

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek HOVON 124 WM:

Nederlandstalige titel: HOVON 124 WM: Een fase I/II onderzoek, waarbij de combinatie ixazomib citraat, rituximab en dexamethason wordt onderzocht bij patiënten met de ziekte van Waldenström die een recidief of progressie hebben gekregen na eerdere behandeling

Officiële titel: HOVON 124 WM study: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenström's macroglobulinemia

A HOVON/Greek Myeloma Study Group study

Inleiding

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek omdat u de ziekte van Waldenström (Morbus Waldenström; MW) heeft en deze is teruggekomen na eerdere behandeling (recidief) of is toegenomen. Het onderzoek zal in een aantal ziekenhuizen in Nederland, België en Griekenland worden uitgevoerd. In totaal zullen er maximaal 72 patiënten meedoen.

U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Lees ook de algemene brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (bijlage 2). Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen, dan kunt u terecht bij uw arts of de andere artsen die in bijlage 1 vermeld staan.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

Momenteel is er geen standaardbehandeling voor patiënten met een recidief van de ziekte van Waldenström. Meestal wordt gekozen voor een combinatie van chemotherapie of op chemotherapie lijkende medicatie met rituximab en/of prednison of dexamethason.

In dit onderzoek wordt het effect van het nieuwe geneesmiddel ixazomib citraat in combinatie met rituximab en dexamethason onderzocht. Deze laatste 2 middelen behoren tot de veel gebruikte middelen die bij de behandeling van deze ziekte worden ingezet. Ixazomib is een nieuw medicijn. Het behoort tot de groep van zogenaamde proteasoomremmers. Met een proteasoomremmer wordt de groei van tumorcellen afgeremd. Met de eerste versie van deze remmers, bortezomib (Velcade®), zijn reeds goede resultaten behaald bij MW. Eén van de meest voorkomende bijwerkingen van bortezomib is echter dat er vaak neuropathieklachten optreden. Neuropathie is een vervelende bijwerking van bortezomib op de zenuwen die zich kan uiten in tintelingen, pijn in handen en voeten of een doof gevoel. Deze bijwerking treedt vaker bij MW patiënten op dan bij patiënten met multipel myeloom (MM). Hierdoor is het middel minder geschikt ondanks dat het wel effectief is als behandeling van de ziekte. Ixazomib citraat kan leiden tot veel minder neuropathie.

Wereldwijd zijn al honderden patiënten met ixazomib citraat behandeld voor verschillende ziektes (vooral MM). MW is een aandoening die overeenkomsten vertoont met zowel MM als met lymfklierkanker. Bij MM patiënten lijkt ixazomib citraat zeer effectief te zijn. Een klein aantal patiënten met lymfklierkanker is inmiddels ook behandeld met ixazomib citraat.

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid, werking en bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling te onderzoeken bij patiënten met de ziekte van Waldenström.

2. Welk(e) behandeling wordt onderzocht?

In deze studie zal de combinatie van ixazomib citraat, rituximab en dexamethason worden onderzocht.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Nadat u de toestemmingsverklaring heeft getekend zult u een aantal onderzoeken ondergaan om erachter te komen of u geschikt bent om aan dit onderzoek deel te nemen. Deze onderzoeken zijn vaak onderdeel van de reguliere zorg voor uw ziekte en zouden ook gedaan worden als u niet zou deelnemen aan het onderzoek. Wij willen hiermee uw ziekte zo volledig mogelijk in kaart brengen. Daarnaast moeten voor het onderzoek ook een aantal extra onderzoeken worden gedaan.

Het onderzoek is in twee fasen opgesplitst. Wanneer u deelneemt, zal de fase waarin de studie zich op dat moment bevindt, bepalen welke dosis u van ixazomib citraat toegediend zult krijgen. Deze fasen volgen elkaar op in dit onderzoek. Ook heeft u of uw arts geen invloed op of u aan fase I of fase II deelneemt.

Fase I: Aangezien ixazomib citraat in combinatie met rituximab en dexamethason nooit eerder is onderzocht bij patiënten met MW, wordt in dit deel van het onderzoek eerst bij 3 patiënten gekeken of de dosis van ixazomib citraat zoals die wordt gegeven bij patiënten met MM, ook veilig is bij patiënten met MW. In totaal zullen minimaal 6 en maximaal 12 patiënten meedoen aan het fase I deel van het onderzoek.

Fase II: Op basis van de gegevens uit het fase I deel van het onderzoek wordt de optimale dosering van ixazomib citraat vastgesteld. Alle patiënten die deelnemen aan het fase II deel van het onderzoek worden behandeld met de dosering die in het fase I deel het meest optimaal bleek te zijn.

In totaal zullen 60 patiënten aan dit deel van het onderzoek deelnemen.

Behandeling

De hele behandeling wordt poliklinisch gegeven. U krijgt 8 kuren (28 dagen per kuur) met ixazomib citraat in combinatie met rituximab (vanaf kuur 3) en dexamethason. Op dag 1 van kuur 3 wordt rituximab per infuus gegeven. In de daarop volgende kuren zal rituximab onderhuids (subcutaan) worden toegediend. Als u om wat voor reden dan ook niet tegen onderhuidse toediening kunt, zult u verder behandeld worden met rituximab per infuus. Tijdens kuur 1 en 2 wordt geen rituximab gegeven. De reden hiervoor is dat na behandeling met rituximab een zogenaamde "IgM flare" reactie op kan treden. Dit betekent dat er een tijdelijke stijging van het IgM M-proteïne kan optreden. Het M-proteïne is het eiwit dat door de tumorcellen wordt gemaakt. Als het M-proteïne erg hoog is,

kan het leiden tot verhoogde stroperigheid van het bloed (hyperviscositeit). Om te voorkomen dat u klachten krijgt ten gevolge van deze tijdelijke stijging van het M-proteïne wordt de rituximab weggelaten uit de eerste 2 kuren. De andere medicatie bestaat uit tabletten en capsules die u thuis slikt. Dexamethason wordt op dag 1, 8, 15 en 22 van elke kuur ingenomen. Ixazomib citraat slikt u op dag 1, 8 en 15.

Tijdens de eerste 2 kuren moet u wekelijks voor controle op de poli komen. Dit is nodig omdat er nog weinig bekend is over de combinatie behandeling. Tijdens kuur 3 en 4 komt u elke 2 weken voor controle en als dat goed gaat komt u tijdens kuur 5 t/m 8 alleen voor start van elke nieuwe kuur voor controle op de poli (fase II gedeelte). Dit is niet vaker dan wat gebruikelijk is bij andere behandelingen die u anders zou krijgen. Voorafgaand aan alle polibezoeken wordt bloed geprikt om uw bloedwaarden te controleren. Bij patiënten die deelnemen aan het fase I gedeelte vindt ook tijdens kuur 5 t/m 8 elke 2 weken een controle plaats en wordt bloed geprikt.

In alle gevallen kan uw arts besluiten u vaker voor controle te laten komen.

Rituximab onderhoudsbehandeling

Alle patiënten bij wie de ziekte na 8 kuren gedeeltelijk of volledig is verdwenen, komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling met rituximab. Hierbij wordt gedurende maximaal 2 jaar elke 3 maanden rituximab onderhuids (subcutaan) toegediend.

Als de ziekte onvoldoende mocht reageren wordt de behandeling gestaakt en zal uw behandelend arts met u overleggen over andere behandelingsmogelijkheden.

Follow up

Na de behandeling start de zogenaamde follow-up periode. Tijdens deze periode wordt gekeken naar het effect en de veiligheid van de behandeling op de langere termijn. Deze periode duurt 5 jaar. U komt in de follow up elke 3 maanden voor controle op de polikliniek. Dit is niet vaker dan wat gebruikelijk is buiten onderzoeksverband.

De onderzoeken die worden verricht staan vermeld in bijlage 3.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Daarnaast is het belangrijk dat u alle afspraken nakomt. Als u een afspraak niet kunt nakomen, neemt u dan contact op met uw ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken. Verder is het voor uw eigen veiligheid van belang dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen of aan een ander onderzoek deelneemt. Dit is bedoeld om u te beschermen tegen mogelijk letsel, mochten de geneesmiddelen die u elders zou krijgen niet goed samengaan met uw behandeling in het kader van dit onderzoek.

U krijgt voor iedere kuur de ixazomib citraat en dexamethason mee naar huis. Voor het onderzoek is het van belang dat u van ixazomib citraat en dexamethason de eventueel niet geslikte medicatie en de lege verpakkingen met de lege blisters (doordrukstrips) mee terug brengt bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis. U krijgt verdere uitleg over het gebruik van de medicijnen in uw ziekenhuis.

5. Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

De volgende handelingen worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

Hartfilmpje: Voor start van het onderzoek zal bij u een hartfilmpje (ECG) gemaakt worden.

Vragenlijsten: tijdens het onderzoek zal u regelmatig gevraagd worden een vragenlijst over de kwaliteit van leven en eventuele neuropathieklachten in te vullen. Vlak voor de start van de behandeling zal u gevraagd worden om eenmalig een vragenlijst over huidafwijkingen in te vullen.

Zwangerschapstest: Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent zal voor start van de behandeling een zwangerschapstest worden verricht.

Centrale pathologie review

Het weefselbiopt, waarop de diagnose recidief (teruggekeerde) ziekte van Waldenström gesteld is, zal ook door een onafhankelijke gespecialiseerde arts (patholoog) worden onderzocht.

Extra bloed en beenmerg

Gedurende het onderzoek wordt op diverse tijdstippen extra beenmerg of bloed afgenomen. Dit extra bloed wordt tijdens een gewone bloedcontrole afgenomen. U wordt dus niet extra geprikt. Ook het extra beenmerg wordt zoveel mogelijk tijdens een reguliere beenmergpunctie afgenomen. We vragen u echter wel om een extra beenmergpunctie te ondergaan na de eerste 4 kuren. Het doel van dit extra onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de werking van deze nieuwe middelen op uw ziekte. Wanneer wij beter begrijpen hoe deze middelen werken, kan in de toekomst de behandeling van patiënten met Waldenström wellicht verbeterd worden.

Extra bloed (15 ml) en extra beenmerg (6 ml) wordt afgenomen voor start van de behandeling, voor start van kuur 3 (alleen bloed), voor kuur 5, voor start van de onderhoudsbehandeling, aan het eind van de behandeling en wanneer uw ziekte volledig verdwenen lijkt te zijn (complete remissie), of juist wanneer het verergert of terugkeert. Dit zal tijdens reguliere beenmerg- en bloed afnames worden gedaan.

Overgebleven extra bloed en beenmerg kan in de toekomst worden gebruikt voor onderzoek dat niet in het onderzoeksprotocol beschreven staat. Hiervoor zal het lichaamsmateriaal tot 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard worden. Hiervoor kunt u toestemming geven op de patiënteninformatie en toestemmingsbrief voor de opslag van lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek.

Dagboekje

Tijdens de behandeling moet u in een dagboekje bijhouden wanneer u de thuismedicatie (ixazomib citraat en dexamethason) heeft ingenomen.

Optioneel beenmerg onderzoek

Om meer inzicht te krijgen in het werkingsmechanisme van de onderzoeksbehandeling kort na start van de behandeling willen wij u vragen of wij voor start van de behandeling nog 5 ml extra beenmerg mogen afnemen. Dit gebeurt tijdens de reguliere beenmergafname. Er wordt dan in totaal met bovenstaand onderzoek 11 ml extra beenmerg voor start van de behandeling afgenomen.

Vervolgens wordt 48 uur na start van de behandeling eenmalig een extra beenmergpunctie gedaan. Dit beenmerg is dus extra voor het onderzoek en er zal dan 5 ml beenmerg worden afgenomen. Als u aan dit onderzoek wilt deelnemen, kunt u dit op het toestemmingsformulier aangeven.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal met u eventuele andere behandelingsmogelijkheden bespreken. Zoals hier boven is genoemd is er voor MW geen echte standaardbehandeling.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Aan dit onderzoek zijn risico's en ongemakken verbonden.

Een uitgebreid overzicht van de bijwerkingen van ixazomib citraat vindt u in bijlage 4. Niet alle bijwerkingen die op dit moment bekend zijn staan hier vermeld, maar wel de meest voorkomende. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid bij elke patiënt zullen optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt, vragen we u om dit altijd aan uw arts te melden. Ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van de behandeling is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelend arts. Buiten kantooruren moet u contact opnemen met de dienstdoende hematoloog van uw ziekenhuis. Daarnaast zal bij elk bezoek op de polikliniek gevraagd worden of u klachten heeft gehad, en zo ja, in welke mate. U mag geen ixazomib citraat gebruiken als u ooit een allergische reactie heeft gehad op boor of borium (een mineraal) of producten die boor bevatten.

Schade voor het (ongeboren) kind (zie ook bijlage 4)

Bent u een vrouw en bent u zwanger, of geeft u borstvoeding? Dan mag u niet aan dit onderzoek meedoen. Bent u in de vruchtbare leeftijd? Dan moet u voorkomen dat u tijdens het onderzoek zwanger wordt. Bent u een man? Dan mag u tijdens dit onderzoek geen kind verwekken.

Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedmiddelen bespreken. Wordt u of uw partner toch zwanger in de onderzoeksperiode? Neem direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor het ongeboren kind.

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

Ixazomib citraat, dexamethason en rituximab kuren zijn tot op heden wel afzonderlijk van elkaar toegediend, maar nog niet eerder in deze combinatie. Wel is eerder bortezomib (een middel dat lijkt op ixazomib citraat) gecombineerd met rituximab en dexamethason gegeven aan patiënten met MM. Deze combinatie bleek effectief te zijn, maar daarvan is bekend dat het veel neuropathie klachten geeft. Over de combinatie zoals die in dit onderzoek wordt gegeven zijn nog geen gegevens bekend met betrekking tot de werkzaamheid en de eventuele (onverwachte) bijwerkingen. Daarom weten wij niet of aan dit onderzoek voordelen voor u zijn verbonden. Het is mogelijk dat uw ziekte gunstig reageert en dat u daardoor minder symptomen heeft. Dit kan echter niet worden gegarandeerd en het is ook mogelijk dat u geen baat heeft bij deze behandeling. Ook bestaat er een kans dat er bijwerkingen optreden bij deze behandeling. Dit onderzoek kan verder veel informatie opleveren die in de toekomst van belang kan zijn voor de behandeling van andere patiënten.

9. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling en de verzorging en begeleiding van uw familie.

Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Als u tussentijds wilt stoppen, geef dit dan wel aan bij uw arts, zodat u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen.

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Het onderzoek is voor u afgelopen als u de onderzoeksbehandeling gehad heeft en als de daar op volgende controlevisites afgelopen zijn. In het kader van dit onderzoek zult u tot 5 jaar na het beëindigen van de onderhoudsbehandeling onder controle blijven. Daarna stopt het onderzoek, maar u blijft wel onder controle voor uw ziekte. Het kan ook zijn dat uw arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen of omdat een goede respons op de behandeling uitblijft. Ook de stichting HOVON kan besluiten om het onderzoek vroegtijdig te stoppen, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling.

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

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 5.

12. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over het onderzoek bekend wordt?

Het onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens protocol uitgevoerd. Het kan voorkomen dat uw arts op basis van medische redenen, zoals bijwerkingen, de behandeling aanpast of eerder stopt. Het kan ook zijn dat er nieuwe informatie over uw ziekte of over de onderzoeksbehandeling bekend wordt. U moet dan vooral denken aan risico's op een aandoening die door medisch ingrijpen kunnen worden verkleind of tegengegaan, of aan een aandoening die behandeld moet worden. De kans dat een dergelijk resultaat bij dit onderzoek in uw bloed of beenmerg gevonden wordt is heel klein. Wanneer wij zo iets vinden, zult u hierover door uw behandelend specialist worden geïnformeerd. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek. Met uw toestemming brengen we ook uw huisarts op de hoogte. Als u niet over dit soort resultaten geïnformeerd wilt worden, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens?

Het onderzoeksteam, de toetsingscommissie, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en medewerkers van de stichting HOVON en vertegenwoordigers van de fabrikant van ixazomib citraat (Millennium) hebben inzage in uw gegevens om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar wordt uitgevoerd. In sommige ziekenhuizen zullen medewerkers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in uw gegevens om gegevens te verzamelen voor dit onderzoek. Alle onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming Persoonsgegevens. Al uw medische gegevens die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden voorzien van een codenummer. Uw persoonsgegevens zullen dus niet op onderzoeksdocumentatie worden gebruikt. Ook bij eventuele publicaties kunnen uw persoonsgegevens niet worden achterhaald. Slechts degene (het lokale onderzoeksteam) die de

sleutel tot de code heeft, weet wie de persoon achter het codenummer is. Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na eind van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens nog tenminste 15 jaar bewaard.

Het is mogelijk dat gecodeerde studie onderzoeksgegevens naar een ander land worden gestuurd voor analyse of andere doeleinden. Dit kan ook een land zijn buiten de Europese Unie waar de gegeven niet zijn beschermd volgens de Europese wetgeving.

Het is mogelijk dat wij onderzoeksgegevens in de toekomst zullen gebruiken voor onderzoek dat niet in dit protocol beschreven staat. Het toekomstig onderzoek moet in het verlengde liggen van het huidige onderzoek.

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek op lichaamsmateriaal kan ons meer leren over eigenschappen van uw ziekte en ons op weg helpen om het vaststellen van diagnose en behandeling in de toekomst te verbeteren. Wij vragen uw toestemming om uw lichaamsmateriaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek. Aangezien dit aanvullend wetenschappelijk onderzoek is, betekent dit dat de uitkomst van dit onderzoek mogelijk niet van belang is voor uw behandeling. Al het beenmerg en bloed dat tijdens dit onderzoek wordt verzameld, wordt gecodeerd. Dit betekent dat het van alle persoonlijke gegevens wordt ontdaan. Onderzoekers hebben dus geen toegang tot uw persoonsgegevens.

14. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Indien u een huisarts en/of behandelend specialist heeft, informeert uw arts hem/haar schriftelijk dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U geeft hiervoor toestemming op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

15. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten. Wel kunt u een reiskostenvergoeding krijgen voor het extra beenmergonderzoek 48 uur na start van de behandeling.

16. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De Medische Ethische Toetsingscommissie van het Academisch Medisch Centrum heeft dit onderzoek goedgekeurd. De voor dit onderzoek geldende internationale richtlijnen zullen nauwkeurig in acht genomen worden.

17. Wilt u verder nog iets weten?

Natuurlijk heeft u tijd nodig om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meedoen. Ook zult u er waarschijnlijk met anderen over willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid.

Mocht u verdere vragen hebben, dan kunt u die voorleggen aan uw arts of andere artsen in dit ziekenhuis.

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is (zie bijlage 1). Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u een klacht indienen. In bijlage 1 vindt u alle contactgegevens en kunt u vinden waar u een klacht kunt indienen.

Ondertekening toestemmingsverklaring

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, vragen wij u het toestemmingsformulier te ondertekenen. Door ondertekening van deze toestemmingsverklaring stemt u in met deelname aan dit onderzoek.

U kunt altijd nog beslissen om met deelname te stoppen.

Uw arts zal het formulier mede ondertekenen en bevestigt daarmee dat u bent geïnformeerd over het onderzoek en dat u deze informatiebrief heeft ontvangen.

*Bijlagen:

1. Contactgegevens
2. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
3. Overzicht met onderzoeken en polibezoeken
4. Bijwerkingen
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens**Meer informatie**

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de onderzoeker:

Dr. G.W. Choi

Telefoonnummer 050-3612354

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen

Prof.dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog Telefoonnummer 050-3612821

Klachten

Een klacht kunt u indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie via telefoonnummer 050-3613300.

Stichting HOVON

Voor meer informatie over de stichting HOVON kunt u ook kijken op de website: www.hovon.nl

Overzicht met onderzoeken en polibezoeken

Onderzoeken	Voor start van de behandeling	Behandeling				Eind van de behandeling	Bij verergering van ziekte
		Elke kuur	Voor kuur 5	Voor start onderhoudsbehandeling	Bij elke onderhoudsbehandeling		
Toestemmingsverklaring	X						
Hepatitis B, C en HIV	X						
Bloedafname	X	X ¹		X	x	X	X
CT-scan	X	Alleen als er ziekte activiteit is voor start van de behandeling, wordt het gedurende de behandeling herhaald voor kuur 5, voor start onderhoudsbehandeling en aan het eind van de behandeling					
Urine onderzoek	X	Alleen als er ziekte activiteit is voor start van de behandeling, wordt het gedurende de behandeling herhaald voor elke kuur, totdat 2 keer achter elkaar geen activiteit is aangetoond.					
Ixazomib		Op dag 1, 8, 15					
Rituximab		Op dag 1 tijdens kuur 3-8			Op dag 1		
Dexamethason		Op dag 1, 8, 15 en 22					
Vragenlijst (Kwaliteit van leven en neuropathie)	X	Na elke 2 kuren tijdens inductiebehandeling en na 1 jaar onderhoudsbehandeling				X	
Vragenlijst Huidafwijkingen	X						
Zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd)	X						
Hartfilmpje (ECG)	X						
Beenmerg	X		X	X		X	X

ad 1: gedurende de eerste 2 kuren is de lab controle wekelijks; gedurende kuur 3 en 4 elke 2 weken; gedurende kuur 5 t/m 8 elke 4 weken (fase 2). Voor patiënten in fase 1 zal tijdens de eerste twee kuren elke week lab waarden gedaan worden en tijdens kuren 3 tot 8 zal dat elke twee weken gedaan worden.

Bijwerkingen

Ixazomib citraat

In studies waarin patiënten zijn behandeld met ixazomib citraat zijn onderstaande mogelijke bijwerkingen en risico's gemeld. Deze bijwerkingen en risico's kunnen het gevolg zijn van de ziekte van de patiënt, de behandeling met ixazomib citraat, of de behandeling met andere middelen of een combinatie hiervan.

Het is echter ook mogelijk dat ixazomib citraat bijwerkingen veroorzaakt die nog niet eerder zijn beschreven. Daarom is het belangrijk dat u alle bijwerkingen die u ondervindt meldt aan uw arts, ook als u denkt dat ze niet met de behandeling samenhangen. De meeste bijwerkingen verdwijnen kort nadat de medicatie is gestopt of met behandeling van de bijwerkingen zelf, maar in sommige gevallen kunnen de bijwerkingen ernstig zijn, lang durend zijn of permanent zijn en mogelijk kunnen leiden tot hospitalisatie. Er is ook een kans op overlijden. Ook is het van belang dat u weet dat andere geneesmiddelen of supplementen de manier waarop ixazomib citraat werkt kunnen beïnvloeden. Daarom is het belangrijk en dat u uw arts dus inlicht over alle medicijnen en supplementen die u gebruikt.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

- verlaging van het aantal bloedplaatjes, waardoor het risico op bloedingen verhoogd is
- huiduitslag: dit kan variëren van enkele rode plekjes of bultjes, die al dan niet gepaard gaan met jeuk
- vermoeidheid of een gevoel van zwakte
- misselijkheid en braken
- diarree of juist verstopping
- een doof gevoel, tintelingen of pijn in handen en voeten
- bloedarmoede, waardoor u zich vermoeid kunt voelen
- verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutrofielen en lymfocyten), waardoor het risico op infectie toeneemt. Dit kan soms gepaard gaan met koorts
- koorts en soms koude rillingen
- veranderde of verminderde smaak en verminderde eetlust
- slapeloosheid

Andere bijwerkingen gezien in studies met ixazomib citraat, welke veroorzaakt kunnen zijn door de ziekte van de patiënt, door ixazomib citraat, andere medicatie of een combinatie van deze, zijn de volgende:

- verminderde eetlust
- veranderingen in de elektrolyten in het bloed
- vochttekort in het lichaam door braken en/of diarree
- nierfunctiestoornissen: door vochttekort kunnen er problemen met de nierfunctie ontstaan. Enkele patiënten moesten tijdelijk nierfunctievervangende therapie (dialyse) ondergaan
- hoofdpijn
- griepachtige symptomen, hoesten, bovenste luchtweginfecties en longontsteking
- kortademigheid
- Longinfecties, zoals longontsteking en pneumonitis
- hoesten
- rillingen
- buikpijn of rugpijn
- vocht vasthouden (armen of benen)
- spier-, bot- of gewrichtspijn
- duizeligheid
- lage bloeddruk, waardoor duizeligheid kan ontstaan, vooral bij opstaan

Al deze bijwerkingen, die zich meestal slechts in lichte mate voordoen en niet bij elke patiënt voorkomen, zijn bij verreweg de meeste patiënten van voorbijgaande aard. Tegen de maag-darmklachten kunnen medicijnen worden voorgeschreven. Als u teveel bijwerkingen heeft zal de dosis worden aangepast.

- Enkele bijwerkingen en risico's die erg zeldzaam zijn (<1%) maar die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, worden hier nog extra genoemd, hoewel we niet weten of deze bijwerkingen het gevolg waren van de behandeling met ixazomib citraat. Syndroom van Stevens-Johnson. Dit is een aandoening waarbij ernstige huiduitslag, vervelling van de huid en zweren in de mond optreden.
- Een posterior reversibele encefalopathie syndroom. Dit is een aandoening waarbij hoofdpijn, problemen met zien, toevallen en veranderd bewustzijn kunnen optreden, en er op foto's van de hersenen afwijkingen aan de achterkant zijn te zien. Deze hersenafwijking herstelt meestal weer na stoppen van de medicatie.
- Myelitis transversa. Dit is een ruggemergontsteking, die is opgetreden bij een patiënt die behandeld werd met ixazomib citraat. Deze aandoening veroorzaakt spierzwakte, verandering in gevoel in tenen en vingers, pijn, verandering in darmfunctie (obstipatie) of blaasfunctie (controleverlies). De meeste patiënten herstellen redelijk tot goed van deze aandoening. Het is niet bekend of ixazomib citraat bijdragen heeft aan het ontstaan van deze aandoening in deze patiënt, maar het kan niet met zekerheid uitgesloten worden. Een fataal geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld bij een patiënt die behandeld werd met ixazomib citraat. Deze patiënt had eerder een medicijn gekregen in verband met PML. PML is een zeldzame, ernstige infectie van de hersenen die wordt veroorzaakt door een virus. Personen met een verzwakt immuunsysteem zouden PML kunnen ontwikkelen. PML kan leiden tot de dood of ernstige invaliditeit. Het is niet bekend of ixazomib citraat bijdragen heeft aan het ontstaan van deze aandoening in deze patiënt.

Verder is van belang dat ixazomib citraat lijkt op bortezomib (Velcade®). Bortezomib is goedgekeurd voor behandeling van patiënten met MM. Van bortezomib zijn nog de volgende bijwerkingen beschreven waarvan nog niet bekend is of deze ook bij gebruik van ixazomib citraat optreden:

- gordelroos, wat soms pijnklachten kan veroorzaken die aanhouden nadat de huiduitslag verdwenen is
- snelle afbraak van tumorcellen, waardoor afbraakproducten in het bloed terechtkomen die de nieren kunnen beschadigen.
- Zeldzame maar soms ernstig verlopende bijwerkingen van bortezomib zijn hartproblemen (verminderde pompfunctie van het hart); longproblemen en leverproblemen.

Uw arts kan u meer vertellen over de bijwerkingen en risico's van bortezomib.

Algemeen: Risico's rondom zwangerschap en borstvoeding.

Het is niet bekend of de vruchtbaarheid bij de mens wordt aangetast door ixazomib citraat, maar hiermee moet wel rekening gehouden worden. Omdat de geneesmiddelen in dit onderzoek schadelijk kunnen zijn voor een ongeborn baby mag u niet zwanger worden of een kind verwekken terwijl u meedoet aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven terwijl ze aan dit onderzoek meedoen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal een zwangerschapstest worden gedaan voordat u aan dit onderzoek kunt deel gaan nemen. U kunt niet aan dit onderzoek deelnemen als u zwanger bent. Mocht u zwanger worden tijdens het onderzoek of tijdens de 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, vertelt u dit dan direct aan uw arts. De ixazomib citraat zal direct gestopt worden en uw arts zal met u bespreken hoe uw zwangerschap het beste gevolgd kan worden.

Als u een man bent en u vermoedt dat uw partner zwanger is geworden terwijl u aan het onderzoek meedoet of binnen 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, vertel dit

dan direct aan uw arts. Uw arts zal de zwangerschap van uw partner dan nauwkeurig volgen via rapporten afkomstig van haar arts.

Als u een vrouw bent moeten u en uw partner vanaf het tekenen van het toestemmingsformulier tijdens dit onderzoek en tot en met 12 maanden nadat u gestopt bent met het onderzoek gebruik maken van effectieve voorbehoedsmiddelen, tenzij u geen heteroseksueel geslachtsverkeer heeft, of geen kinderen kunt krijgen vanwege een operatie aan de baarmoeder of eierstokken.

Als u een man bent moeten u en uw partner vanaf het tekenen van het toestemmingsformulier tijdens dit onderzoek en tot en met 3 maanden nadat u gestopt bent met het onderzoek gebruik maken van effectieve voorbehoedsmiddelen, tenzij u geen heteroseksueel geslachtsverkeer heeft.

Als u een man bent dan wordt u gevraagd om ook als u gesteriliseerd bent, een effectief voorbehoedsmiddel te gebruiken. Vrouwen die gesteriliseerd zijn hoeven geen extra voorbehoedsmiddelen te gebruiken. Vraag uw arts om advies over de voorbehoedsmiddelen die u moet gebruiken.

Als u nog vragen heeft over deze risico's en bijwerkingen, stelt u deze dan aan uw arts.

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld. In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar

De verzekeraar van het onderzoek is:

HDI-Gerling Verzekeringen NV

Postbus 925

3000 AX Rotterdam

Telefoonnummer: 020 - 5650 654 (vestiging Amsterdam)

De verzekering biedt een maximumdekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek, en €5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Deze vindt u in het *Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet (volledig) nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van uitblijvende verbetering of van verslechtering van deze gezondheidsproblemen.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

HOVON 124 WM: Een fase I/II onderzoek, waarbij de combinatie ixazomib citraat, rituximab en dexamethason wordt onderzocht bij patiënten met de ziekte van Waldenström die een recidief of progressie hebben gekregen na eerdere behandeling

Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat mijn deelname helemaal vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen, zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de Algemene Brochure (bijlage 2) en medewerkers van de stichting HOVON, het onderzoeksteam, de leden van de ethische toetsingscommissie en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende minimaal 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg/bloed voor aanvullend onderzoek zoals beschreven staat in de informatiebrief.

Ik geef toestemming voor centrale pathologie review, zoals beschreven staat in de informatiebrief

Ik geef toestemming voor het kwaliteit van leven onderzoek

Ik geef **wel/geen*** toestemming voor extra beenmergafname 48 uur na start van de onderzoeksbehandeling zoals beschreven in de informatiebrief,

Ik geef toestemming voor deelname aan het onderzoek.

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

Naam patiënt:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik deze patiënt volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker :

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __