

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Nivo-Dara studie: Een fase 2 studie van nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan voor patiënten met recidief of refractair multipel myeloom

Officiële titel: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low-dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Neem rustig de benodigde bedenktijd, tenminste 24 uur.

Het onderzoek zal in een aantal ziekenhuizen in Nederland worden uitgevoerd. In totaal zullen 60 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 uw 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?

Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek, omdat u de ziekte multipel myeloom (ziekte van Kahler) heeft en uw ziekte helaas is teruggekeerd of verslechterd is na uw vorige behandeling.

Daratumumab is een nieuw geneesmiddel, dat effectief is bij multipel myeloom. Het is ook een middel dat relatief weinig bijwerkingen heeft. Bij een groot deel van de patiënten leidt behandeling met daratumumab tot het terugdringen van de ziekte. Ook nivolumab is een nieuw medicijn dat stabilisatie van het multipel myeloom kan geven.

Helaas is het zo dat, ook na een zeer goede reactie op de behandeling met daratumumab of nivolumab, de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Ook kan met daratumumab of nivolumab de ziekte niet bij alle patiënten teruggedrongen worden.

Daarom wordt voortdurend geprobeerd door middel van *combinaties* met nieuwe medicijnen een beter resultaat van de behandeling te verkrijgen. Uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat het toevoegen van nivolumab aan daratumumab de werking van daratumumab sterk kan verbeteren. Ook is bekend uit eerder onderzoek met patiënten dat het toevoegen van het geneesmiddel endoxan aan dit soort middelen leidt tot een verbetering van hun effect.

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan te onderzoeken. Het effect en de bijwerkingen van deze

drie middelen apart is inmiddels uitgebreid bekend, maar het gebruik van de middelen samen moet nog verder worden onderzocht.

2. Welk(e) geneesmiddel/behandeling wordt onderzocht?

Daratumumab

Daratumumab is een nieuw geneesmiddel dat effectief is bij multipel myeloom. In Europa (vanaf mei 2016) en in de Verenigde Staten (vanaf november 2015) is daratumumab ook buiten studieverband beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom. De daratumumab combinatie die in deze studie wordt onderzocht is momenteel niet buiten studieverband beschikbaar.

Daratumumab is een menselijke antistof die zich hecht aan een bepaald eiwit (CD38), dat vooral sterk aanwezig is op de multipel myeloomcellen. Daratumumab bindt zich aan de myeloom kankercellen, en activeert zo het eigen afweersysteem tegen de myeloom kankercellen. Daratumumab wordt toegediend via een infuus. Het farmaceutische bedrijf Janssen zal daratumumab leveren voor deze studie.

Nivolumab

Nivolumab is een nieuw medicijn dat inmiddels in Europa en de Verenigde Staten is goedgekeurd voor de behandeling van long-, huid-, en niercelkanker en voor een bepaalde vorm van lymfklierkanker.

Ook nivolumab is een menselijke antistof die zich hecht aan het eiwit PD1, dat de activiteit van immuuncellen remt, ook dus die van anti-myeloom immuuncellen. Door zich te binden aan het eiwit PD1, kan nivolumab de immuuncellen weer actief maken, zodat deze de kankercellen onschadelijk kunnen maken. In een studie met myeloom patiënten bleef bij tweederde de ziekte stabiel met nivolumab. Het farmaceutisch bedrijf BMS zal nivolumab leveren voor deze studie, en ook financieel bijdragen om het onderzoek mogelijk te maken.

Endoxan

Endoxan is een medicijn dat in Europa en de Verenigde Staten goedgekeurd is voor de behandeling van myeloom patiënten bij wie de ziekte is teruggekeerd. Een andere naam voor endoxan is cyclofosfamide.

Het heeft directe effecten op de kankercel, maar kan ook de afweer tegen myeloom activeren. Zo is bekend uit eerdere studies, dat endoxan ook het effect van antistof-therapie kan verbeteren in myeloom patiënten.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

In deel A krijgt een groep van 20 mensen nivolumab en daratumumab, een andere groep van 20 mensen krijgt dezelfde middelen, maar dan aangevuld met endoxan. Een computerprogramma bepaalt in welke groep u terecht komt. Deel A zal informatie opleveren over de werkzaamheid en veiligheid van de beide combinaties. Op basis daarvan zullen nog eens 20 andere patiënten in deel B worden behandeld met de combinatie die het best werkzaam en het veiligst bleek. Zo kan in een grotere groep patiënten de veiligheid en werking verder onderzocht worden.

Behandeling met nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan

De behandeling bestaat uit meerdere kuren van 28 dagen. De behandeling wordt gegeven zolang als deze werkzaam is en er geen ernstige bijwerkingen optreden.

- Daratumumab wordt volgens onderstaand schema via een infuus in het ziekenhuis toegediend. U hoeft hiervoor niet te worden opgenomen.
 - o Kuur 1 en 2: elke week
 - o Kuur 3 t/m 6: elke twee weken
 - o Kuur 7 en volgende: elke 4 weken

De eerste infusie van daratumumab duurt ongeveer 8 uur. De daaropvolgende infusies ongeveer 3 uur. Dit kan ook langer zijn, afhankelijk van hoe u op het eerste infuus reageerde. Voor elke infusie krijgt u vooraf medicatie toegediend: dexamethason, paracetamol en tavegyl (een anti-allergie medicijn). Deze combinatie van medicijnen wordt gegeven om ongewenste directe bijwerkingen te voorkomen. Ook de dag na daratumumab krijgt u dexamethason om een late reactie tegen te gaan.

Als u een hoger risico hebt op ademhalingsproblemen, kan de behandelend arts u ook een anti-allergie medicijn geven op de eerste en tweede dag na het infuus, of een inhaler met een medicijn tegen longziekten.

- Nivolumab wordt de eerste 6 kuren iedere twee weken via een infuus in het ziekenhuis toegediend. Daarna wordt het 1 keer per 4 weken toegediend. U hoeft hiervoor niet te worden opgenomen. Een nivolumab infusie duurt 30 minuten.

Tijdens kuur 1 wordt nivolumab de dag na daratumumab toegediend. Vanaf kuur 2 worden nivolumab en daratumumab op de zelfde dag toegediend.

- Endoxan is een pil die continu wordt gegeven.

Een schematische weergave vindt u 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. Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen.

Als u in de betreffende groep bent ingeloot, krijgt u endoxan mee naar huis. Voor het onderzoek is het van belang dat u de overgebleven medicatie of lege verpakkingen en doordrukstrips bij uw volgend bezoek mee terug brengt naar het ziekenhuis.

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

De meeste onderzoeken zijn gelijk aan die van de standaardzorg.

Voor iedere nivolumab en daratumumab toediening moet u naar het ziekenhuis komen (zie het eerder vermelde schema). In het begin is dat wat vaker dan bij een reguliere behandeling. Uw arts kan u de verschillen in detail uitleggen.

Aan het begin van het onderzoek wordt u gevraagd om beenmerg beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek naar genetische (DNA onderzoek tumor) en niet-genetische oorzaken van de ziekte en voorspellers van respons op de nieuwe combinatie van middelen. Ook op dag 1 van cyclus 4 wordt beenmerg afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek naar de werking van deze nieuwe combinatie. Als de ziekte hierna weer terugkeert wordt ook beenmerg afgenomen, uitsluitend als u hiervoor toestemming geeft.

Ook wordt er op deze tijdstippen, en aan het begin van kuur 2 en 8, bloed afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek (dit is per afname 40 ml). De afname van bloed gebeurt tijdens een regulier bloedonderzoek. U hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden (zie schema).

Schema van beenmerg/bloed afnames voor wetenschappelijk onderzoek:

- o Voor de start van de behandeling: beenmerg en bloed
- o voor start van kuur 2: alleen bloed
- o Voor start van kuur 4: beenmerg en bloed
- o Voor start van kuur 8: alleen bloed
- o Als de ziekte terugkeert tijdens nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan behandeling: beenmerg en bloed

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten voorkomen dat ze zwanger worden tijdens de behandeling. Voor mannen geldt dat ze geen kind mogen verwekken tijdens de behandeling. Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven tijdens de behandeling.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zal tijdens het onderzoek regelmatig een zwangerschapstest worden afgenomen. Zwangere vrouwen mogen niet deelnemen aan het onderzoek.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Voordat u dit toestemmingsformulier ondertekent, zal uw arts met u bespreken welke andere behandelingen of medicijnen er beschikbaar zijn. Het is belangrijk dat u met uw arts de voordelen en risico's van de bestaande behandelmogelijkheden bespreekt.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

In bijlage 4 staan de belangrijkste bijwerkingen van nivolumab, daratumumab en endoxan.

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 arts te melden. Ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van de onderzoeksmedicatie is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

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

Als u aan de studie mee doet, is er een kans dat u *mogelijk* beter op de behandeling reageert en duurt het *mogelijk* ook langer voordat de ziekte terug komt. Dit is echter niet zeker. De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt, kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met multipel myeloom.

Een mogelijk nadeel van deelname aan het onderzoek zijn de eventuele bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen. De bijwerkingen van nivolumab, daratumumab en endoxan, als deze afzonderlijk worden toegediend zijn uitgebreid bekend, maar de bijwerkingen van de combinatie van nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan zijn nog onbekend. Ook moet u voor de onderzoeksbehandeling wat vaker naar het ziekenhuis komen, zoals beschreven bij punt 5.

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 verzorging.

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 hebben gekregen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en stoppen, ook tijdens het onderzoek. Als u tussentijds wilt stoppen, doe dit dan wel in overleg met 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 zullen patiënten tot een jaar nadat de laatste patiënt de laatste nivolumab en daratumumab behandeling heeft gehad, onder controle blijven.

Het kan ook zijn dat uw arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen.

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 zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de manier waarop u op de behandeling reageert, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreekt uw arts dat direct met u. 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.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal en uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de gegevens komt te staan. Uw naam wordt weggelaten.

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen het onderzoeksteam in het ziekenhuis waar u wordt behandeld, weet welke code u heeft. Uw gegevens worden doorgegeven aan de opdrachtgever van het onderzoek (afdeling hematologie van het VU medisch centrum in Amsterdam), maar alleen met die code, nooit met uw naam. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Zij houden uw gegevens geheim. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (zie bijlage 2).

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, de toetsingscommissie die het onderzoek heeft goedgekeurd, en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. In sommige ziekenhuizen zullen medewerkers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in uw gegevens om gegevens te verzamelen voor dit onderzoek.

Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard. De onderzoeksgegevens kunnen voor analyse of andere doeleinden naar andere landen worden gestuurd. Ook naar landen waarin niet de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens gelden. Uw gegevens worden gecodeerd doorgegeven zodat uw identiteit vertrouwelijk blijft.

Lichaamsmateriaal

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden verstuurd naar een centraal laboratorium in het VUmc in Amsterdam. Voordat lichaamsmateriaal verstuurd wordt, worden uw persoonsgegevens vervangen door een codenummer. Onderzoekers in het laboratorium hebben dus geen toegang tot uw persoonsgegevens. Als u hiervoor toestemming geeft, zal het lichaamsmateriaal dat na het doen van de bepalingen overblijft, nog 15 jaar bewaard worden. Het opslaan van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek wordt een biobank genoemd. Dit materiaal kan dan in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor ander onderzoek dat ons meer kan leren over uw ziekte, om de diagnose en behandeling te kunnen verbeteren.

Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van overgebleven lichaamsmaterialen, zal uw overgebleven lichaamsmateriaal na afloop van het nivolumab en daratumumab onderzoek worden vernietigd. Als u wel toestemming geeft, kunt u zich altijd bedenken en uw toestemming intrekken. U kunt dit bij uw arts aangeven. Lichaamsmateriaal dat al gebruikt is voor onderzoek kan dan helaas niet teruggehaald of vernietigd worden.

Meestal levert *later uitgevoerd onderzoek met uw opgeslagen lichaamsmateriaal* geen resultaten op die voor u van belang zijn. Het is in uitzonderlijke gevallen toch mogelijk dat er tijdens een onderzoek, waarbij uw medische gegevens en/of uw lichaamsmateriaal zijn gebruikt, bij toeval iets wordt ontdekt dat ook voor uw gezondheid of de gezondheid van familieleden van direct belang zou kunnen zijn. U moet dan denken aan bevindingen over een ziekte of een ernstig risico daarop waarvoor een behandeling beschikbaar is. Uw behandelend arts en/of uw huisarts zullen afwegen of het echt nodig is om u van zo'n bevinding op de hoogte te stellen en beslissen of de bevinding wel of niet aan u gemeld zal worden door uw behandelend arts/huisarts. Criteria die daarbij een rol spelen zijn de ernst van de mogelijke gevolgen voor uw gezondheid en die van uw naaste familie en de behandelmogelijkheden.

Als er, in een uitzonderlijke situatie, een toevallsbevinding 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.

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

Wij laten uw huisarts en uw behandelend specialist schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Het kan ook zijn dat uw apotheek wordt geïnformeerd. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven 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.

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

De toetsingscommissie van het VUmc heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene Brochure (bijlage 2).

17. Wilt u verder nog iets weten?

Mocht u 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.

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 eveneens 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. Behandelschema
4. Informatie over bijwerkingen
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring in tweevoud

Contactgegevens**Meer informatie**

Meer informatie over het onderzoek kunt u krijgen bij uw behandelend arts of de lokale onderzoeker:

Mw. dr. A.J. Croockewit

Telefoonnummer: 024 – 361 4762

In spoedeisende gevallen buiten kantooruren is de dienstdoende hematoloog bereikbaar via verpleegafdeling E00, telefoonnummer 024 – 3615041.

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen:

Dr. J. Buter, oncoloog in het VUmc

Telefoonnummer: 020 – 444 4300

Klachten

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling dan kunt u een klacht indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Radboudumc. De klachtencommissie is te bereiken op telefoonnummer 024 – 3619105.

Behandelschema**Registratie**

1 kuur duurt 28 dagen

Daratumumab:

1 keer per week gedurende 8 weken, dan iedere 2 weken gedurende
16 weken, daarna iedere 4 weken

+

Nivolumab iedere 2 weken (vanaf kuur 7 iedere 4 weken)

+/-

Endoxan: 1 keer per dag 1 pil

Informatie over bijwerkingen

Nivolumab

U kunt bijwerkingen ondervinden van de medicijnen of procedures tijdens het onderzoek. Sommige kunnen levensbedreigend zijn, ook kunnen er nu nog onbekende bijwerkingen optreden. Wanneer ernstige bijwerkingen plaatsvinden, kan de onderzoeksarts besluiten deze bijwerking te behandelen met andere geneesmiddelen. De onderzoeksarts kan besluiten de behandeling **met Nivolumab** te onderbreken of te stoppen.

De meest voorkomende bijwerkingen van Nivolumab zijn (bij meer dan 5% van de patiënten):

- Vermoeidheid
- Huidreacties (uitslag, jeuk, netelroos, roodheid, droge huid).
- Diarree
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Verminderde eetlust
- Laag gehalte aan rode bloedcellen in het bloed waardoor u snel vermoeid of kortademig bent
- Koorts (temperatuur boven 38.5°C)
- Gewrichtspijn of stijfheid

Minder vaak voorkomende bijwerkingen van Nivolumab zijn (bij 2 tot 5% van de patiënten):

- Ontsteking van de darm
- Afwijkingen in de leverfunctiewaarden in het bloed
- Pigmentverlies in de huid
- Droge mond
- Braken
- Gewichtsverlies
- Schildklier afwijkingen
- Afwijkende bloedwaarden
- Laag gehalte aan fosfaten, magnesium en kalium in het bloed
- Hoog gehalte aan urinezuur in het bloed
- Longontsteking
- Hoesten
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Laag gehalte aan witte bloedcellen in het bloed waardoor een verhoogd risico op koorts en infecties
- Koude rillingen
- Spierpijn, spierzwakte, stijfheid, krampen of verlamming
- Pijn in armen of benen
- Tintelingen, brandend gevoel of gevoelloosheid in handen en voeten
- Kortademigheid
- Afwijkende smaak
- Hoge of lage bloeddruk
- Allergische reactie als gevolg van het infuus
- Overgevoeligheid van de huid voor zonlicht. Bescherm u tegen zonlicht.

- Obstipatie (verstopping)
- Moeilijk slikken
- Zuurbranden
- Laag gehalte aan bloedplaatjes in het bloed (waardoor u een grotere kans op bloedingen heeft)

Zelden voorkomend maar mogelijk ernstige bijwerkingen van Nivolumab zijn (bij minder dan 2 % van de patiënten):

- Laag gehalte aan zuurstof in het bloed
- Acut long falen
- Vochtophoping rondom de longen
- Ontsteking van de blinde darm
- Afwijkingen van de bijnier
- Ontsteking van de hypofyse
- Afnemen van zicht of slecht zicht, ontsteking van het oog of bloeding in het oog
- Ontsteking van de lever
- Nier falen
- Ontsteking van de mond en ontsteking van de wand van het spijsverteringskanaal
- Zwelling van het gezicht, armen of benen
- Ontsteking van de alveesklier
- Pijn in de rug
- Autoimmuunziekten, inclusief Guillain-Barre syndroom (samengaan met een verergering van spierzwakte of spierverslapping)
- Drukkend gevoel op de borst
- Hartkloppingen
- Ontsteking van het hart of het hartzakje
- Vochtophoping rondom het hart
- Verhoogd bloedsuiker
- Uitdroging
- Infecties, zoals sepsis, long- en huidinfectie
- Maag-darm klachten
- Verwardheid
- Ontsteking of verlamming van het hersenvlies en ruggenmergvlies
- Ontsteking van de hersenen met als gevolg een afwijkende hersenfunctie

Breng uw onderzoeksarts of verpleegkundige ONMIDDELIJK op de hoogte als u last krijgt van een van de volgende klachten:

- bij nieuwe of toegenomen kortademigheid;
- bij nieuwe of toegenomen pijn op de borst;
- bij nieuwe of toegenomen pijn/problemen bij het ademen;
- bij nieuwe of toegenomen hoest of een belangrijke verandering in uw type hoest; bijvoorbeeld bij nieuw of toegenomen slijm of bloed bij het hoesten;
- bij verandering in de hoeveelheid zuurstof die u nodig hebt;
- bij koorts, vermoeidheid, of andere symptomen die op hetzelfde tijdstip optreden als andere veranderingen in uw ademhaling of andere longsymptomen.

Net als voor elk relatief nieuw medicijn kunnen er met Nivolumab nu nog onbekende bijwerkingen optreden, al dan niet in combinatie met andere medicijnen.

Daratumumab

Daratumumab is onderzocht bij mensen met multipel myeloom. In totaal zijn nu tot en met juni 2016 3147 patiënten behandeld met daratumumab alleen of daratumumab in combinatie met andere middelen. Zoals bij elke andere experimentele behandeling kunnen er bijwerkingen of risico's ontstaan die verband houden met daratumumab, waarvan sommige nog niet bekend zijn. Hieronder volgt een lijst met bijwerkingen die gemeld zijn in studies die afgerond zijn of nog bezig zijn en die mogelijk veroorzaakt zijn door daratumumab. Deze lijst is mogelijk niet compleet, maar u kunt met vragen terecht bij uw arts.

Een totaal van 717 patiënten werd behandeld met alleen daratumumab. Een totaal van 1310 patiënten kreeg daratumumab in combinatie met een ander middel.

De meest voorkomende bijwerkingen van daratumumab waren (meer dan 10%):

- infusie reactie (zie onder voor meer informatie)
- vermoeidheid
- een laag aantal rode bloedcellen
- misselijkheid
- braken
- diarree
- een laag aantal witte bloedcellen
- een laag aantal bloedplaatjes
- hoesten
- kortademigheid
- koorts
- luchtweginfecties
- longinfecties
- infectie van de neus, sinussen en/of keel
- hoofdpijn
- tintelingen aan handen of voeten
- spierkrampen
- vocht in handen of voeten

Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%):

- de griep
- ernstige infecties
- onregelmatig hartritme

Zeldzame bijwerkingen (<1%)

- gordelroos
- hoge bloeddruk
- te weinig zuurstof in bloed
- zwelling van de keel
- ontsteking van longweefsel (pneumonitis)

- problemen in laboratorium voorafgaand aan een bloedtransfusie (zie onder voor meer informatie)
- te veel vocht in de longen (longoedeem)

Reacties in verband met de infusie:

Daratumumab is een antilichaam gemaakt van een eiwit. Geneesmiddelen op basis van eiwitten kunnen bij sommige mensen allergische reacties veroorzaken (bijvoorbeeld koorts of rillingen). Soms is het moeilijk om het verschil met infusie gerelateerde reacties te zien.

Anafylaxie is de ergste soort allergische reactie. Het kan plotseling optreden en zorgt er vaak voor dat de keel opzwellt, er een jeukende uitslag ontstaat en de bloeddruk daalt.

Bij daratumumab is anafylaxie nog niet gezien. Uw arts en het verplegend personeel zijn klaar om een dergelijke reactie te behandelen, als deze zou optreden. Als u een anafylactische reactie krijgt, mag u geen infuus met daratumumab meer krijgen. Mogelijk kunt u niet verder behandeld worden met dit type geneesmiddel. In de toekomst moet u andere artsen die u raadpleegt vertellen dat u daratumumab hebt gekregen in dit wetenschappelijk onderzoek en dat u een allergische reactie hebt gehad.

Er kan een reactie op daratumumab optreden tijdens of kort na de infusie (wanneer het geneesmiddel wordt toegediend via een ader). Dit wordt een infusiegerelateerde reactie genoemd. Het treedt meestal op bij de eerste infusie.

Van de patiënten die daratumumab kregen in dezelfde dosering als in deze studie, had ongeveer de helft van de patiënten (48%) een reactie. De meeste reacties waren mild of matig en gingen over door de infusie tijdelijk stop te zetten en geneesmiddelen toe te dienen om de reactie te behandelen. Vertel uw arts direct als u zich duizelig, zwak, misselijk of licht in het hoofd voelt. Vertel uw arts ook direct als u jeuk, koorts, koude rillingen, keelvernaauwing, griepachtige symptomen, loopneus of keelpijn hebt. Als u moeite heeft met ademen, u moet braken, hoesten of niezen of als u pijn (in uw borst, rug, buik, spieren of gewrichten) heeft, vertel uw arts dat dan ook direct.

Soms treden ernstige reacties op zoals vernauwing van de luchtwegen waardoor het moeilijk werd om te ademen of zwelling van de keel. In het ziekenhuis is men er op voorbereid om dergelijke reacties te behandelen. Als zo'n ernstige reactie optreedt, dan moet u dat in de toekomst aan iedere arts melden.

Als u een ademhalingsprobleem hebt of in het verleden hebt gehad, of als u ademhalingsproblemen krijgt tijdens het onderzoek moet u dat direct tegen de arts vertellen. Als u ademhalingsproblemen hebt of hebt gehad, kan de arts u vragen om naar een speciale arts voor longaandoeningen te gaan en krijgt u mogelijk extra geneesmiddelen voor luchtwegaandoeningen. Uw arts zal u uitleggen hoe u deze aanvullende geneesmiddelen moet gebruiken. Zoek dringende medische hulp als u één van de volgende bijwerkingen ervaart: netelroos, hijgen, moeite om te ademen, zwelling van het gezicht, de lippen en tong of keel, of pijn in de borst.

Infusiegerelateerde reacties worden, afhankelijk van de aard, als volgt behandeld:

- U krijgt geneesmiddelen, met inbegrip van steroïden, paracetamol en antihistamine, voor de infusie, en ook steroïden op de dag na de infusie. Het medicijn montelukast wordt ook gegeven

voorafgaand aan de eerste 2 infusies met daratumumab (erna mag het gestopt worden of eventueel doorgegeven worden).

- De infusie kan worden stopgezet als u een reactie heeft en indien nodig krijgt u extra medicatie om de klachten te behandelen. Bij een milde reactie kan hierna het infuus op een langzamere snelheid hervat worden. Bij een levensbedreigende situatie, moet daratumumab gestopt worden.
- Als u wordt beschouwd als iemand met een hoog risico, kunt u na het infuus ook medicatie krijgen, waaronder inhalatiesteroïden.
- Mogelijk moet u 's nachts ter observatie in het ziekenhuis blijven.

Effecten op bloedcellen

Daratumumab kan een effect hebben op verschillende typen bloedcellen.

- Lage waarden van witte bloedcellen kunnen voorkomen. Hierdoor kan er een grotere kans ontstaan op infecties. Als u nu een infectie heeft, in het verleden vaak infecties had, of als u zich ziek voelt, dan moet u dat aan uw arts melden. Tekenen van infectie zijn hoofdpijn, hoesten, verstopte neus, kortademigheid, of zwelling van armen of benen.
- Lage bloedplaatjes waarden kunnen soms optreden. Bloedplaatjes zijn nodig voor de bloedstolling. Daarom kunnen lage waarden van bloedplaatjes leiden tot bloedingen of blauwe plekken. Tot nu toe zijn er met daratumumab geen gevallen van bloedingen voorgekomen.

Tests om de bloedgroep te bepalen

De behandeling met daratumumab verstoort de tests om de bloedgroep te bepalen. Deze tests zijn nodig voordat u een bloedtransfusie kunt krijgen. Daarom wordt uw bloedgroep bepaald voordat u daratumumab krijgt.

U moet de kaart met uw bloedgroep altijd bij u hebben zolang u aan het onderzoek deelneemt. Als u een bloedtransfusie krijgt, dan moet u deze kaart aan de arts laten zien en melden dat u daratumumab krijgt. U moet dit doen zo lang als u daratumumab krijgt en gedurende de 6 maanden na de laatste infusie of zolang als uw arts dit adviseert.

Tot nu toe zijn er geen problemen geweest tijdens bloedtransfusies bij patiënten die daratumumab kregen toegediend.

Mogelijke bijwerkingen endoxan

Hieronder volgt een lijst met de ernstigste of vaakst voorkomende bijwerkingen van endoxan. Het is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die zich kunnen voordoen. Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen kunt u terecht bij uw arts.

Bijwerkingen bij meer dan 10% van de patiënten: tijdelijke vermindering van witte bloedcellen veroorzaken en verminderde afweer, koorts, afname van het aantal bloedplaatjes (de cellen die uw bloed helpen te stollen).

Bijwerkingen bij 1-10% van de patiënten: blaasontsteking, minder energie.

Bijwerkingen bij 0,1-1% van de patiënten: allergische reactie.

Schade voor het (ongeboren) kind

Omdat de geneesmiddelen die in dit onderzoek gebruikt worden schade kunnen veroorzaken voor het ongeboren kind, mag u niet zwanger raken of een kind verwekken tijdens uw behandeling.

Alle patiënten moeten voor zover van toepassing een effectieve methode van geboorteregeling gebruiken. Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedmiddelen bespreken.

Als u of uw partner tijdens deelname aan dit onderzoek zwanger wordt, moet u dat onmiddellijk aan de arts doorgeven.

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft VUmc 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. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Onderlinge waarborgmaatschappij Centramed B.A.
Adres: Postbus 7374, 2701 AJ Zoetermeer
Telefoonnummer: 070 - 301.70.70
E-mail: info@centramed.nl
Polisnummer: 624.529.204

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon, € 5.000.000 voor het hele onderzoek en €7.500.000,- voor schade die zich per verzekeringsjaar door medisch-wetenschappelijk onderzoek openbaart.

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.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Een fase 2 studie van nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan voor patiënten met recidief of refractair multipel myeloom

Ik heb de informatie voor de proefpersoon 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 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 geef toestemming om mijn apotheek 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).

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

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

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg / bloed voor wetenschappelijk laboratorium onderzoek naar oorzaken van de ziekte (waaronder DNA onderzoek tumorcellen).

Ik geef toestemming om mijn gegevens over te dragen naar landen buiten de Europese Unie waar de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens niet gelden. Dit moet wel noodzakelijk zijn voor het onderzoek. De gegevens moeten gecodeerd worden overgedragen en zonder mijn naam.

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 voor opslag van overgebleven lichaamsmateriaal in een biobank gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek om te gebruiken voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

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: __ / __ / __

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

Informatiebrief voor de proefpersoon Nivo-Dara studie

Radboudumc, versie 2, 16 februari 2018

Gebaseerd op VU medisch centrum versie 3, 27 december 2017

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Een fase 2 studie van nivolumab en daratumumab met of zonder endoxan voor patiënten met recidief of refractair multipel myeloom

Ik heb de informatie voor de proefpersoon 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 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 geef toestemming om mijn apotheek 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).

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

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

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg / bloed voor wetenschappelijk laboratorium onderzoek naar oorzaken van de ziekte (waaronder DNA onderzoek tumorcellen).

Ik geef toestemming om mijn gegevens over te dragen naar landen buiten de Europese Unie waar de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens niet gelden. Dit moet wel noodzakelijk zijn voor het onderzoek. De gegevens moeten gecodeerd worden overgedragen en zonder mijn naam.

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 voor opslag van overgebleven lichaamsmateriaal in een biobank gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek om te gebruiken voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

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: __ / __ / __

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

Informatiebrief voor de proefpersoon Nivo-Dara studie

Radboudumc, versie 2, 16 februari 2018

Gebaseerd op VU medisch centrum versie 3, 27 december 2017