesloten voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet. Meer informatie over de verzekering (zoals de verzekerde bedragen en de uitzonderingen) en de verzekeringsmaatschappij kunt u vinden in bijlage 1.

### **11. Wordt u op de hoogte gebracht als er tijdens het onderzoek informatie over het onderzoek bekend wordt die voor u belangrijk is?**

Als er tijdens het onderzoek nieuwe informatie bekend wordt die invloed zou kunnen hebben op uw beslissing om mee te doen, zult u hiervan onmiddellijk op de hoogte worden gesteld. De onderzoeksartsen zullen contact met u opnemen zodat u uw beslissing kunt heroverwegen.

### **12. Wat gebeurt er met de gegevens die en het lichaamsmateriaal dat ik afsta?**

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam, adres, geboortedatum en om gegevens over uw gezondheid. Voor dit onderzoek zijn bloed-, urine- en beenmergmonsters nodig. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren. Het is ook nodig om het onderzochte middel op de markt te kunnen brengen. Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming.

#### **Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal**

Om uw privacy te beschermen krijgen uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. De gegevens en lichaamsmateriaal die naar de opdrachtgever en de bevoegde vertegenwoordigers van de opdrachtgever worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek zijn de gegevens niet tot u te herleiden.

#### **Toegang tot uw gegevens voor controle**

Sommige personen kunnen op de onderzoekslocatie toegang krijgen tot al uw gegevens. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te kunnen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn: de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt, een controleur/monitor die voor de opdrachtgever van het onderzoek werkt OF die door de opdrachtgever van het onderzoek is ingehuurd, auditors, nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

#### **Bewaartermijn gegevens en lichaamsmateriaal**

Uw gegevens moeten 15 jaar worden bewaard op de onderzoekslocatie en 5 jaar bij de opdrachtgever. Uw lichaamsmateriaal wordt niet onmiddellijk na gebruik vernietigd. Het wordt bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek.

### **Bewaren en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor ander onderzoek**

Uw gegevens en lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksmiddel en biomarkers.

Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 5 jaar worden bewaard. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of niet mee instemt. Indien u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

### **Informatie over onverwachte bevindingen**

Tijdens dit onderzoek kan er bij toeval iets gevonden worden dat niet van belang is voor het onderzoek maar wel voor u. Als dit belangrijk is voor uw gezondheid, dan zult u op de hoogte worden gesteld door uw onderzoeker. U kunt dan met uw huisarts of specialist bespreken wat er gedaan moet worden. Ook hiervoor geeft u toestemming.

### **Intrekken toestemming**

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Dit geldt voor dit onderzoek en ook voor het bewaren en het gebruik voor het toekomstige onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek. Uw lichaamsmateriaal wordt na intrekking van uw toestemming vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan, dan worden die gegevens nog wel gebruikt.

### **Doorgifte naar landen buiten de Europese Unie (EU)**

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook worden doorgestuurd naar landen buiten de EU. Dit is omdat verschillende laboratoria en een facilitaire instelling zijn gevestigd buiten de EU. In die landen zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

### **Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens**

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen.

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Zie sectie 16 voor contactgegevens.

Omdat de opdrachtgever buiten de EU is gevestigd is Celgene Europe B.V. aangewezen om als zijn vertegenwoordiger op te treden.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling (zie contactgegevens in sectie 16) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

### **Registratie van het onderzoek**

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk <https://www.clinicaltrialsregister.eu/index.html> en <http://www.ClinicalTrials.gov>. Daarin zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn. Na

het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder ACE-536-MDS-001.

### **Genetische en biomarkermonsters**

Monsters van uw beenmerg en/of bloed die tijdens de screeningsperiode zijn afgenomen worden op vooraf aangegeven momenten tijdens de onderzoeksbehandeling en bij het bezoek Einde Behandeling opgestuurd naar en opgeslagen in gespecialiseerde laboratoria:

- Munich Leukemia Laboratory: MLL Münchner Leukämie Labor GmbH, Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München, Duitsland

- Myriad RBM, Inc. 3300 Duval Road, Austin, TX 78759 (voor analyse van TGF- $\beta$ -superfamilie-markers - GDF-11).

Dit gebeurt voor het uitvoeren van genetische tests (tests met cellen om te zoeken naar kiembaanveranderingen en somatische veranderingen in het DNA) en biomarkertests (tests om te zoeken naar stoffen zoals eiwitten die ons vertellen hoe het geneesmiddel in uw lichaam werkt). De onderzoekers zullen onderzoeken hoe veranderingen in de genetische informatie van de cellen en de biomarkerconcentratie de respons van de ziekte op de onderzoeksbehandeling en het verloop van de ziekte kunnen beïnvloeden.

De monsters zullen worden bewaard in het onderzoeksziekenhuis of op een beveiligde opslaglocatie voor het geval dat ze opnieuw dienen te worden getest. De monsters worden 5 jaar, of 20 jaar (met optionele toestemming), na het einde van het onderzoek vernietigd of eerder als dit wettelijk verplicht is. Zie de pagina voor het optioneel bewaren gedurende 20 jaar aan het einde van dit document. 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 schriftelijk in te lichten.

Eventuele informatie die via het testen van uw monsters is verzameld voordat u om dergelijke vernietiging verzoekt zal nog steeds worden gebruikt.

De uitslagen van de tests zullen aan u worden verstrekt indien de wetgeving in uw land dit voorschrijft of als u hierom vraagt.

### **13. Worden uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd over uw deelname?**

Wij brengen uw huisarts er schriftelijk van op de hoogte dat u meedoet aan het onderzoek. Dit gebeurt voor uw eigen veiligheid. U dient voor het informeren van uw huisarts toestemming te geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

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

De kosten voor het onderzoeksgeneesmiddel en de tests die speciaal voor het onderzoek worden uitgevoerd en geen deel uitmaken van de standaardzorg worden betaald door de sponsor van dit onderzoek. U krijgt een vergoeding voor redelijke reis- of parkeerkosten voor uw bezoeken aan het ziekenhuis die met dit onderzoek te maken hebben. De totale reiskostenvergoeding bedraagt ongeveer EUR 50,00 per bezoek. Uw arts zal uitleggen hoe u deze kosten kunt declareren. U krijgt geen andere vergoeding voor uw deelname aan het onderzoek.

### **15. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

De medisch-ethische toetsingscommissie METC Brabant heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring is te vinden in de algemene brochure.

### **16. Wilt u verder nog iets weten?**

Als u meer over het onderzoek wilt weten of als u tijdens het onderzoek medisch advies wilt inwinnen, kunt u contact opnemen met de volgende personen:

- uw behandelend arts; of Prof. Dr. E. Vellenga
- via telefoonnummer 050-3612354

Als u onafhankelijk advies over deelname aan dit onderzoek wilt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts of andere deskundige. Prof. Dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, is bereid om uw vragen te beantwoorden. Hij/zij is te bereiken op: 050-3612821.

Als u dringend medische behandeling nodig hebt, dient u contact op te nemen met de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp en te vertellen dat u aan dit wetenschappelijke onderzoek deelneemt.

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

Voor meer informatie over uw rechten: BMY Sieperda, gegevensfunctionaris van UMCG. U kunt deze bereiken via [b.m.y.sieperda@umcg.nl](mailto:b.m.y.sieperda@umcg.nl) of +31 50 3614836.

Celgene Europe B.V. is aangewezen om als vertegenwoordiger van de sponsor op te treden.

### **17. Bijlagen**

Algemene brochure over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Bijlage 1. Informatie over verzekering

Bijlage 2. Overzicht van onderzoeken

Bijlage 3. Mogelijke risico's en bijwerkingen

Toestemmingsformulier

Bijlage 1

## INFORMATIE OVER VERZEKERING

Voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet heeft de sponsor een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde hiervan. U dient de schade binnen deze vier jaar te melden bij de verzekeraar.

De verzekering dekt niet alle schade. Onder deze tekst is kort aangegeven welke schade niet wordt gedekt.

Deze bepalingen zijn vermeld in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit Besluit is te bekijken op [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl), de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en daarna 'Wet- en regelgeving').

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

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Seamair Insurance Limited  
Adres: Third Floor,  
The Metropolitan Building  
James Joyce St  
Dublin 1

Telefoonnummer: +353-1-266 6000...

Polisnummer: GL/001/10

De schaderegelaar van het onderzoek is:

Naam: Aon Risk Services  
Adres: Postbus 518,  
3000 AM, Rotterdam,  
Nederland

Telefoonnummer: 010 448 8911

De verzekering dekt EUR 650.000 per proefpersoon, EUR 5.000.000 voor het gehele onderzoek en EUR 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken die door dezelfde opdrachtgever worden uitgevoerd.

De verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- schade als gevolg van een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico ernstiger is dan verwacht of als het risico erg onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade als gevolg van het niet (geheel) opvolgen van de richtlijnen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade als gevolg van een bestaande behandelmethode bij onderzoeken naar bestaande behandelmethoden.

## Bijlage 2 Overzicht van onderzoeken

	Screening	Behandelingsperiode									Follow-up na behandeling			
		Primaire fase <sup>1</sup>				Bezoek week 25	Verlengingsfase			Bezoek Einde Behandeling				
		Dag -35 tot -1	Elke cyclus Dag 1	Alleen om de andere cyclus Dag 1	Alleen cyclus 1 en 5 Dag 8	Alleen cyclus 1 Dag 15		Elke verl. cyclus 1,2,3 + Dag 1	Verl. cyclus 4, 8, 12+ Dag 1	Verl. cyclus 8, 16, 24+ Dag 1		Follow-up na 42 dagen	Follow-up na 12 weken	Langetermijnfollow-up <sup>2</sup>
Geïnformeerde toestemming	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Inclusie-/exclusiebeoordelingen	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Lichamelijk onderzoek	X	X				X	X			X				
Demografische gegevens	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Medische voorgeschiedenis	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Voorafgaande ESA-therapie	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Voorafgaande transfusies van rode bloedcellen en bloedplaatjes	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Screening	Behandelingsperiode									Follow-up na behandeling			
		Primaire fase <sup>1</sup>				Bezoek week 25	Verlengingsfase			Bezoek Einde Behandeling				
		(Dag -35 tot -1)	Elke cyclus Dag 1	Alleen om de andere cyclus Dag 1	Alleen cyclus 1 en 5 Dag 8	Alleen cyclus 1 Dag 15		Elke verl. cyclus 1, 2, 3+ Dag 1	Verl. cyclus 4, 8, 12+ Dag 1	Verl. cyclus 8, 16, 24+ Dag 1		Follow-up na 42 dagen	Follow-up na 12 weken	Langetermijnfollow-up <sup>2</sup>
Toediening en controle van onderzoeksproduct	--	X	--	--	--	--	X	--	--	--	--	--	--	--
Functionele status volgens ECOG	X	X	--	--	--	X	X	--	--	X	--	--	--	--
Urine-analyse	X	C1D1 en D1 van elke vierde cyclus in primaire fase (bijv. C1, C4, C8)				X	Verl. C1D1, daarna D1 van elke 4e verl. cyclus tot aan stopzetting van behandeling			X	--	--	--	--
Coombs-test	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ECG (12 afleidingen)	X	--	--	Alleen C5D8	--	--	--	--	--	X	--	--	--	--
Zwangerschapstest en advies <sup>3</sup>	X	X	--	--	--	X	X	--	--	X	--	--	--	--

	Screening	Behandelingsperiode									Follow-up na behandeling			
		Primaire fase <sup>1</sup>				Bezoek week 25	Verlengingsfase			Bezoek Einde Behandeling				
		(Dag -35 tot -1)	Elke cyclus Dag 1	Alleen om de andere cyclus Dag 1	Alleen cyclus 1 en 5 Dag 8	Alleen cyclus 1 Dag 15		Elke verl. cyclus 1, 2, 3+ Dag 1	Verl. cyclus 4, 8, 12+ Dag 1	Verl. cyclus 8, 16, 24+ Dag 1		Follow-up na 42 dagen	Follow-up na 12 weken	Langetermijnfollow-up <sup>2</sup>
Ongewenste voorvallen (bijwerkingen)	Continu, na ondertekening van toestemmingsformulier tot 42 dagen na laatste toediening van onderzoeksproduct										--	--	--	
Voorafgaand en gelijktijdig gebruikte medicatie/procedures;	X	Continu, tot 42 dagen na laatste toediening van onderzoeksproduct of tot aan het bezoek Einde Behandeling, afhankelijk van wat later plaatsvindt									--	--	--	
Lichaamsfuncties	X	X	--	X	X	X	X	--	--	X	--	--	--	--
Bloedtests	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	--
Verzamelen en beoordelen van transfusiegegevens	Doorlopende beoordeling en registratie tot 42 dagen na laatste dosis onderzoeksproduct of bezoek Einde Behandeling, afhankelijk van wat later plaatsvindt.										--	X	--	
Beoordeling van MDS-ziekte	--	--	--	--	--	X	--	--	X	X	--	--	X	--



	Screening	Behandelingsperiode									Follow-up na behandeling			
		Primaire fase <sup>1</sup>				Bezoek week 25	Verlengingsfase			Bezoek Einde Behandeling				
		(Dag -35 tot -1)	Elke cyclus Dag 1	Alleen om de andere cyclus Dag 1	Alleen cyclus 1 en 5 Dag 8	Alleen cyclus 1 Dag 15		Elke verl. cyclus 1, 2, 3+ Dag 1	Verl. cyclus 4, 8, 12+ Dag 1	Verl. cyclus 8, 16, 24+ Dag 1		Follow-up na 42 dagen	Follow-up na 12 weken	Langetermijnfollow-up <sup>2</sup>
Beenmergaspiratie (BMA) en tests met perifere bloed	Beenmergbiopsie en -aspiratie vereist	--	--	--	--	X	--	--	X	X	--	--	--	--
Bloedafname voor verkennend biomarkeronderzoek	X	--	--	--	--	X	--	--	Alleen verl. C8	X	--	--	--	--
Beenmergaspiratie voor verkennend biomarkeronderzoek	X	--	--	--	--	X	--	--	Alleen verl. C8	X	--	--	--	--
Invullen van vragenlijsten	X	--	X	--	--	X	D1 van om de andere verl. C			X	--	--	--	--
Gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen	Na ondertekening van toestemmingsformulier en tot 42 dagen na de laatste dosis onderzoeksproduct of bezoek Einde Behandeling, afhankelijk van welke periode langer duurt											--	--	--

	Screening	Behandelingsperiode									Follow-up na behandeling			
		Primaire fase <sup>1</sup>				Bezoek week 25	Verlengingsfase			Bezoek Einde Behandeling				
		Elke cyclus (Dag -35 tot -1) Dag 1	Alleen om de andere cyclus Dag 1	Alleen cyclus 1 en 5 Dag 8	Alleen cyclus 1 Dag 15		Elke verl. cyclus 1, 2, 3+ Dag 1	Verl. cyclus 4, 8, 12+ Dag 1	Verl. cyclus 8, 16, 24+ Dag 1		Follow-up na 42 dagen	Follow-up na 12 weken	Langetermijnfollow-up <sup>2</sup>	Einde van onderzoek
ngen														
Controle op progressie (verergering) naar AML	Na ondertekening van toestemmingsformulier en tot ten minste 3 jaar na laatste dosis onderzoeksproduct of totdat er sprake is van overlijden, niet langer beschikbaar zijn voor follow-up, intrekking van toestemming voor verder verzamelen van gegevens.													
MDS-therapie na behandeling	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X	X

<sup>1</sup> Eerste 24 weken van dubbelblinde behandeling. Tot maximaal 8 behandelingscycli (als er geen dosisuitstel plaatsvindt).

<sup>2</sup> Langetermijnfollow-up = Vindt elke 3 maanden na follow-up in week 12 plaats tot ten minste 3 jaar na eerste dosis onderzoeksproduct. Bloedtests worden in de follow-upperiode alleen tijdens het eerste jaar elke 12 weken uitgevoerd.

<sup>3</sup> Zwangerschapstest is verplicht voor alle vrouwelijke proefpersonen die een kind kunnen krijgen. De test zal bij screening in bloed worden uitgevoerd. Tijdens de behandelingsperiode is een zwangerschapstest in urine of bloed toegestaan.

## Onderzoeksprocedures

De onderzoeksarts of zijn/haar personeel zal tijdens het onderzoek de volgende procedures uitvoeren. Met vragen over de procedures of beoordelingen kunt u altijd terecht bij uw onderzoeksarts.

- Nadat u bent geïnformeerd over het onderzoek en de procedures die zullen worden uitgevoerd, wordt u gevraagd om dit toestemmingsdocument voor deelname aan dit onderzoek te ondertekenen en krijgt u een kopie van het ondertekende document.
- Nadat u het toestemmingsformulier hebt ondertekend, zal uw onderzoeksarts beoordelen of u aan de criteria voor onderzoeksdeelname voldoet, en als u hiervoor in aanmerking komt zult u via randomisatie behandeling met luspatercept of placebo toegewezen krijgen.
- Als u tijdens het onderzoek op enig moment een of meer ongebruikelijke symptomen hebt, moet u uw onderzoeksarts of onderzoekspersoneel hierover inlichten.
- Uw onderzoeksarts zal tijdens de screeningsperiode informatie uit uw medische dossier verzamelen of u vragen naar achtergrondinformatie (demografische gegevens zoals geboortedatum, geslacht, ras en etnische afkomst), hoe u zich hebt gevoeld, uw medische voorgeschiedenis (eerdere en huidige ziekten, operaties, allergieën, medicijnen die u (hebt) gebruikt, andere onderzoeken waaraan u hebt meegedaan en eventuele anticonceptie, indien van toepassing), voorgeschiedenis van MDS (inclusief relevante informatie van toen MDS voor het eerst bij u werd vastgesteld), eerdere en huidige behandelingen voor MDS, inclusief alle rode bloedcellen en bloedplaatjes (transfusies) die u hebt gekregen gedurende ten minste 16 weken voordat u met het onderzoeksgeneesmiddel begint, voorafgaande erythropoëtine-stimulerende middelen, ijzerchelatie-therapie, eerdere lokale laboratoriumuitslagen m.b.t. serumferritine (indien beschikbaar), of andere relevante eerdere behandelingen of procedures (waaronder eerdere ECHO- of MUGA-procedures). De onderzoeksarts zal ook een beoordeling uitvoeren van de humaan-immunodeficiëntievirus (hiv)-, hepatitis B- en hepatitis C-status op basis van recente medische dossiers. Als recentste uitslagen van hiv-, hepatitis B- en hepatitis C-tests ouder zijn dan 4 weken op de datum waarop u dit ICF hebt ondertekend of als ze niet beschikbaar zijn in de medische dossiers, wordt u mogelijk opnieuw getest.
- Tenzij er sprake is van dosisuitstel zal uw onderzoeksarts onder de huid onderzoeksgeneesmiddel bij u toedienen op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus gedurende maximaal 8 cycli tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, en op dag 1 van elke 21-daagse behandelingscyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt).
- Uw onderzoeksarts zal uw MDS-ziekte beoordelen; dit gebeurt bij het bezoek voor ziektebeoordeling in week 25, op dag 1 van elke 8e cyclus (of ongeveer elke 24 weken) tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Beoordeling van functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (hoe uw ziekte uw dagelijks functioneren beïnvloedt); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, op dag 1 van elke cyclus tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke cyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Er zullen urinemonsters worden genomen om uw nierfunctie te beoordelen; dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, op dag 1 van cyclus 1 en daarna op dag 1 van elke 4e

behandelingscyclus tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van cyclus 1 en daarna op dag 1 van elke 4e behandelingscyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.

- Beoordeling van Coombs-test (gebruikt om te bepalen of u bepaalde antistoffen in uw bloed hebt tegen verschillende types rode bloedcellen); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode.
- Uw onderzoeksarts zal een elektrocardiogram maken (een ecg, een registratie van de elektrische activiteit van uw hart); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, op dag 8 van cyclus 5 tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Er zullen bloedmonsters worden genomen om de samenstelling van uw bloed te beoordelen; dit gebeurt bij verschillende bezoeken tot maximaal 1 jaar na uw eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Als u korter dan een jaar behandeld wordt met het onderzoeksgeneesmiddel, worden er elke 12 weken (3 maanden) extra bloedmonsters afgenomen in de follow-upperiode na behandeling tot maximaal 1 jaar na uw eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- Door uw arts zal bij alle vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen een zwangerschapstest worden gedaan waarvan de uitslag negatief moet zijn; dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, op dag 1 van elke cyclus tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke cyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling. Zowel vrouwen die kinderen kunnen krijgen als mannen zullen door hun onderzoeksarts worden gewezen op risico's bij zwangerschap; dit gebeurt voorafgaand aan elke dosis onderzoeksgeneesmiddel (of maandelijks [in het geval van dosisuitstel]).
- Beoordeling van lichaamsfuncties (lichaamstemperatuur, bloeddruk, ademhalingsfrequentie [hoe snel u adem kunt halen], hartfrequentie, gewicht (voorafgaand aan elke toediening van onderzoeksproduct) en lengte [alleen tijdens de screeningsperiode]); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, op dag 1 van elke cyclus en op dag 8 van cyclus 1 en 5 en op dag 15 van cyclus 1 tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke cyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Er zal een lichamenlijk onderzoek worden uitgevoerd bij screening, op dag 1 van elke cyclus in de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke cyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Afname van beenmerg (gebied in uw bot dat rode bloedcellen produceert) via biopsie (verwijdering van weefsel om dit onder een microscoop te bekijken; dit is alleen vereist tijdens de screeningsperiode of binnen 5 weken na randomisatie), beenmergaspiratie (verwijdering van vloeistof via afzuiging); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke 8e cyclus (of ongeveer elke 24 weken) tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling (als na screening geen beenmergaspiraats kan worden afgenomen, zal er een beenmergbiopsie worden afgenomen); en er wordt een bloedmonster genomen (tijdens de screeningsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van elke 8e cyclus tijdens de verlengingsfase [als u hiervoor in

aanmerking komt] en tijdens het bezoek Einde Behandeling) om uw MDS-ziekte te beoordelen, inclusief cytogenetische tests (tests met celdeeltjes die te maken hebben met erfelijkheid, die standaard worden uitgevoerd bij het vaststellen/beoordelen van MDS). Mogelijk zijn er gevallen waarbij het centrale laboratorium ook eerdere beenmergmonsters moet bekijken die u onlangs hebt afgestaan om uw MDS-ziekte te bevestigen of te beoordelen.

- Er zal aanvullend beenmergaspiraats en/of bloed worden afgenomen voor tests m.b.t. moleculaire mutaties (tests met cellen waarbij wordt gezocht naar veranderingen in DNA) en verkennende tests /biomarkertests (beoordeling van verschillende stoffen zoals eiwitten die ons vertellen hoe het geneesmiddel in uw lichaam werkt); dit gebeurt tijdens de screeningsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van cyclus 8 alleen tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Daarnaast zult u worden gevraagd om twee vragenlijsten over uw kwaliteit van leven in te vullen; dit gebeurt tijdens de screeningsperiode (binnen 5 weken vóór uw eerste dosis in cyclus 1), op dag 1 van om de andere cyclus tijdens de primaire fase van de behandelingsperiode, bij het bezoek in week 25, op dag 1 van om de andere cyclus tijdens de verlengingsfase (als u hiervoor in aanmerking komt) en bij het bezoek Einde Behandeling.
- Vanaf het moment dat u dit toestemmingsformulier tekent tot 6 weken (42 dagen) na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, zal er door uw onderzoeksarts informatie worden geregistreerd over uw algehele gezondheidszorgvoorzieningen (een maatstaf voor de hoeveelheid gezondheidszorg die u gebruikt), gelijktijdige medicatie/procedures, en ongewenste voorvallen (bijwerkingen).
- Een uitgebreid overzicht van de transfusies die u hebt gekregen in de periode van 16 weken direct voor randomisatie tot en met in ieder geval 16 weken na uw laatste dosis onderzoeksmiddel wordt verzameld door de onderzoeksmedewerkers tijdens het gehele onderzoek. Als u nog ergens anders transfusies krijgt dan in deze instelling, zorg er dan voor dat u de onderzoeksmedewerkers bij uw volgende geplande bezoek daarvan op de hoogte stelt. Als u ergens anders dan in deze instelling een transfusie krijgt, is het verstandig dat u vraagt of u een exemplaar van de transfusiegegevens kan krijgen om bij uw volgende geplande bezoek aan de onderzoeksmedewerkers te geven, of dat u vraagt of de betreffende instelling deze gegevens kan opsturen naar de onderzoeksmedewerkers. De medewerkers van de instelling moeten u vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel van elke behandelcyclus vragen of u bij andere instellingen een transfusie hebt gekregen. U krijgt misschien een dagboek voor het noteren van alle bloedtransfusies (zowel rode bloedcellen als bloedplaatjes) die u buiten het onderzoeksziekenhuis krijgt. Met dit dagboek is het voor u eenvoudiger om dit paraat te hebben als u het nodig hebt. Vraag in dit geval ook een exemplaar van de transfusiegegevens, zodat u dit kunt delen met de onderzoeksarts bij uw volgende geplande bezoek. Daarnaast kunnen uw onderzoeksarts of -verpleegkundige ook nadere informatie opvragen bij uw plaatselijke kliniek, ziekenhuis of bloedbank waar u de transfusie(s) met rode bloedcellen en/of bloedplaatjes hebt gekregen. Misschien moet u een verklaring voor het vrijgeven van het medische dossier ('release of medical records') ondertekenen om te helpen bij dit verzoek.
- Nadat u het toestemmingsformulier hebt getekend, zal uw onderzoeksarts u en uw MDS-ziekte controleren. Dit gebeurt gedurende het gehele onderzoek en als uw ziekte verergert naar een aandoening met de naam acute myeloïde leukemie (AML) of als u een andere vorm van kanker of tekenen van een andere vorm van kanker ontwikkelt, gebeurt dit gedurende ten

minste 3 jaar in de follow-upperiode na behandeling na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. In de follow-upperiode na behandeling blijft uw onderzoeksarts informatie verzamelen over eventuele transfusies die u hebt gehad in de 16 weken na uw laatste dosis onderzoeksmedicatie (dit geldt ook voor eventuele transfusies bij andere instellingen). U krijgt een papieren dagboek om elke keer dat u een bloedtransfusie krijgt deze informatie te noteren. Verder zal er door uw onderzoeksarts gedurende de follow-upperiode na behandeling worden geregistreerd of u nadat u met het onderzoeksgeneesmiddel bent gestopt medicatie gebruikt die kan helpen om uw MDS-ziekte te behandelen. Ook uw overlevingsstatus wordt geregistreerd. Dit gebeurt door contact met u op te nemen, uw dossiers (inclusief uw openbare dossiers) in te zien of via telefonisch contact met uw familie en/of de arts van wie u reguliere zorg krijgt. Als u niet wilt dat deze informatie over u wordt verzameld, kunt u dit op elk moment aan uw onderzoeksarts vertellen. De onderzoeksarts zal uw bezwaar noteren en zal deze informatie dan niet langer verzamelen.

### **Ongeplande bezoeken**

- Als u tijdens het onderzoek ooit de behoefte mocht hebben aan een afspraak met de onderzoeksarts vóór het volgende geplande bezoek, bel dan de onderzoekslocatie om een afspraak te maken. Tijdens dit bezoek kan de onderzoeksarts tests doen als hij/zij denkt dat deze nodig zijn. De onderzoeksarts kan u ook vragen om langs te komen voor extra tests als hij/zij denkt dat dit in uw belang is (dit kunnen ook beenmergonderzoeken zijn).
- Als de dosistoediening wordt uitgesteld, kunnen sommige tests en procedures vaker worden herhaald.

Bijlage 3

## **MOGELIJKE RISICO'S EN BIJWERKINGEN**

### RISICO'S ALS GEVOLG VAN DE ONDERZOEKSPROCEDURES

**Bloedafname.** Bloedafname en het gebruik van naalden gaan gepaard met een zeker risico. Mogelijke bijwerkingen kunnen zijn: flauwvallen, bloedingen, bloeduitstortingen, ongemak, duizeligheid, infectie en/of pijn op de plaats van de injectie.

**Beenmergbiopsie.** Een beenmergbiopsie kan leiden tot het volgende: bloedingen, met name bij mensen met een lage bloedplaatjestelling; infecties, met name bij mensen met een verzwakt immuunsysteem; langdurig ongemak op de biopsieplaats; complicaties als gevolg van het verdovingsmiddel, zoals een allergische reactie, misselijkheid of een onregelmatige hartslag.

**Beenmergaspiratie:** Aan de naaldprik zijn enige risico's verbonden, zoals flauwvallen, bloeden, blauwe plekken, ongemak, duizeligheid, infectie en/of pijn op de prikplaats.

**Elektrocardiogram.** Het ECG kan minimaal ongemak veroorzaken tijdens het aanbrengen van de ECG-draden op de huid en de verwijdering daarvan. U kunt wat huidirritatie ondervinden van het elektrodehechtmiddel of last krijgen van contactdermatitis (een huidaandoening veroorzaakt door contact tussen huid en een bepaalde stof), waardoor de huid mogelijk gedurende langere tijd lichter of donkerder dan de omringende huid kan lijken.

Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen kunt u terecht bij uw onderzoeksarts of behandelend arts.

### RISICO'S ALS GEVOLG VAN HET ONDERZOEKSGENEESMIDDEL

Tot 13 juli 2018 zijn ongeveer 625 proefpersonen behandeld met luspatercept voor de ziekten myelodysplastisch syndroom (MDS), bèta-thalassemie (B-Thal) en myelofibrose (MF), waarbij het middel als injectie (spuit) onder de huid werd toegediend.

- Bij elk klinisch onderzoek bestaat de kans op ongewenste reacties, complicaties en/of letsel (zowel verwacht als onverwacht). Dergelijke reacties kunnen optreden zonder dat uzelf of uw onderzoeksarts iets te verwijten valt. Mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden, worden in dit toestemmingsformulier beschreven.
- Tijdens uw deelname aan dit onderzoek loopt u risico op bijwerkingen. U dient uw bezorgdheid met uw onderzoeksarts te bespreken. Er kunnen ook andere, niet te voorspellen bijwerkingen optreden. Licht uw onderzoeksarts in over de bijwerkingen die u ondervindt. Uw onderzoeksarts kan u andere geneesmiddelen geven om bijwerkingen minder ernstig te maken of om u meer op uw gemak te laten voelen. Veel bijwerkingen verdwijnen nadat de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel is stopgezet, maar in sommige gevallen kunnen deze

bijwerkingen ernstig zijn en/of lang aanhouden. In zeldzame gevallen kunnen bijwerkingen fataal zijn.

- We kennen niet alle bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel of de bijwerkingen als gevolg van een combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel met een ander middel. Een combinatie van middelen kan resulteren in ernstige of zelfs levensbedreigende reacties. Daarom dient u altijd het gebruik van alcohol of andere middelen (vrij verkrijgbaar, op voorschrift, drugs, kruidenmiddelen of voedingssupplementen) met uw onderzoeksarts te bespreken terwijl u aan dit onderzoek meedoet.

In andere luspatercept-onderzoeken waarbij niet MDS of MF, maar in plaats daarvan een bloedziekte met de naam bèta-thalassemie (B-Thal) werd behandeld, werden bloedstolsels in aders of slagaders gemeld. Bloedstolsels zijn vaak voorkomende voorvallen (trombo-embolische voorvallen) bij proefpersonen met B-Thal (vaak voorkomende voorvallen komen bij tussen 1 en 10 per 100 proefpersonen voor). Voorbeelden van dergelijke voorvallen zijn bloedstolsels in de aders van ledematen of de buik, de bloedvaten van de longen of hersenen (respectievelijk diep-veneuze trombose in het been, poortadertrombose, longembolie en beroerte). In het BELIEVE-onderzoek naar thalassemie hebben sommige proefpersonen trombo-embolische voorvallen gehad. Deze deelnemers hadden twee of meer risicofactoren zoals voorafgaande verwijdering van de milt (splenectomie), verhoogd aantal cellen die stolling veroorzaken (bloedplaatjes), geslachtshormoonvervangende behandeling, hormonale anticonceptie en roken. Er waren meer trombo-embolische voorvallen bij proefpersonen die luspatercept gebruikten (ongeveer 3 tot 4 op de 100 proefpersonen) dan bij proefpersonen die een placebo gebruikten (ongeveer 1 op de 100 proefpersonen). Praat met uw behandelend arts en bespreek of u risico op stolselvorming loopt en hoe dit risico kan worden verlaagd.

U wordt nauwlettend gecontroleerd door het melden van bijwerkingen, de uitvoering van klinische laboratoriumtests, de meting van lichaamsfuncties en de uitvoering van lichamelijke onderzoeken.

Omdat luspatercept een eiwit is, kan uw lichaam antistoffen tegen luspatercept aanmaken. Antistoffen worden door het immuunsysteem van het lichaam geproduceerd als reactie op lichaamsvreemde stoffen. Hoewel er in klinische onderzoeken antistoffen tegen luspatercept werden waargenomen, zijn er bij deelnemende proefpersonen geen klinische consequenties gezien die hiermee verband hielden. Bij alle proefpersonen werden er na verloop van tijd geen of minder antistoffen tegen luspatercept waargenomen. Als u antistoffen tegen luspatercept ontwikkelt, kan het zijn dat dit geen effect op uw lichaam heeft of dat dit ervoor zorgt dat luspatercept niet werkt. In sommige gevallen kunnen antistoffen schadelijk zijn voor bepaalde organen in het lichaam, waaronder uw nieren. Naast het controleren van uw nierfunctie, zult u tijdens het onderzoek worden getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen luspatercept. Als u antistoffen tegen luspatercept ontwikkelt, kunt u uit het onderzoek worden gehaald.



Tijdens een onderzoek bij zeer jonge ratten ontwikkelden er zich kwaadaardige tumoren in enkele ratten die behandeld waren met hogere doses luspatercept (dan wat bij mensen wordt gebruikt). Hoewel er in vergelijkbare onderzoeken geen geneesmiddel-gerelateerde tumoren ontstonden in volwassen ratten en apen, is de relevantie van deze bevinding voor mensen op dit moment niet bekend.

### RISICO'S BIJ ZWANGERSCHAP

De risico's van luspatercept voor een ongeboren kind (foetus) of een kind dat borstvoeding krijgt, zijn op dit moment niet bekend. Bij onderzoeken met dieren bleek uit de gegevens dat luspatercept schadelijk was voor de ontwikkeling van het embryo en de foetus. Daarom moeten vrouwen die een kind kunnen krijgen een negatieve zwangerschapstest met urine of bloed hebben voorafgaand aan en tijdens hun deelname aan de klinische onderzoeken naar luspatercept.

Licht onmiddellijk uw arts in als u zwanger wordt of als uw partner zwanger wordt tijdens het onderzoek.

#### **Als u een vrouw bent, geldt het volgende:**

Goedgekeurde opties voor zeer effectieve anticonceptie zijn:

- Een van de volgende: hormonale anticonceptie (bijvoorbeeld anticonceptiepil, injectie, implantaat, transdermale pleister, vaginale ring); spiraaltje; tubaligatie (afbinding van de eileiders); of een partner die een vasectomie heeft ondergaan

Als uw anticonceptiemethode op enig moment tijdens het onderzoek verandert, of u een probleem ondervindt met uw huidige anticonceptiemethode, of uw vermogen om zwanger te worden verandert (als bijvoorbeeld uw spiraaltje wordt verwijderd, u per ongeluk een keer vergeet de anticonceptiepil te nemen, of in de menopauze komt), moet u de onderzoeksarts op de hoogte te stellen en met de onderzoeksarts of de onderzoeksverpleegkundige een alternatieve anticonceptiemethode bespreken.

Vertel het direct aan uw onderzoeksarts als u vermoedt dat u zwanger bent geworden tijdens het onderzoek of binnen 12 weken na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Uw onderzoeksarts moet u dan laten stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en zal u willen controleren tijdens de zwangerschap en u vragen willen stellen over de zwangerschap. Zo zal de onderzoeksarts de voortgang en de uiteindelijke uitkomst van de zwangerschap regelmatig controleren.

Uw arts zal gedurende 28 dagen na de geboorte van de baby contact met u opnemen om de gezondheid van de baby te controleren. Daarnaast kan uw arts, na de 28 dagen follow-up en als uw arts een aandoening bij uw baby vaststelt die volgens hem/haar met het onderzoeksgeneesmiddel verband kan houden, vragen of hij/zij u gedurende een langere periode contact met u mag opnemen. U kan worden gevraagd om een apart toestemmingsformulier te ondertekenen voor deze follow-up.

#### **Als u een man bent (inclusief mannen die een vasectomie hebben ondergaan), geldt het volgende:**

Als u seksueel actief bent, moet u ermee instemmen een latex mannencondoom of niet-latex condoom dat NIET is gemaakt van natuurlijk (dierlijk) membraan (bijvoorbeeld polyurethaan) gebruiken tijdens activiteiten die ertoe zouden kunnen leiden dat uw partner zwanger wordt zolang u het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt, tijdens dosisvertragingen of -onderbrekingen, gedurende ten minste

12 weken nadat u de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel hebt genomen. Met vragen over deze informatie kunt u terecht bij uw onderzoeksarts.

Als u een vrouwelijke partner hebt die op enig moment zwanger wordt terwijl u het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt of binnen 12 weken na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, dient u onmiddellijk de onderzoeksarts te waarschuwen. De onderzoeksarts zal vragen of het resultaat van medische controles tijdens en na de zwangerschap van uw partner met hem/haar en met de sponsor mogen worden gedeeld om het inzicht in de veiligheid van het geneesmiddel te vergroten. Uw partner zal geen informatie over haar zwangerschap hoeven te geven, tenzij ze besluit dat ze dat wel wil doen.

Uw arts zal gedurende 28 dagen na de geboorte van de baby contact met u opnemen om de gezondheid van de baby te controleren. Daarnaast kan uw arts, na de 28 dagen follow-up en als uw arts een aandoening bij uw baby vaststelt die volgens hem/haar met het onderzoeksgeneesmiddel verband kan houden, vragen of hij/zij gedurende een langere periode contact met u mag opnemen. U kan worden gevraagd om een apart toestemmingsformulier te ondertekenen voor deze follow-up.

## Toestemmingsformulier

EEN DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD FASE 3-ONDERZOEK TER VERGELIJKING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN LUSPATERCEPT (ACE-536) VERSUS PLACEBO VOOR DE BEHANDELING VAN ANEMIE ALS GEVOLG VAN MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROMEN VAN ZEER LAAG, LAAG OF TUSSENLIKKEND RISICO VOLGENS IPSS-R BIJ PROEFPERSONEN MET RINGSIDEROBLASTEN DIE TRANSFUSIES MET RODE BLOEDCELLEN NODIG HEBBEN

Ik heb het informatieformulier voor de patiënt gelezen. Vragen die ik nog had, heb ik kunnen stellen. Mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik heb genoeg tijd gehad om te beslissen of ik mee wil doen.

Ik weet dat deelname geheel vrijwillig is. Ik weet dat ik op elk moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Ik hoef hiervoor geen reden te geven.

Ik vind het goed dat mijn huisarts en mijn behandelend specialist worden ingelicht over mijn deelname aan dit onderzoek.

Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen toegang tot al mijn gegevens kunnen krijgen. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage door deze personen.

Ik vind het goed dat mijn gegevens, bloedmonsters en lichaamsmateriaal worden gebruikt voor de doelen die in het informatieformulier zijn aangegeven.

Ik stem ermee in dat mijn gegevens gedurende maximaal 15 jaar worden opgeslagen nadat dit onderzoek is beëindigd.

Ik stem er *wel/niet*\* mee in dat mijn gegevens en lichaamsmateriaal na afloop van dit onderzoek gedurende maximaal 5 jaar wordt opgeslagen en dat mijn gegevens en lichaamsmateriaal tijdens deze periode wordt gebruikt voor onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksmiddel en biomarkers zoals in het informatieblad is beschreven.

Ik stem er *wel* mee in dat er cytogenetische tests (genetische tests met cellen) en biomarkertests worden uitgevoerd.

Als ik na afloop van mijn deelname aan het onderzoek overlijdt:

stem ik er *wel/niet*\* mee in dat mijn huisarts of mijn behandelend arts Celgene over de datum en oorzaak van mijn overlijden informeert en dat Celgene deze gegevens verwerkt voor de follow-up van de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

Ik stem ermee in dat studie personeel verdere informatie vraagt aan mijn lokale kliniek, ziekenhuis of bloedbank waar ik de transfusie(s) van RBC- en / of bloedplaatjes heb ontvangen. Ik moet mogelijk een verklaring tekenen om mijn medische gegevens vrij te geven.

Ik stem in met deelname aan dit onderzoek.

Naam van proefpersoon:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

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

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die van invloed kan zijn op de toestemming van de proefpersoon, zal ik hem/haar hierover tijdig informeren. Ik bevestig dat de proefpersoon een ondertekend exemplaar zal ontvangen van dit informatie- en toestemmingsformulier.

Naam van onderzoeker (of zijn/haar vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

-----  
\* Doorhalen wat niet van toepassing is.

**OPTIONEEL: TOESTEMMING VOOR CELGENE OM BLOED- EN  
BEENMERGMONSTERS MAXIMAAL 20 JAAR TE BEWAREN VOOR TOEKOMSTIG  
ONDERZOEK EN DE ONTWIKKELING VAN BIJBEHORENDE DIAGNOSTISCHE TESTS**

Als u hiermee instemt, wil(len) de sponsor(s) van het onderzoek eventueel resterende bloed- en beenmergmonsters maximaal 20 jaar bewaren voor toekomstig onderzoek om meer te weten te komen over andere ziektes voor de ontwikkeling van bijbehorende diagnostische tests. U hoeft de sponsor(s) geen toestemming te geven om uw monsters te bewaren voor toekomstig onderzoek. Als u ‘nee’ zegt, kunt u nog steeds aan het onderzoek meedoen. Als u nu ‘ja’ zegt, maar later van gedachten verandert, vertel dat dan aan uw onderzoeksarts zodat hij/zij contact kan opnemen met de onderzoekssponsor(s). De sponsor(s) zullen de eventueel resterende bloed- en beenmergmonsters vernietigen. Als de monsters al gebruikt waren voordat u van gedachten veranderde, zullen de sponsor(s) de informatie echter blijven gebruiken.

Geef uw keuze voor ‘ja’ of ‘nee’ aan en zet uw paraaf naast uw keuze. Met vragen kunt u terecht bij uw onderzoeksarts of de onderzoeksmedewerkers.

De sponsor(s) mogen mijn resterende bloed- en beenmergmonsters die in het kader van dit onderzoek zijn afgenomen maximaal 20 jaar bewaren voor toekomstig onderzoek om meer te weten te komen over andere ziektes voor de ontwikkeling van bijbehorende diagnostische tests.

JA: \_\_\_\_\_  
Paraaf

NEE: \_\_\_\_\_  
Paraaf

---

Naam proefpersoon \_\_\_\_\_  
(in blokletters)

Handtekening proefpersoon \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_