

# Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

**HOVON 155 AML: Een studie om het effect van toevoeging van midostaurine aan decitabine te onderzoeken bij patiënten met onbehandelde AML of hoog risico MDS die niet fit genoeg zijn voor intensieve chemotherapie.**

*Officiële titel: “A randomized phase II multicenter study to assess the tolerability and efficacy of the addition of midostaurin to 10-day decitabine in UNFIT (i.e. HCT-CI  $\geq$  3) adult AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) patients.”*

## Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U ontvangt deze brief omdat u acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplasie (MDS) heeft en niet in aanmerking komt voor intensieve chemotherapie.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag uw behandelend arts om uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk arts, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. En u kunt er over praten met uw partner, vrienden of familie.

Algemene informatie over meedoen aan zo'n onderzoek vindt u op de website van de Rijksoverheid:

[www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek](http://www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek).

## 1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door de stichting HOVON en wordt gedaan door onderzoekers in verschillende ziekenhuizen in Nederland en daarbuiten (o.a. België, Litouwen en Zwitserland).

De onderzoeksgeneesmiddelen in dit onderzoek worden ter beschikking gesteld door de firma's Novartis en Janssen. Daarnaast ondersteunt de firma Novartis dit onderzoek financieel.

Voor dit onderzoek zijn 140 proefpersonen uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 70 proefpersonen meedoen.

De medisch ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) heeft dit onderzoek goedgekeurd.

## 2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam toevoeging van het nieuwe middel midostaurine aan decitabine is voor de behandeling van niet fitte patiënten met AML en hoog risico MDS patiënten. Buiten onderzoeksverband kunnen artsen midostaurine nog niet voorschrijven aan patiënten met het specifieke eiwit in leukemie cellen.

## 3. Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten die vanwege bijkomende ziekten intensieve chemotherapie niet aan kunnen, kan gekozen worden voor een mildere therapie. Deze leidt niet tot genezing, maar dient om de kwaliteit van leven zo lang mogelijk acceptabel te laten zijn. Decitabine is een voorbeeld van mildere chemotherapie. Het is effectief tegen leukemie en heeft minder bijwerkingen dan intensieve chemotherapie. Decitabine, gegeven in kuren van 5 achtereenvolgende dagen is de gebruikelijke behandeling voor AML. Er is echter wetenschappelijk onderzoek dat suggereert dat decitabine gegeven in kuren van 10 achtereenvolgende dagen effectiever is en over het algemeen goed wordt verdragen. Daarom is in dit wetenschappelijk onderzoek de behandeling met 10-daagse kuren decitabine de standaardbehandeling. Er wordt gekeken of deze standaardbehandeling verbeterd kan worden door daar een nieuw middel, midostaurine aan toe te voegen. Midostaurine is een medicijn dat zich richt op een specifiek eiwit op leukemie cellen (FLT3).

## 4. Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet, duurt dat zolang de ziekte reageert op de behandeling. De behandeling wordt namelijk gegeven zolang u baat heeft bij de behandeling.

### Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. Uw behandelend arts vraagt naar uw medische geschiedenis, doet lichamelijk onderzoek, maakt een hartfilmpje (ECG) en een longfoto, meet uw gewicht, lengte, bloeddruk, hartslag en hartfunctie, doet bloed, beenmerg (punctie en/of botbiopt) en speeksel onderzoek. Daarnaast wordt bepaald hoe fit u bent. Dit wordt gemeten aan de hand van uw overige aandoeningen die mogelijk uw fitheid beïnvloeden, de zogenaamde Sorrow score. U kunt deelnemen aan deze studie als u een Sorrow score van 3 of hoger heeft, maar ook als u niet met intensieve chemotherapie behandeld wilt worden. Er wordt ook gebruik gemaakt van een geriatrisch onderzoek om te bepalen hoe fit u bent. Tijdens het geriatrisch onderzoek worden er aantal lichamelijk testen verricht (balanstest, looptest, opstaan uit een stoel) en er wordt een vragenlijst afgenomen. Dit onderzoek duurt ongeveer 30-45 minuten.

U wordt ook getest op HIV, hepatitis B en hepatitis C. Als u één van die ziektes heeft, zullen we u dit vertellen. Als u dit niet wilt weten, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

Soms vinden we bij het geschiktheidsonderzoek iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door uw eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering.

## Behandeling

We behandelen u met onderzoeksmiddelen zolang u baat heeft bij deze behandeling.

De helft van de proefpersonen krijgt standaardbehandeling gecombineerd met midostaurine, de andere helft krijgt alleen standaardbehandeling (zie ook bijlage 2 voor het behandelingschema). Loting bepaalt welke behandeling u krijgt.

### *Behandeling met decitabine (standaardbehandeling)*

Bij de eerste kuur zult u gedurende 10 dagen elke dag decitabine via een infuus in de arm krijgen toegediend. De toediening duurt ongeveer 1 uur. Als uw ziekte goed op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de tweede kuur bestaan uit 5 dagen decitabine. Als uw ziekte nog onvoldoende op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de tweede kuur wederom bestaan uit 10 dagen decitabine.

Als uw ziekte na de tweede kuur goed op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de derde kuur bestaan uit 5 dagen decitabine. Als uw ziekte nog onvoldoende op de behandeling heeft gereageerd, dan zal ook de derde kuur bestaan uit 10 dagen decitabine.

Na 3 kuren zal de behandeling langdurig worden voortgezet in het 5 daagse schema zolang de ziekte voldoende onder controle is, de bijwerkingen acceptabel zijn en u baat hebt van de behandeling.

In principe vinden de eerste 3 kuren met decitabine om de 4 à 6 weken plaats. Vanaf kuur 4 vinden de kuren met decitabine om de 4 à 8 weken plaats. De duur van de periode tussen de kuren wordt vooral bepaald door het herstel van de bloedwaarden en uw conditie. Gewoonlijk zal de eerste kuur tijdens een opname van minimaal 10 dagen gegeven worden. Afhankelijk van hoe de ziekte reageert op de behandeling en de eventuele complicaties van de behandeling, kunnen de vervolgekuren zowel tijdens opname in het ziekenhuis of op de dagbehandeling worden gegeven.

### *Behandeling met midostaurine en decitabine*

Als u voor de behandeling met midostaurine heeft gelooft, dan start u hiermee na de eerste kuur decitabine. U gebruikt midostaurine vervolgens op alle dagen behalve op de dagen dat u decitabine krijgt toegediend én ook niet op de 2 dagen voorafgaand aan elke decitabine kuur. Midostaurine (in de vorm van capsules) wordt tweemaal daags oraal (via de mond) ingenomen met water bij het eten. De capsules mogen niet worden kapot gebeten of vernalen en dienen geheel doorgeslikt te worden.

Dit onderzoek start met een dosis midostaurine van 100 mg per dag. Als er bij te veel patiënten bijwerkingen optreden kan de dosis voor volgende patiënten tot 3 maal toe worden verlaagd.

## Bezoeken en metingen

Voor het onderzoek is het nodig dat u 1 keer in de week naar het ziekenhuis komt (indien u niet opgenomen bent) gedurende de eerste 3 kuren. Een bezoek duurt ongeveer een uur. Dit is zeer vergelijkbaar met de standaard vervolfbezoeken bij patiënten met AML of hoog risico MDS die niet aan een studie mee doen.

Er zal dan het volgende gebeuren:

- We doen een lichamelijk onderzoek: Tijdens de behandeling zult u regelmatig onderzocht worden. Hierbij wordt geïnformeerd naar uw klachten.
- Bloedafname: We nemen tijdens elk bezoek enkele buisjes bloed af. Dit is ter controle van uw ziekte en uw herstel.
- Beenmergpuncties: Om het effect van de behandeling te beoordelen zullen standaard beenmergonderzoeken worden gedaan na de 1e, 2e, en 3e kuur en 9 maanden na start van de behandeling en na het stoppen van de studiebehandeling.

### Anders dan bij gebruikelijke zorg

- Extra beenmergonderzoek: Op 3 momenten wordt er tijdens een gebruikelijke afname extra beenmerg afgenomen. Dit is voor aanvullend laboratorium onderzoek. Dit is ongeveer 30 ml voor start van de behandeling indien niet eerder beenmerg is afgenomen tijdens diagnose en ongeveer 10 ml bij de punctie na 3 kuren en de punctie bij 9 maanden na start van de behandeling.
- Extra bloedonderzoek: We nemen op 1 moment extra bloed af. Dit is ongeveer 30 ml voor start van de behandeling indien niet eerder bloed is afgenomen tijdens diagnose. Voor deze extra afname hoeft u niet extra geprikt worden.
- Het speekselonderzoek
- Het geriatrisch onderzoek

Het extra lichaamsmateriaal is bedoeld voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek waarbij er gekeken wordt naar kenmerken (DNA, RNA en eiwit) van de leukemie, metingen van restziekte (aanwezigheid van kleine hoeveelheden leukemiecellen) en andere wetenschappelijke vraagstellingen, die met AML of hoog risico MDS verband hebben. De resultaten van deze wetenschappelijke onderzoeken zullen pas later beschikbaar komen en zijn bedoeld voor het verbeteren van onze kennis over de behandeling van leukemie. Indien u de afname van extra beenmerg en bloed niet wilt, kunt u niet aan het HOVON 155 onderzoek deelnemen.

In bijlage 3 staat welke handelingen en/of metingen er bij elk van die bezoeken plaatsvinden.

## 5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te laten verlopen en voor uw eigen veiligheid, is het belangrijk dat u zich aan de volgende afspraken houdt.

De afspraken zijn dat u:

- niet ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet zonder overleg met uw behandelend arts.
- afspraken voor bezoeken nakomt.
- Decitabine tijdens uw dagelijks ziekenhuisbezoek toegediend krijgt tenzij u in het ziekenhuis bent opgenomen.
- Midostaurine inneemt volgens de uitleg.

- dat u de eventuele niet geslikte medicatie en de lege verpakkingen mee terug brengt bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met uw behandelend arts:

- voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitamines en/of geneesmiddelen van de drogist zijn.
- als u in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld.
- als u plotseling gezondheidsklachten krijgt.
- als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek.
- als uw contactgegevens wijzigen.

### **Zwangerschap van u of uw partner**

Hoewel dit voor de meeste patiënten niet meer aan de orde zal zijn, verstrekken wij toch de volgende informatie.

De studiebehandeling kan de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen verminderen. U moet dit met uw behandelend arts bespreken voordat u met de behandeling begint.

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek en tot 5 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek en tot 5 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is niet bekend welke gevolgen. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. Uw behandelend arts praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan uw behandelend arts. Indien uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger wordt, vraag haar dan om toestemming om dit aan uw behandelend arts te laten weten. De zwangerschap wordt dan gemeld aan de opdrachtgever van dit onderzoek en er wordt informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap verzameld. Hiervoor zal apart toestemming worden gevraagd.

## **6. Mogelijke bijwerkingen**

De onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven. De belangrijkste staan hieronder gemeld. Meer informatie over de bijwerkingen vindt u in bijlage 5 en 6.

### *Bijwerkingen behandeling met midostaurine*

De belangrijkste bijwerkingen van midostaurine zijn onderdrukking van de normale bloedaanmaak, misselijkheid en braken. Zo nodig kunnen medicijnen gegeven worden tegen misselijkheid en braken.

Meer informatie over de bijwerkingen van midostaurine kunt u vinden in bijlage 5.

#### Bijwerkingen behandeling met 10 daagse kuren decitabine

Bij de in deze studie gebruikte dosering decitabine is onderdrukking van de normale bloedaanmaak de meest voorkomende bijwerking. In tegenstelling tot intensieve chemotherapie heeft decitabine geen effect op weefsels met snelle celdeling, waardoor er in verhouding weinig bijwerkingen zijn en er nauwelijks of geen invloed is op uw haargroei.

Meer informatie over de bijwerkingen van decitabine kunt u vinden in bijlage 6.

Midostaurine in combinatie met chemotherapie leidt in de behandeling van AML of MDS niet tot beduidend meer of ernstigere bijwerkingen dan de behandeling met chemotherapie alleen. Als er teveel bijwerkingen optreden bij de behandeling met decitabine in combinatie met midostaurine, dan wordt de dosering van het middel verlaagd. Binnen het studie protocol zijn strikte regels gedefinieerd hoe hiermee omgegaan moet worden.

Het is niet zo dat alle genoemde bijwerkingen bij elke patiënt zullen optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt, vragen wij u dit altijd aan uw behandelend arts te melden, ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van het onderzoek is. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelend arts.

## **7. Mogelijke voor- en nadelen**

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen.

Indien u meedoet aan dit onderzoek hopen we dat uw leukemie beter reageert op de behandeling door de toevoeging van midostaurine, als u daarvoor heeft gelooft. We kunnen u echter niet garanderen dat u baat heeft bij behandeling met midostaurine. Dat zal dit onderzoek uit moeten wijzen. Tevens kan niet worden verwacht dat de toevoeging van midostaurine tot genezing leidt, maar gehoopt wordt op een verlenging en verbetering van kwaliteit van leven.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- Mogelijke bijwerkingen van midostaurine. Hoewel midostaurine al eerder is toegepast en goed verdragen lijkt te worden, zijn mogelijk nog niet alle bijwerkingen bekend bij niet fitte AML patiënten of hoog risico MDS patiënten. Ook kan het gebeuren dat ten gevolge van de bijwerkingen een tijdelijke ziekenhuisopname noodzakelijk is.
- Mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek.
- Bloed- en beenmergafnames kunnen pijn doen of een bloeduitstorting geven. Indien u deelneemt aan de studie wordt er tijdens een reguliere bloedafname ongeveer 30 ml extra bloed afgenomen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Bij de beenmergpunctie is dit

ongeveer 30 ml voor de start van de behandeling en 10 ml bij de punctie na 3 kuren en bij de punctie bij 9 maanden na start van de behandeling. Aangezien er voor deze extra afnames geen extra puncties nodig zijn, zult u weinig extra hinder ondervinden tijdens de afname.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden;

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 beschreven.

## 8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig.

Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw ziekte. Uw behandelend arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en de voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld voor uw ziekte. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan uw behandelend arts zodat u het gebruik van het onderzoeksmiddel op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen.

De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat uw behandelend arts dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

## 9. Einde van het onderzoek

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 starten van de behandeling onder controle blijven of langer indien u baat bij heeft.

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- u zelf kiest om te stoppen
- u zwanger wordt
- uw behandelend arts het beter voor u vindt om te stoppen, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen
- de stichting HOVON, de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

De medicatie die u gebruikt heeft bij het onderzoek, is niet beschikbaar na afloop van het onderzoek. Uw behandelend arts zal met u praten over de mogelijkheden voor verdere medische zorg.

Als de resultaten van het hele onderzoek bekend zijn, wordt hierover een artikel geschreven en gepubliceerd via de patiëntenorganisatie Hematon ( zie ook [www.hematon.nl](http://www.hematon.nl)).

## **10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal**

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal (beenmerg, bloed en speeksel) verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam, adres, geboortedatum en om gegevens over uw gezondheid. 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.

Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na start van uw behandeling worden verzameld.

Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming. Als u dat niet wilt, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

### **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 bij de onderzoeker in uw ziekenhuis. Alleen de onderzoeker, medewerkers van het ziekenhuis en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), die de onderzoeker helpen bij de uitvoering van het onderzoek, weten welke code u heeft. De gegevens en lichaamsmateriaal die naar de opdrachtgever en eventuele andere betrokken partijen 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 kwaliteitscontroleur die voor de opdrachtgever van het onderzoek werkt, een kwaliteitscontroleur van het ziekenhuis, 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.

### **Bewaring en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal**

Na het beëindigen van het onderzoek moeten uw gegevens 15 jaar worden bewaard in het ziekenhuis waar u behandeld wordt en 25 jaar bij de opdrachtgever.

Uw lichaamsmateriaal wordt onmiddellijk na gebruik vernietigd, *tenzij* u toestemming geeft voor bewaring voor *ander onderzoek* (zie verder in deze informatiebrief).

Voor het aanvullende laboratorium onderzoek met uw lichaamsmateriaal dat bij dit onderzoek hoort wordt uw bloed, beenmerg en speeksel verstuurd naar een centraal laboratorium in het Amsterdam UMC locatie VUmc en een centraal laboratorium in het Erasmus MC.



**Bewaring 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 uw aandoening en/of van de verdere ontwikkeling van het de behandelmethodede voor AML.

Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 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 behandelend arts. U kunt dan bespreken wat er gedaan moet worden. Ook hiervoor geeft u toestemming.

Als er, in een uitzonderlijke situatie, een toevalsbevinding aan u wordt gemeld, kan dit wel consequenties hebben voor verzekeringen en medische keuringen en dient u dit mogelijk wel te melden. U kunt voor eventuele vragen hierover terecht bij uw behandelend arts.

**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.

**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. Voor dit onderzoek zijn dat:

Stichting HOVON en het ziekenhuis waar u behandeld wordt. Zie bijlage 1 voor contactgegevens en website.

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 het ziekenhuis waar u behandeld wordt of de Autoriteit Persoonsgegevens. Zie bijlage 1 voor contactgegevens.

**Registratie van het onderzoek**

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) en [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl). 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 HOVON 155 AML

## 11. Verzekering voor proefpersonen

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage 4** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

## 12. Informeren huisarts, behandelend specialist en apotheker

Wij sturen uw huisarts, behandelend specialist en apotheker een bericht om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.

## 13. Geen vergoeding voor meedoen

De onderzoeksmiddelen decitabine en midostaurine, en de extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. Dat wil zeggen dat er geen extra kosten voor u of uw zorgverzekeraar zijn bovenop de kosten van de reguliere behandeling die u zou krijgen als u niet meedoet aan het onderzoek. Alleen de onderdelen van de behandeling in dit onderzoek die hetzelfde zijn als een reguliere behandeling worden bij uw zorgverzekering gedeclareerd, zoals dat anders ook zou gebeuren. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek.

## 14. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met uw behandelend arts. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij een onafhankelijke arts. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Indien u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit bespreken met de onderzoeker of uw behandelend arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u zich wenden tot de klachtencommissie van uw ziekenhuis.

Alle gegevens vindt u in **bijlage 1**: Contactgegevens.

## 15. Ondertekening toestemmingsformulier

U kunt over uw deelname nadenken totdat het medisch noodzakelijk is om met behandeling van uw ziekte te beginnen. Uw behandelend arts zal aangeven wanneer met behandeling begonnen moet worden.

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek.

Zowel uzelf als de onderzoeker ontvangen een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

## 16. Bijlagen bij deze informatie

1. Contactgegevens
2. Behandelingschema
3. Schema onderzoekshandelingen
4. Informatie over de verzekering
5. Gebruik en bijwerkingen: midostaurine
6. Gebruik en bijwerkingen: decitabine
7. Toestemmingsverklaring

**Contactgegevens****Meer informatie**

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

Prof.dr. G.A. Huls

Telefoonnummer: 050 3612354

**Onafhankelijk arts**

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen

Prof.dr. J.A.Gietema, medisch oncoloog

Telefoonnummer: 050 361 28 21

**Functionaris voor de gegevensbescherming**

De functionaris voor de gegevensbescherming in uw ziekenhuis is /is te bereiken via:

Mw. B.M.Y. Sieperda

Telefoonnummer: 050 361 48 36

**Klachten**

Een klacht kunt u indienen bij

De klachtencommissie van het UMCG van het UMCG

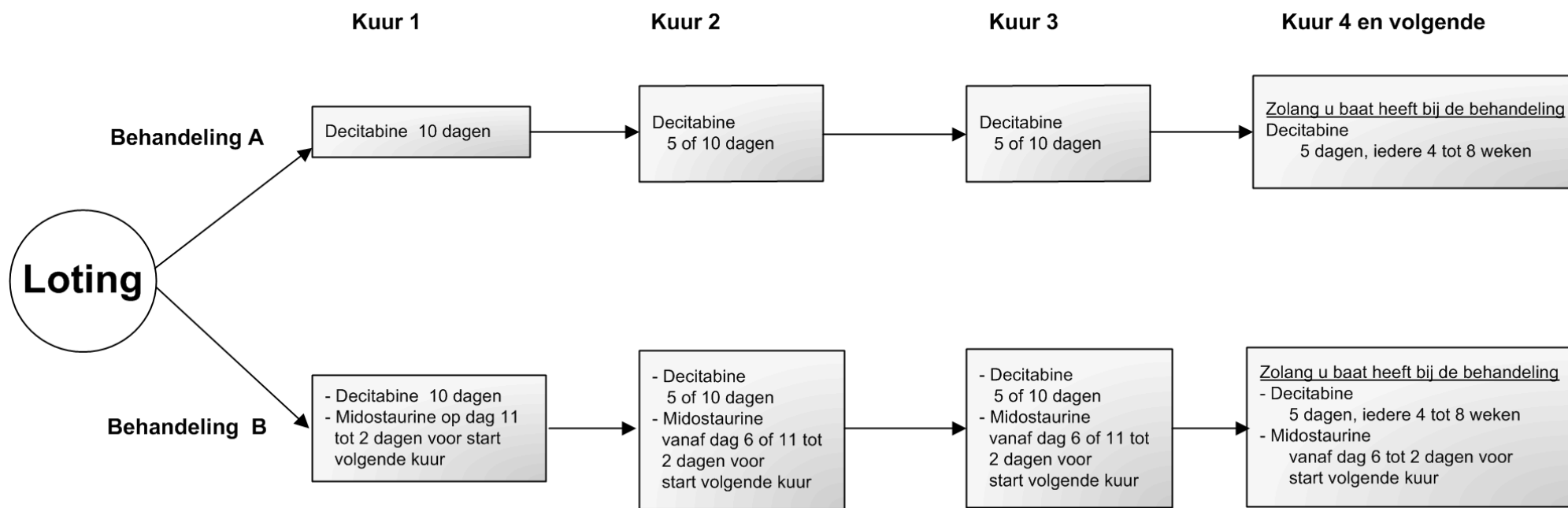
Telefoonnummer: 050 361 3300

**Stichting HOVON**

De stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) houdt zich bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelmethoden voor volwassen patiënten met hematologische kwaadaardige ziekten, zoals leukemie en lymfklierkanker.

Voor meer informatie over de stichting HOVON kunt u kijken op de website: [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl).

Voor vragen aan Stichting HOVON over uw rechten bij verwerking van de persoonsgegevens kunt u telefonisch contact opnemen met het HOVON Data Centrum via 010 7041560

Behandelschema

Overzicht van onderzoeken

	Bij start	Tijdens/na kuur 1, 2, 3	Tijdens kuur 4 en verder
<b>Extra onderzoeken ten opzichte van de gebruikelijke zorg</b>			
Check criteria voor deelname (inclusief Sorrow score en geriatrische evaluatie)	X		
Afnemen toestemmingsverklaring	X		
Controle bijwerkingen		X	X
Afname extra bloed voor aanvullend onderzoek ( <b>geen extra punctie</b> )	X <sup>1</sup>		
Verzamelen speeksel voor aanvullend onderzoek	X		
Afname extra beenmerg voor aanvullend onderzoek ( <b>geen extra punctie</b> )	X <sup>1</sup>	Na 3 kuren	Na 9 maanden
<b>Gebruikelijke onderzoeken</b>			
Medische voorgeschiedenis	X		
Bloedafname voor controle	X <sup>1</sup>	Wekelijks tot bloedwaarden hersteld zijn	Iedere 4-8 weken, of bij terugkeer ziekte
Lichamelijk onderzoek	X	Op indicatie	Op indicatie
Afname beenmerg	X <sup>1</sup>	X	Na 9 maanden of bij terugkeer ziekte
Botbiopt	X	Op indicatie <sup>2</sup>	Op indicatie <sup>2</sup>
Longfoto	X	Op indicatie	Op indicatie
ECG (hartfilmpje)	X	Op indicatie	
Onderzoek hartfunctie	Op indicatie		

<sup>1</sup> Bloed en beenmergonderzoek is reeds gedaan om de diagnose AML of MDS te stellen. Indien bij diagnose nog geen extra bloed of beenmerg is afgenomen voor aanvullend onderzoek, zal dit nu voor start wel gebeuren, hetgeen in dat geval dus een extra punctie en afname betreft.

<sup>2</sup> afhankelijk van de standaardprocedure per ziekenhuis en of het afnemen van beenmerg mogelijk is, wordt wel of geen bot biopt afgenomen.

## Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft HOVON een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde ervan. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt. Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	HDI-Global SE , Nederland
Adres:	Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM
Telefoonnummer:	010 - 40.36.100
E-mail:	info@nl.hdi.global
Onderzoek:	HOVON 155 AML
Contactpersoon:	hr. M. Wijnsma, kantoor Amsterdam 020 - 56.50.654

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico zich ernstiger voordoet dan was voorzien of als het risico heel onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen, als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.

## **Gebruik en bijwerkingen: Midostaurine (Rydapt ®)**

### **1. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Gebruikt u naast midostaurine nog andere geneesmiddelen/vitamine/kruiden, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidenmiddelen. Dit omdat midostaurine de werking van bepaalde andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van decitabine beïnvloeden.

### **2. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem nooit een hogere dosis in dan de door uw arts voorgeschreven dosis.

#### Hoe moet u dit geneesmiddel innemen?

- Als u midostaurine elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt, zal dit u eraan helpen herinneren uw geneesmiddel in te nemen.
- Neem midostaurine twee keer per dag in (tenzij anders voorgeschreven door uw behandelend arts) en laat ongeveer 12 uur tussen twee doses (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij het avondeten).
- Neem midostaurine in met voedsel.
- Slik de capsules in hun geheel in met een glas water. De capsules niet openen, fijnmaken of kauwen om een juiste dosering te garanderen en de onaangename smaak van de capsule-inhoud te vermijden.
- Bij patiënten met acute AML wordt midostaurine samen met chemotherapie-geneesmiddelen gebruikt. Het is erg belangrijk dat u de aanbevelingen van uw arts opvolgt.
- Als u moet braken nadat u de capsules heeft ingenomen, neem dan geen nieuwe capsules in tot uw volgende geplande dosis.

Als u meer capsules inneemt dan nodig of als iemand anders uw geneesmiddel inneemt, moet u onmiddellijk contact opnemen met een arts of naar het ziekenhuis gaan. Neem de verpakking mee omdat medische behandeling noodzakelijk kan zijn.

Als u vergeet om midostaurine in te nemen, sla de gemiste dosis dan over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Wacht in plaats daarvan tot het tijd is voor uw volgende dosis.

Stoppen met uw behandeling met midostaurine kan ervoor zorgen dat uw toestand verslechtert. Stop niet met het innemen van uw geneesmiddel tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Uw arts zal uw aandoening regelmatig beoordelen om te controleren of de behandeling het gewenste effect heeft

Als u vragen heeft over hoe lang midostaurine moet worden ingenomen, stel deze dan aan uw arts of apotheker.



### 3. Mogelijke bijwerkingen

Als een van de volgende bijwerkingen bij u optreedt, stop dan de inname van midostaurine en neem meteen contact op met uw arts omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een allergische reactie:

- moeite met ademen of slikken
- duizeligheid
- zwelling van gezicht, lippen, tong of keel
- hevig jeukende huid, met een rode uitslag of bultjes

Sommige bijwerkingen bij patiënten met AML kunnen ernstig zijn.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige direct als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- zwakte, spontane bloeding of bloedingstoring, frequente infecties met verschijnselen zoals koorts,
- koude rillingen, keelpijn of aften (pijnlijke zweertjes in de mond) (verschijnselen van een laag aantal bloedcellen)
- ernstige kortademigheid, zware en abnormaal snelle ademhaling, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, verwardheid en extreme vermoeidheid (verschijnselen van acuut ademnoodsyndroom)
- infecties, koorts, lage bloeddruk, minder vaak plassen, snelle hartslag, snelle ademhaling (verschijnselen van sepsis (bloedvergiftiging) of neutropenische sepsis)

Andere mogelijke bijwerkingen bij patiënten met AML

Andere bijwerkingen worden hieronder vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard en verdwijnen over het algemeen na een paar weken behandeling.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie op de katheterplek
- rode of paarse, vlakke vlekjes zo groot als een speldenkop onder de huid (petechiae)
- problemen om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- hoofdpijn
- kortademigheid (dyspneu), zware ademhaling
- duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (lage bloeddruk)
- bloedneus
- keelpijn (laryngeale pijn)
- aften (pijnlijke zweertjes in de mond) (stomatitis)
- misselijkheid, braken
- pijn in de bovenbuik
- aambeien

- overmatig zweten
- huiduitslag met schilfers of loslating van de huid (exfoliatieve dermatitis)
- rugpijn
- gewrichtspijn (artralgie)
- koorts
- dorst, veel plassen, donkere urine, droge en rood aangelopen huid (wijzen op een hoog suikergehalte in het bloed, ook bekend als hyperglykemie)
- spierzwakte, slaperigheid, verwardheid, stuip trekkingen, verminderd bewustzijn (wijzen op een hoog natriumgehalte in het bloed, ook bekend als hypernatriëmie)
- spierzwakte, spierspasmen, afwijkend hartritme (wijzen op een laag kaliumgehalte in het bloed, ook bekend als hypokaliëmie)
- blauwe plekken en bloedingen (probleem met de bloedstolling)
- abnormale bloeuitslagen die uw arts aanwijzingen kunnen geven over hoe goed bepaalde delen van uw lichaam functioneren: hoog gehalte alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) (zegt iets over de leverfunctie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de bovenste luchtwegen
- misselijkheid, braken, verstopping (obstipatie), buikpijn, vaak plassen, dorst, spierzwakte en -trekkingen (wijzen op een hoog calciumgehalte in het bloed, ook bekend als hypercalciëmie)
- flauwvallen
- ongewild schudden van het lichaam
- hoofdpijn, duizeligheid (hoge bloeddruk)
- snelle hartslag (sinustachycardie)
- ophoping van vocht rondom het hart die – indien ernstig – ervoor kan zorgen dat het hart minder goed in staat is om bloed rond te pompen (pericardeffusie)
- ophoping van vocht rondom de longen/in de borstholte, die – indien ernstig – kan leiden tot ademnood (pleurale effusie)
- keelpijn en een loopneus
- zwelling van het ooglid
- ongemak aan de anus en/of de endeldarm
- buikpijn, misselijkheid, braken, verstopping (onaangenaam gevoel in de buik)
- droge huid
- oogpijn, wazig zien, overgevoeligheid voor licht (keratitis)
- nekpijn
- botpijn
- pijn in de ledematen
- gewichtstoename
- gestold bloed in de katheter
- abnormale bloeuitslagen die uw arts aanwijzingen kunnen geven over hoe goed bepaalde delen van uw lichaam functioneren: hoge urinezuurwaarden

**Gebruik en bijwerkingen: Decitabine (Dacogen ®):**

Bijwerkingen die worden beschouwd als mogelijk veroorzaakt door behandeling met decitabine, worden hieronder weergegeven.

**Meest voorkomend** (meer dan 1 op de 4 patiënten,  $\geq 25\%$ )

- Laag aantal witte bloedcellen wat de kans op infecties verhoogd, waaronder longontsteking, koorts met onbekende oorzaak, urine weg infectie, infectie of irritatie in de mond, bijholteontsteking en sepsis (infectie in het bloed).
- Laag aantal bloedplaatjes wat de kans op bloedingen vergroot; dit kan tot uiting komen als petechia wat kleine puntbloedingen in de huid zijn, bloedneuzen en tandvleesbloedingen en in zeldzame gevallen bloedingen in de maag of hersenen.
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie) wat kan leiden tot bleekheid, vermoeidheid of algehele zwakte, kortademigheid, duizeligheid of achteruitgang van de hartfunctie.
- Zwelling van de enkels (perifeer oedeem)
- Misselijkheid en braken
- Diarree

**Veel voorkomend** (meer dan 1 op de 10 patiënten maar minder dan 1 op de 4 patiënten,  $\geq 10\%$  tot  $25\%$ )

- Hoofdpijn
- Constipatie (verstopping) en buikpijn
- Verminderde eetlust
- Hoesten
- Afwijkende laboratorium waarden zoals verlaagde bloedzouten, verlaagde bloedeiwitten en verhoogde bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)
- Abnormale lever functie
- Hyperbilirubinemie (verhoogd gehalte bilirubine in het bloed) (geelzucht)

**Vaak voorkomend** (meer dan 1 op de 100 patiënten maar minder dan 1 op de 10 patiënten,  $\geq 1\%$  tot  $10\%$ )

- Zweren van tong en lip
- Slapeloosheid
- Haaruitval
- Rode huid
- Verhoogde bloeddruk
- Onregelmatig hartritme
- Gewichtsverlies
- Verandering van lever- en nierfuncties
- Spierpijn (met name rug), gewrichtspijn en borstpijn
- Sepsis (infectie in het bloed)
- Septische shock (lage bloeddruk als gevolg van bloedinfectie)

**Soms voorkomend** (minder dan 1 op de 100 patiënten, <1%)

- Cardiomyopathie (hartspierziekte)
- Sweet syndroom (syndroom met verhoogd aantal witte bloedcellen, rode huidplekken en soms koorts)
- Toevallen
- Ernstige allergische reactie

Heel zelden wordt interstitiële longziekte (ontstoken longen) gezien bij patiënten die chemotherapie, waaronder decitabine, krijgen. Dit is een vorm van niet-infectieuze longontsteking door ontsteking van het long weefsel. De oorzaak is onbekend en in de meeste gevallen zijn een geleidelijke toename in kortademigheid en een droge hoest de meest voorkomende symptomen.

## Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

### **HOVON 155 AML: Een studie om het effect van toevoeging van midostaurine aan decitabine te onderzoeken bij patiënten met onbehandelde AML of hoog risico MDS die niet fit genoeg zijn voor intensieve chemotherapie**

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

Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.

Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts, behandelend specialist en apotheker dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij mijn huisarts en specialist die mij behandelt.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de informatiebrief.

Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 5 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Mijn arts heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.

Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens, bloedmonsters en lichaamsmateriaal op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan

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

Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende maximaal 25 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik geef toestemming geïnformeerd te worden over bevindingen van het geschiktheidsonderzoek of over toevallsbevindingen van onderzoek op lichaamsmateriaal, als deze belangrijk zijn voor mijn gezondheid.

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

Wilt u de volgende vraag beantwoorden (\* *Doorhalen wat niet van toepassing is*):

- Ik geef **WEL / GEEN\*** toestemming om mijn gecodeerde persoonsgegevens en lichaamsmateriaal gedurende de genoemde termijn te bewaren en te gebruiken voor ander onderzoek op het gebied van mijn aandoening en/of van de behandelmethode.

-----  
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 (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

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

-----  
Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

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