

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Behandeling met ivosidenib of enasidenib in combinatie met chemotherapie voor patiënten met eerder onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom met een IDH1 of IDH2 mutatie.

Officiële titel:

Een fase 3, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar ivosidenib of enasidenib in combinatie met inductietherapie en consolidatietherapie gevolgd door onderhoudsbehandeling bij patiënten met nieuw gediagnostiseerde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom met toegenomen aantal blasten (MDS-EB2) met een IDH1 of IDH2 mutatie, die in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

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 bij u sprake is van een acute myeloïde leukemie (AML) met een IDH1- of IDH2-mutatie of myelodysplastisch syndroom met toename van blasten (leukemiecellen) (ofwel MDS-EB2) met een IDH1- of IDH2-mutatie.

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 de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie te vragen. En u kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie. Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) en wordt uitgevoerd door onderzoekers in verschillende ziekenhuizen in Nederland en in het buitenland. De onderzoeksmedicatie in dit onderzoek wordt beschikbaar gesteld door de farmaceutische bedrijven Celgene en Agios, die dit onderzoek mede financieel ondersteunen.

Voor dit onderzoek zijn 968 patiënten uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 196 patiënten meedoen. De medisch ethische toetsingscommissie van VUmc heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Achtergrond en doel van het onderzoek

AML en MDS-EB2 zijn kwaadaardige ziekten van het beenmerg. De standaardbehandeling voor deze ziekten bestaat uit chemotherapie. Bij u is sprake van een bijzonder type van deze ziekte waarbij in de leukemiecellen

(blasten) een fout in het genetisch materiaal (DNA) is ontstaan. Het gaat hier om een zogenoemde IDH1 mutatie of een IDH2 mutatie (mutatie is een wijziging in het DNA), die leiden tot verandering van bepaalde stoffen in de leukemiecellen. Deze veranderde stoffen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van de leukemie en de overleving van leukemiecellen.

Ivosidenib en enasidenib

Ivosidenib (AG-120) is een medicijn dat cellen met de afwijkende vorm van IDH1 remt. Enasidenib (AG-221) remt cellen met de afwijkende vorm van IDH2. In onderzoeken bij patiënten met AML en MDS met een IDH1 ofwel een IDH2 mutatie bij wie de ziekte was teruggekeerd na eerdere behandeling met chemotherapie, bleek zowel ivosidenib als enasidenib veilig gegeven te kunnen worden. Bij een deel van deze patiënten leidde de behandeling tot een terugdringing van de leukemie. De resultaten van deze onderzoeken hebben ertoe geleid dat beide middelen inmiddels in de Verenigde Staten zijn goedgekeurd voor behandeling van patiënten met AML en een IDH1 danwel een IDH2 mutatie, bij wie de ziekte is teruggekeerd na eerdere behandeling met standaard middelen, of bij wie de ziekte niet gevoelig bleek voor standaard middelen.

We willen de werking en veiligheid van ivosidenib nu ook gaan onderzoeken bij patiënten met AML of MDS-EB2 met een IDH1 ofwel IDH2 mutatie die hier nog niet eerder voor behandeld zijn. We willen onderzoeken of met het toevoegen van dit nieuwe geneesmiddel aan de standaard behandeling met chemotherapie de ziekte beter en langduriger wordt teruggedrongen.

3. Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet dan duurt dat in totaal ongeveer tot 2½ jaar voor u.

Geschiktheidsonderzoek

Om te bepalen of u kunt meedoen aan dit wetenschappelijk onderzoek, doet de uw arts lichamelijk onderzoek. Daarnaast worden uw gewicht, lengte, bloeddruk en hartslag gemeten. Verder wordt er bloedonderzoek uitgevoerd en een hartfilmpje (ECG) gemaakt. Ook vraagt de onderzoeker naar uw medische geschiedenis. Deze onderzoeken worden ook verricht als u niet aan het onderzoek meedoet.

Soms vinden we bij het geschiktheidsonderzoek iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt dan door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering. Als u niet op de hoogte gesteld wilt worden van dit soort bevindingen van het geschiktheidsonderzoek, dan kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

Behandeling

Indien u geschikt bent voor deelname en besluit om aan het onderzoek mee te doen, dan zal voor de start van de behandeling door loting worden bepaald welke behandeling u krijgt.

Als er sprake is van een IDH1 mutatie wordt geloot tussen:

- chemotherapie in combinatie met ivosidenib

of

- chemotherapie in combinatie met placebo (middel zonder werkzame bestanddelen)

Als er sprake is van een IDH2 mutatie wordt geloot tussen:

- chemotherapie in combinatie met enasidenib

of

- chemotherapie in combinatie met placebo (middel zonder werkzame bestanddelen)

De loting is nodig om op onafhankelijke wijze de behandelingen met elkaar te kunnen vergelijken. De kans op loting voor behandeling met ivosidenib/enasidenib of placebo is even groot.

Uw arts heeft geen invloed op de loting. De uitslag van de loting zal geheim blijven voor zowel u zelf als voor uw arts. U en uw arts zullen vóór en tijdens de looptijd van het onderzoek daarom niet weten of u in aanvulling op chemotherapie ivosidenib/enasidenib krijgt of een placebo.

Pas als de resultaten van het onderzoek bekend zijn wordt bekend gemaakt welke behandeling is gegeven.

Mocht het tijdens het verloop van uw ziekte medisch noodzakelijk worden om te weten welke behandeling u heeft gehad, dan kan uw arts deze informatie eerder opvragen.

De gebruikelijke behandeling bij uw aandoening bestaat uit twee fasen. De eerste fase ('inductiebehandeling') is bedoeld om de grootste hoeveelheid leukemiecellen te doden. De tweede fase ('consolidatiebehandeling') is bedoeld om de laatste restjes overgebleven leukemie nog op te ruimen.

Extra bij dit onderzoek is een derde fase, die wordt toegevoegd ('onderhoudsbehandeling'). De onderhoudsbehandeling is bedoeld om te voorkomen dat eventueel resterende leukemiecellen weer de kop op steken.

Het onderzoek is in een schema weergegeven in bijlage 2.

De eerste fase van de behandeling, **inductiebehandeling**, bestaat uit twee opeenvolgende kuren met verschillende soorten chemotherapie. De chemotherapie is hetzelfde als bij een standaardbehandeling van AML of MDS-EB. Uw arts kan er meer over vertellen.

Tijdens de inductiekuren wordt de chemotherapie gecombineerd met ivosidenib of een placebo (als sprake is van een IDH1-mutatie) of met enasidenib of een placebo (als sprake is van een IDH2-mutatie). Dit zijn tabletten die vanaf de eerste dag tot de start van de volgende kuur gegeven worden. Het placebo zal er precies hetzelfde uitzien als ivosidenib of enasidenib, maar geen actief medicijn bevatten.

Na afronden van de eerste fase wordt bekeken of u in aanmerking komt voor de tweede fase (**consolidatiebehandeling**). Daarbij zijn er drie mogelijkheden:

1. Behandeling a bestaat uit verdere behandeling met chemotherapie met daaraan toegevoegd ivosidenib of een placebo (bij een IDH1-mutatie) of enasidenib of een placebo (bij een IDH2-mutatie);
2. Behandeling b bestaat uit een stamceltransplantatie met eigen stamcellen;
3. Behandeling c bestaat uit een stamceltransplantatie met cellen van een stamceldonor.

De keuze van de vervolgbehandeling wordt voornamelijk bepaald door risicofactoren van de leukemie die bij diagnose zijn vastgesteld in combinatie met het resultaat van de inductiebehandeling. Ook als u niet deelneemt aan dit onderzoek en de gebruikelijke behandeling krijgt, wordt die keuze zo bepaald.

De consolidatiebehandeling wordt gevolgd door een **onderhoudsbehandeling**. Tijdens de onderhoudsbehandeling worden gedurende twee jaar ivosidenib of placebo of enasidenib of placebo als tabletten ingenomen.

Er wordt tijdens dit onderzoek maar één keer geloot. Patiënten die geloot hebben voor ivosidenib/enasidenib, krijgen dit middel tijdens de drie behandelingsfasen. Degenen die voor placebo geloot hebben, krijgen het placebo in alle drie de behandelingsfasen.

Bezoeken en metingen

Voor de inductiekuren en de consolidatiebehandeling wordt u opgenomen in het ziekenhuis. Tijdens de onderhoudsbehandeling neemt u de medicijnen thuis in en komt u maandelijks op de polikliniek voor controle. Een polibezoek tijdens de onderhoudsbehandeling duurt ongeveer een half uur.

Tijdens de opname en de polikliniekbezoeken wordt er lichamelijk onderzoek verricht en bloed afgenomen. Dit is om te controleren op bijwerkingen en om te zien hoe de ziekte reageert op de behandeling. Ook wordt het hartfilmpje (ECG) tijdens de behandeling regelmatig herhaald, ter controle van de activiteit van het hart. Ivosidenib en enasidenib kunnen namelijk veranderingen in de elektrische activiteit van het hart veroorzaken.

Beenmergpuncties vinden plaats op de volgende momenten:

- bij diagnose (voor start van de inductiebehandeling), deze afname heeft bij u al plaatsgevonden;
- aan het einde van de eerste inductiekuur;
- aan het einde van de tweede inductiekuur (voor start van de consolidatiebehandeling);
- voor start van de onderhoudsbehandeling;
- iedere drie maanden gedurende de onderhoudsbehandeling.

Op de momenten van de beenmergpuncties vindt ook bloedafname plaats. Het beenmerg en bloed worden gebruikt om te kijken naar kenmerken van de leukemiecellen en om te zien hoe de leukemie reageert op de behandeling. Dit is nodig om te bepalen of uw behandeling voortgezet of gewijzigd moet worden. Ook vindt er eenmalig een speekselafname plaats om de genetische kenmerken van de leukemiecellen te kunnen vergelijken met die van gewone cellen. Dit gebeurt 14 dagen na start van de inductiebehandeling.

In dit onderzoek wordt ook gekeken of de behandeling uw kwaliteit van leven beïnvloedt. Vandaar dat u maximaal 8 keer gevraagd zal worden om twee vragenlijsten in te vullen. De twee lijsten bestaan uit eenvoudige vragen, waarbij u meestal kunt kiezen uit 4 of 5 antwoordmogelijkheden. De lijsten zijn samen in ongeveer 20 minuten in te vullen.

Anders dan bij gebruikelijke zorg

Het eerste gedeelte van behandeling in dit onderzoek (namelijk, de inductie- en consolidatiebehandeling) komt overeen met de gebruikelijke behandeling van AML en MDS-EB2. Een extra onderdeel van behandeling in dit onderzoek is de onderhoudsbehandeling van twee jaar. Alle patiënten krijgen gedurende het eerste deel van de behandeling dezelfde onderzoeken (bloedafnames en controles van het beenmerg) als bij een gebruikelijke behandeling. Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt 8 keer een beenmergpunctie verricht. Deze beenmergpuncties zijn extra in vergelijking met een gebruikelijke behandeling zonder onderhoudsbehandeling.

Tijdens de gebruikelijke beenmergpuncties en ook tijdens een aantal gebruikelijke bloedafnames wordt een beperkte hoeveelheid extra beenmerg en bloed afgenomen via dezelfde naald. U wordt hiervoor dus niet extra

geprikt. Het extra beenmerg en bloed wordt gebruikt voor (wetenschappelijk) onderzoek naar onder andere genetische kenmerken van de leukemie. Ook wordt gekeken naar de mogelijke aanwezigheid van kleine hoeveelheden achtergebleven leukemiecellen, ook wel meting van minimale restziekte genoemd. Daarnaast wordt op drie tijdstippen extra bloed afgenomen dat gebruikt zal worden voor zogenoemd farmacokinetiek-onderzoek (onderzoek naar wat er met het medicijn in het lichaam gebeurt). Dit zal gebeuren op momenten dat sowieso ook ander bloed wordt afgenomen, u hoeft dus niet extra geprikt te worden.

De hartfilmpjes die tijdens de behandeling worden herhaald zijn speciaal voor dit onderzoek.

Ook de speekselafname aan het begin van het onderzoek is speciaal voor dit onderzoek, evenals het invullen van de vragenlijsten voor het vaststellen van uw kwaliteit van leven.

4. 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:

- het onderzoeksmiddel (ivosidenib, enasidenib of placebo) inneemt volgens de uitleg;
- U krijgt voor dit onderzoek het onderzoeksmiddel mee naar huis. Het is voor het onderzoek van belang dat u de eventuele niet geslikte medicatie en de (lege) potjes mee terug brengt bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis;
- niet tegelijkertijd ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet;
- afspraken voor bezoeken nakomt;
- de deelnemerskaart van het onderzoek bij u draagt. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. Er staat ook op wie in geval van nood moet worden gewaarschuwd. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeker:

- voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen 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

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

De behandeling kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u of uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. De zwangerschap wordt dan extra gecontroleerd. Voor de extra controles zal apart toestemming worden gevraagd.

5. Mogelijke bijwerkingen en andere ongemakken

De onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven. Meer informatie over de bijwerkingen van ivosidenib en enasidenib vindt u in bijlage 3. De chemotherapie is hetzelfde als bij een standaardbehandeling van AML of MDS-EB. Uw arts kan u meer vertellen over de bijwerkingen hiervan.

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 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 arts.

Metingen

Bloed- en beenmergafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Alles bij elkaar nemen we specifiek voor dit onderzoek 100 ml extra bloed en 100 ml extra beenmerg bij u af. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

6. Mogelijke voor- en nadelen

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

Mogelijk voordeel is dat de toevoeging van de onderzoeksmiddelen ivosidenib of enasidenib aan standaard chemotherapie leidt tot een betere bestrijding van de leukemie. Dit zou kunnen leiden tot een grotere genezingskans en langere overleving als u voor behandeling met ivosidenib of enasidenib heeft geloot, maar zeker is dat niet. Dat zal dit onderzoek moeten uitwijzen. Het is ook mogelijk dat toevoeging van ivosidenib of enasidenib vergelijkbaar of zelfs minder werkzaam is dan alleen chemotherapie met een placebo.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen/complicaties van ivosidenib of enasidenib;
- extra onderzoeken.
-

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 2, 3 en 4 beschreven.

7. 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, dat wil zeggen met chemotherapie maar dan buiten onderzoeksverband.

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 de onderzoeker. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd.

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

8. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- u de onderzoeksbehandeling gehad heeft en als de daarop volgende controlevisites afgelopen zijn;
- u zelf kiest om te stoppen;
- u zwanger wordt;
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen;
- uw ziekte niet reageert op de eerste twee inductiekuren of als de ziekte terugkeert nadat de leukemiecellen aanvankelijk waren verdwenen. Op dat moment eindigt de behandeling volgens dit protocol en zal uw behandelend arts met u overleggen over verdere behandelmogelijkheden;
- de stichting HOVON, de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

In het kader van dit onderzoek zult u tot 10 jaar na het starten van de behandeling onder controle blijven. Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

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).

De medicatie die u gebruikt heeft bij het onderzoek, is niet beschikbaar na afloop van het onderzoek aangezien er op dit moment geen bewijs is dat langer gebruik van deze middelen een gunstig effect heeft.

9. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal (bloed, beenmerg 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. Het is ook nodig om het onderzochte middel op de markt te kunnen brengen voor patiënten met uw ziekte.

Uw medische gegevens zullen tot 10 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Om uw privacy te beschermen krijgen uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen bij de onderzoeker in uw ziekenhuis. Alleen de onderzoeker en medewerkers van het ziekenhuis die de onderzoeker helpen bij de

uitvoering van het onderzoek, weten welke code u heeft. De gegevens en lichaamsmateriaal die naar de opdrachtgever en andere betrokken partijen (zoals verder in dit hoofdstuk benoemd) 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 onderzoek worden uw gegevens nog 15 jaar bewaard in het ziekenhuis. Bij de opdrachtgever worden de gecodeerde gegevens maximaal 25 jaar bewaard.

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

Voor het aanvullende wetenschappelijk onderzoek met uw lichaamsmateriaal naar kenmerken van leukemie, restziekte en farmacokinetiek-onderzoek dat bij dit onderzoek hoort, worden uw beenmerg, bloed en speeksel verstuurd naar het Amsterdam UMC (locatie VUMC) en het Erasmus MC te Rotterdam.

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 van de verdere ontwikkeling van het medicijn en de behandelmethode.

Daarvoor zal lichaamsmateriaal 25 jaar worden bewaard in Amsterdam UMC (locatie VUMC) en het Erasmus MC te Rotterdam. 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 een toevalsbevinding aan u wordt gemeld, kan dit wel gevolgen hebben voor verzekeringen en medische keuringen waar u dit mogelijk dient 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.

Doorgifte naar landen buiten de Europese Unie (EU)

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens ook worden doorgestuurd naar landen buiten de EU. Naast het HOVON Data Center zullen namelijk ook de firma Celgene en Agios de gegevens van dit onderzoek verwerken voor het maken van veiligheidsrapportages, voor het op de markt brengen van het onderzoeksmiddel en voor verder onderzoek en ontwikkeling. Daarnaast is het wenselijk om gegevens internationaal te kunnen delen met andere onderzoeksgroepen. Daarmee kan meer duidelijkheid over de waarde van een behandeling ontstaan. Voor een dergelijke samenwerking is het soms nodig uw lichaamsmateriaal en/of gegevens met deze onderzoekspartners uit te wisselen.

In landen buiten de EU zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. Uw gegevens worden uitsluitend gecodeerd doorgegeven en de firma's of andere onderzoekspartner wordt contractueel gehouden aan het beschermen van de gegevens.

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 en 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 150 AML.

10. 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.

11. Informeren huisarts en/of behandelend specialist en/of apotheker

Wij sturen uw huisarts en/of behandelend specialist altijd 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.

12. Geen vergoeding voor meedoen

De onderzoeksmedicatie, 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 standaard 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 de reguliere behandeling worden bij uw zorgverzekering gedeclareerd, zoals dat anders ook zou gebeuren. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek.

13. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met de onderzoeker/het onderzoeksteam.

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.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtencommissie van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in bijlage 1: Contactgegevens.

14. Ondertekening toestemmingsformulier

Wij adviseren u om tenminste een dag te nemen om over uw deelname na te denken en daarna te laten weten of u mee wilt doen. Als uw behandelend arts het medisch noodzakelijk vindt om eerder met de behandeling te beginnen, dan zal hij/zij bij u aangeven dat een kortere bedenktijd noodzakelijk is. 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.

Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

15. Bijlagen bij deze informatie

1. Contactgegevens
2. Behandelingschema
3. Bijwerkingen onderzoeksmedicatie
4. Informatie over de verzekering
5. Toestemmingsverklaring
6. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
7. Uitgebreide risicoinformatie voor enasidenib en ivosidenib

Contactgegevens**Meer informatie**

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij uw behandelend arts of de onderzoeker in uw ziekenhuis:

Dr. W.J.F.M. van der Velden

Telefoonnummer: 024 – 36 18823

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen:

Prof. dr. C.M.L. van Herpen,
medisch oncoloog

Telefoonnummer: 024 – 36 14794

Functionaris voor de gegevensbescherming

De functionaris voor de gegevensbescherming in uw ziekenhuis is te bereiken via e-mail:

gegevensbescherming@radboudumc.nl.

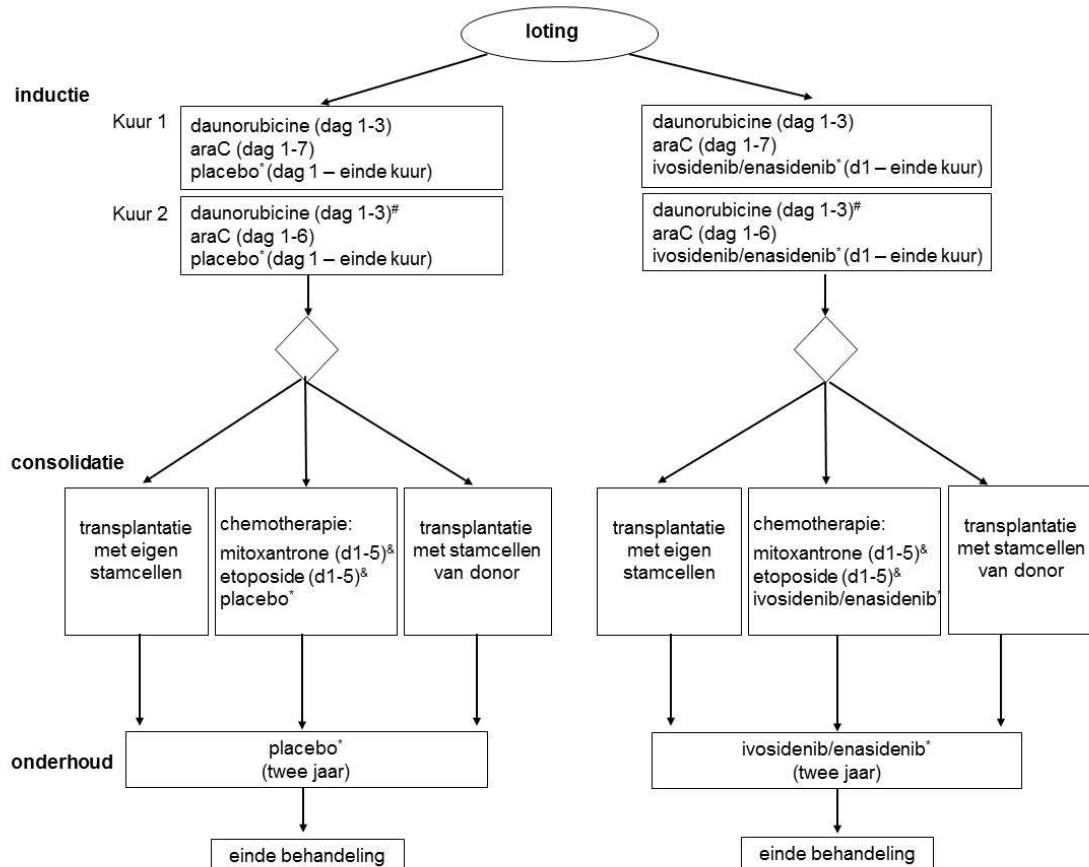
Klachten

Een klacht kunt u indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Radboudumc, telefoonnummer 024 – 36 19105.

Stichting HOVON

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

Voor vragen aan stichting HOVON over uw rechten bij verwerking van de persoonsgegevens kunt u contact opnemen met HOVON Data Centrum telefoonnummer 010 – 7041560.

Behandelschema

* patiënten met een *IDH1* mutatie krijgen placebo of ivosidenib; patiënten met een *IDH2* mutatie krijgen placebo of enasidenib

patiënten van 61 jaar of ouder zullen tijdens kuur 2 geen daunorubicine krijgen vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen

& patiënten van 61 jaar of ouder zullen tijdens consolidatie chemotherapie mitoxantrone en etoposide alleen krijgen op dag 1-3 vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen

Bijwerkingen

Bijwerkingen van ivosidenib

In onderzoeken waarin ivosidenib als enige behandeling werd gegeven aan personen met bloedkanker, waaronder AML, traden de volgende verschijnselen op bij meer dan 10% van de patiënten: koorts, kortademigheid, hoesten, verlaagd gehalte aan kalium in het bloed, gewrichtspijn, duizeligheid, neusbloeding, verlaagd aantal bloedplaatjes, rugpijn, huiduitslag, verlaagde bloeddruk, slaapproblemen, pijn op de borst, vocht bij de longen, jeuk en blaren in de mond.

De volgende verschijnselen traden op in een onderzoek waarin ivosidenib werd gegeven in combinatie met standaard chemotherapie bij patiënten met nieuw vastgestelde bloedkanker bij meer dan 10% van de patiënten: verlaagd aantal witte bloedcellen, rillingen, verhoogde bloeddruk, spier- en/of botpijn, afwijkende leverwaarden, verhoogd bloedsuikergehalte, verlaagd eiwitgehalte (albumine) in het bloed, verlaagd gehalte aan natrium in het bloed, verlaagd fosfaatgehalte in het bloed, ontsteking van de dikke darm, afwijkende smaak, verlaagd zuurstofgehalte in het bloed, verstopte neus, mond- en keelpijn, zwelling van de buik, haaruitval, verwardheid, roodheid van de huid, allergische huidreactie, verlaagd gehalte aan calcium in het bloed, puntvormige afwijkingen op de huid, ademhalingsproblemen.

In ditzelfde onderzoek traden de volgende ernstige verschijnselen op bij meer dan 5% van de patiënten: bloedpropjes in de long, koorts en verhoogd risico op infecties.

Naast deze vaak voorkomende verschijnselen, zijn er specifieke verschijnselen die geassocieerd kunnen zijn met het gebruik van ivosidenib, waaronder:

- Differentiatiesyndroom, zich uitend door één of meerdere van de volgende verschijnselen: vocht vasthouden in armen, benen en/of longen, verhoging van het aantal witte bloedcellen, koorts, kortademigheid, verlaging van de bloeddruk, gewichtstoename;
- Tumorlyssyndroom door een snelle afbraak van leukemiecellen, zich uitend in bijvoorbeeld zwakte, verlaagde bloeddruk, spierkramp en/of schade aan de nieren;
- Verhoogde leverenzymen in het bloed.

Het was in de eerdergenoemde onderzoeken bij deze verschijnselen niet altijd duidelijk of ze door de ziekte of door ivosidenib veroorzaakt werden.

Bijwerkingen van enasidenib

In onderzoeken waarin enasidenib als enige behandeling werd gegeven aan personen met bloedkanker, waaronder AML, traden de volgende verschijnselen op bij meer dan 20% van de patiënten: vermoeidheid, kortademigheid, verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en/of bloedplaatjes, hoesten, koorts, vocht vasthouden in de armen of benen, obstipatie, verlaagd gehalte aan kalium en magnesium in het bloed, longontsteking en hoofdpijn.

De volgende verschijnselen traden op in een onderzoek waarin enasidenib werd gegeven in combinatie met standaard chemotherapie bij patiënten met nieuw vastgestelde bloedkanker bij meer dan 20% van de patiënten: koorts, verlaagd aantal bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes en/of witte bloedcellen), vocht

vasthouden in de armen of benen, verlaagd gehalte aan bepaalde zouten (zoals kalium, calcium) of eiwitten in het bloed, huiduitslag, ontsteking van het mondslijmvlies, obstipatie, hoofdpijn en hoest.

Naast deze vaak voorkomende verschijnselen, zijn er een aantal specifieke verschijnselen die geassocieerd kunnen zijn met het gebruik van enasidenib, waaronder:

- Differentiatiesyndroom (zie de beschrijving bij ivosidenib);
- Verhoging van het aantal witte bloedcellen;
- Tumorlyssyndroom (zie de beschrijving bij ivosidenib);
- Klachten van het maag-/darmstelsel, zoals diarree, misselijkheid, braken en verminderde eetlust;
- Verhoogd bilirubine in het bloed.

Het was in de eerdergenoemde onderzoeken bij deze verschijnselen niet altijd duidelijk of ze door de ziekte of door enasidenib veroorzaakt werden.

Voor meer uitgebreide informatie over de bijwerkingen van enasidenib en ivosidenib verwijzen wij u naar afzonderlijke risico informatie, die u bij deze informatiebrief ontvangt.

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. 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:	HDI Global SE, Nederland
Adres:	Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM
Telefoonnummer:	010 - 40.36.100
E-mail:	info@nl.hdi.global
Onderzoek:	HOVON 150 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.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Behandeling met ivosidenib of enasidenib in combinatie met chemotherapie voor patiënten met eerder onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom met een IDH1 of IDH2 mutatie.

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 en/of specialist(en) die mij behandelt, dat ik meedoe aan dit onderzoek.

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 4 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, beenmerg en lichaamsmateriaal op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan, waaronder onderzoek naar de genetische kenmerken van de leukemie.

Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren in het ziekenhuis en maximaal 25 jaar bij de opdrachtgever.

Ik geef toestemming voor het delen van mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal met de buitenlandse partijen die vermeld staan in de informatiebrief.

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 vragen beantwoorden (* *Doorhalen wat niet van toepassing is*):

- Ik geef **wel/geen*** toestemming om lichaamsmateriaal gedurende 25 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend 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: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Risico informatie ivosidenib

Welke bijwerkingen of risico's kan ik verwachten van mijn deelname aan het onderzoek?

Welk geneesmiddel u ook neemt, er is er altijd een risico op bijwerkingen. Ivosidenib (AG-120) is een klinisch studiegeneesmiddel waarvan de bijwerkingen niet volledig bekend zijn. De bijwerkingen kunnen variëren van zeer licht tot zeer ernstig. Tijdens dit onderzoek wordt u zorgvuldig gecontroleerd op bijwerkingen en kan uw zorgteam u medicijnen geven om de bijwerkingen te verlichten. Op basis van de bijwerkingen die u mogelijk heeft, kan de studiearts de dosering van het studiegeneesmiddel tijdelijk verlagen of uitstellen. Veel bijwerkingen verdwijnen kort nadat u stopt met het nemen van een experimenteel geneesmiddel. In sommige gevallen zijn de bijwerkingen ernstig, houden ze lang aan of gaan ze niet meer weg. U moet met de studiearts praten over alle bijwerkingen die u heeft zolang u aan de studie deelneemt. Aarzel niet om alles te melden waarover u zich ongerust maakt, ook als u niet denkt dat het verband houdt met het nemen van het studiegeneesmiddel. Als u vragen heeft, neem dan contact op met de studiearts.

Het is zeer belangrijk dat u de studiearts of het onderzoekspersoneel vertelt over andere geneesmiddelen die u mogelijk neemt, waaronder geneesmiddelen op doktersrecept en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitamines, dieetsupplementen en/of drugs, omdat andere geneesmiddelen de hoeveelheid ivosidenib in uw lichaam kunnen verminderen en ivosidenib de hoeveelheid andere geneesmiddelen in uw lichaam kan wijzigen.

Als u studiemedicatie samen met voedsel inneemt, moet u vetrijke maaltijden vermijden. De studiearts zal u uitleggen wat als een vetrijke maaltijd wordt beschouwd. Bespreek het gebruik van alcohol met de studiearts alvorens ivosidenib te nemen. Vermijd ook grapefruit en grapefruitproducten terwijl u de studiebehandeling neemt. Mogelijk krijgt u een dagboek, waarin u details over het nemen van uw medicatie thuis kunt noteren. Het is belangrijk dat u het dagboek invult en het bij elke afspraak meebrengt. De studiemedicatie kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Ivosidenib werd gegeven aan ongeveer 148 gezonde vrijwilligers en er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld waarvan werd bepaald dat ze verband houden met ivosidenib. Ivosidenib werd ook bestudeerd bij ongeveer 526 patiënten met kankers.

Sommige risico's waarvan bekend is dat ze worden veroorzaakt door het gebruik van ivosidenib bij zowel bloedkankers als solide tumoren

QT-verlenging

- Zeer vaak voorkomend bij bloedkankerpatiënten (kwam voor bij 10% of meer)
- Vaak voorkomend bij patiënten met een solide tumor (kwam voor bij 1% tot 10%)

Ivosidenib kan veranderingen in de elektrische activiteit van het hart veroorzaken, QT-verlenging genoemd. QT-verlenging kan een onregelmatige hartslag veroorzaken die mogelijk levensbedreigend is. Voordat u Ivosidenib begint te nemen en tijdens uw behandeling met Ivosidenib voert de studiearts tests uit om de elektrische activiteit van uw hart te controleren. Andere medicatie die samen met Ivosidenib wordt genomen kan uw risico op QT-verlenging vergroten. Zorg er dus voor dat de arts altijd op de hoogte is van alle medicatie die u neemt. Als u nieuwe pijn op de borst hebt of ongemak, duizeligheid of lichtheid in het hoofd ervaart of als u flauwvalt, vertel dat dan onmiddellijk aan de studiearts.

Risico's waarvan bekend is dat ze worden veroorzaakt door het gebruik van ivosidenib bij patiënten met bloedkankers

IDH-differentiatiesyndroom

- Vaak voorkomend bij bloedkankerpatiënten (kwam voor bij 1% tot 10%)

Het IDH-differentiatiesyndroom werd alleen gemeld bij patiënten met bloedkankers en werd niet waargenomen bij patiënten met andere soorten kankers of bij gezonde vrijwilligers. Het is een aandoening die uw bloedcellen treft en levensbedreigend kan zijn of tot de dood kan leiden als deze niet wordt behandeld.

Het IDH-differentiatiesyndroom doet zich gewoonlijk voor binnen 5 dagen of tot 3 maanden na de eerste dosis ivosidenib. Mogelijk ervaart u een of meer van de volgende symptomen: opgezwollen armen of benen, een abnormaal hoog aantal witte bloedcellen die in het bloed circuleren, onverklaarde koorts, kortademigheid, vochtophoping rond de longen, lage bloeddruk of onverklaarde gewichtstoename.

Tumorlyssyndroom

- Veel voorkomend bij bloedkankerpatiënten (kwam voor bij 1% tot 10%)

Het tumorlyssyndroom (TLS) deed zich voor bij patiënten met bloedkankers die Ivosidenib (AG-120) kregen. Het TLS is het gevolg van de snelle afbraak van kankercellen als reactie op de behandeling. Dit kan leiden tot problemen met veel van de normale lichaamsfuncties en kan zwakte, lage bloeddruk, spierkrampen, nierschade, onregelmatige hartslag en/of andere orgaanschade veroorzaken. Het TLS kan levensbedreigend of dodelijk zijn als het niet wordt behandeld.

Risico's die mogelijk worden veroorzaakt door ivosidenib

Verhoging van leverfunctietests

Sommige patiënten hebben verhogingen van de leverfunctietests ervaren. Abnormale leverfunctietests kunnen betekenen dat uw lever niet naar behoren werkt en kunnen gepaard gaan met vermoeidheid en geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen).

Zeldzame en ernstige risico's die zich hebben voorgedaan bij één of meer patiënten

Syndroom van Guillain-Barré

Twee patiënten, die allebei een gevorderde bloedkanker hadden, ontwikkelden een aandoening die bekend staat als het syndroom van Guillain-Barré terwijl ze ivosidenib kregen. Het syndroom van Guillain-Barré is een aandoening waarbij het immuunstelsel van het lichaam het zenuwstelsel aanvalt. Symptomen van deze aandoening zijn onder andere verschillende mate van zwakte, gevoelloosheid of een tintelend gevoel in de benen. De zwakte en abnormale sensaties kunnen zich verspreiden naar de armen en het bovenlichaam. Deze symptomen kunnen in intensiteit toenemen totdat bepaalde spieren helemaal niet meer kunnen worden gebruikt; in ernstige gevallen kan de patiënt verlamd raken. In ernstige gevallen kan de aandoening levensbedreigend zijn omdat de ademhaling, bloeddruk en/of hartslag van de patiënt verstoord kan worden. Als u een van deze symptomen opmerkt, meld dat dan onmiddellijk aan de studiearts. De studiearts zal het studiegeneesmiddel permanent stopzetten bij een patiënt bij wie het syndroom van Guillain-Barré is vastgesteld.

Lumbosacrale plexopathie

Eén patiënt met een gevorderde bloedkanker die werd behandeld met ivosidenib ontwikkelde een aandoening die bekend staat als lumbosacrale plexopathie. Deze aandoening kan symptomen in uw onderlichaam veroorzaken, waaronder gevoelloosheid, pijn, spierzwakte, verminderde sterkte in de benen en/of problemen met lopen. Als u een van deze symptomen opmerkt, meld dat dan onmiddellijk aan de studiearts. Als deze medische aandoening bij u wordt vastgesteld, beslist de studiearts of er actie moet worden ondernomen betreffende uw behandeling met het studiegeneesmiddel.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Eén patiënt met een gevorderde bloedkanker die werd behandeld met ivosidenib ontwikkelde een zeldzame en ernstige virale infectie van de hersenen, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die hersenschade, geheugenverlies, problemen met het denken, spierzwakte, blindheid en de dood kan veroorzaken. Als u problemen krijgt met denken of lopen, uw armen of benen zwakker worden of er veranderingen in uw zicht of gehoor optreden, breng dan onmiddellijk de studiearts op de hoogte. Dit is een ernstige en levensbedreigende infectie. De studiearts zal het studiegeneesmiddel permanent stopzetten bij een patiënt bij wie PML is vastgesteld.

Reversibel posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom

Eén patiënt met een gevorderde bloedkanker die werd behandeld met ivosidenib ontwikkelde een medische aandoening die bekend staat als het reversibele posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom (PRES), een zeldzame medische aandoening die de hersenen aantast. Als u verwarring, gezichtsverlies, toevallen of een hoge bloeddruk ontwikkelt, breng dan onmiddellijk de studiearts op de hoogte. In ernstige gevallen kunnen de patiënten het bewustzijn verliezen. Deze medische aandoening kan zich voordoen wanneer de bloeddruk van de patiënt zeer hoog is. Als deze medische aandoening bij u wordt vastgesteld, beslist de studiearts of er actie moet worden ondernomen betreffende uw behandeling met het studiegeneesmiddel.

Bijwerkingen die voorkwamen bij klinische studies bij zowel bloedkankerpatiënten als patiënten met een solide tumor

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met ivosidenib voor **zowel bloedkankers als kankers met solide tumoren** in klinische studies
Deden zich voor bij meer dan 10% van de patiënten

- Diarree
- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Laag aantal rode bloedcellen dat vermoeidheid en kortademigheid kan veroorzaken. Bloedtransfusie kan vereist zijn
- Opgezwollen armen/benen
- Koorts
- Verminderde eetlust
- Constipatie
- Braken
- Hoofdpijn
- Lage magnesiumspiegels in het bloed (symptomen zijn onder andere zwakte, spierkrampen en/of onregelmatige hartslag)
- Buikpijn

Bijwerkingen die alleen voorkwamen bij bloedkankerpatiënten

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met ivosidenib voor **bloedkanker** in klinische studies

Deden zich voor bij meer dan 10% van de patiënten

- Koorts met gevaarlijk lage aantallen witte bloedcellen
- Kortademigheid
- Hoest
- Lage kaliumspiegel in het bloed (mogelijke zwakte)
- Gewrichtspijn
- Duizeligheid
- Bloedneus
- Een laag aantal bloedplaatjes, dat bloedingen en kneuzingen kan veroorzaken. De bloeding kan ernstig of levensbedreigend zijn mogelijk is er een bloedtransfusie nodig.
- Rugpijn
- Uitslag
- Lage bloeddruk (symptomen zijn onder andere duizeligheid en flauwvallen)
- Moeilijk slapen
- Pijn op de borst
- Vloeistofophoping rond de longen (symptomen zijn onder andere ademhalingsmoeilijkheden of kortademigheid. Behandeling kan vereist zijn.)
- Jeuk
- Zweren/aften in de mond

Frequent ernstige bijwerkingen (waarvoor mogelijk ziekenhuisopname vereist is) bij patiënten die worden behandeld met ivosidenib voor **bloedkanker** in klinische studies

Deden zich voor bij meer dan 5% van de patiënten

- Koorts met gevaarlijk lage aantallen witte bloedcellen
- De studiebehandeling kan een laag aantal witte bloedcellen veroorzaken die het risico op infectie kunnen vergroten. Dit kan levensbedreigend worden. Symptomen van infectie zijn onder andere koorts, pijn, roodheid en/of ademhalingsmoeilijkheden.
- Een abnormaal hoog aantal witte bloedcellen die in het bloed circuleren
- Een ernstige aandoening die bekend staat als sepsis, die zich voordoet als reactie op een infectie en een wijdverspreide ontsteking veroorzaakt, die leidt tot een slechte bloedtoevoer naar de vitale organen. De symptomen zijn onder andere een versnelde hartslag, koorts, verwarring en snelle ademhaling. Sepsis kan snel leiden tot een levensbedreigende klinische verslechtering.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met ivosidenib voor **gevorderde bloedkankers** in een klinische studie

Deden zich voor bij 10% of meer van de patiënten

- Een abnormaal hoog aantal witte bloedcellen die in het bloed circuleren
- De studiebehandeling kan een verhoogd risico op infectie veroorzaken, zoals longontsteking. Een laag aantal witte bloedcellen kan het risico op infectie vergroten.

Dit kan levensbedreigend worden. Symptomen van infectie zijn onder andere koorts, pijn, roodheid en/of ademhalingsmoeilijkheden.

- Verlies van sterkte
- Hoge urinezuurspiegels in het bloed (mogelijk pijnlijke gewrichten en/of nierfalen)
- Pijn in de armen/benen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met ivosidenib **in combinatie met standaardchemotherapie voor pas vastgestelde bloedkankers** in een klinische studie

Deden zich voor bij 10% of meer van de patiënten

- Aandoening waarbij het aantal witte bloedcellen abnormaal laag is. Dit verhoogt het risico op infectie, wat ernstig of levensbedreigend kan zijn. Symptomen van infectie zijn onder andere koorts, pijn, roodheid en/of ademhalingsmoeilijkheden.
- Koude rillingen
- Hoge bloeddruk
- Spier- en/of botpijn
- Abnormale levertest (mogelijke leverschade en mogelijke gele verkleuring van de huid en/of ogen)
- Hoge bloedsuikerspiegel (mogelijk diabetes)
- Lage spiegels van een bloedewit, albumine genoemd. Dit kan veralgemeende opzwellings veroorzaken.
- Verlaagde natriumspiegels in het bloed die verwarring, toevallen, vermoeidheid en een verlaagd bewustzijnsniveau kunnen veroorzaken.
- Lage fosfaatspiegels in het bloed, die kunnen leiden tot spierzwakte, botpijn, verwarring en spierafbraak.
- Ontsteking van de dikke darm
- Abnormale smaak
- Lage zuurstofspiegel in het bloed (mogelijk lichtheid in het hoofd)
- Verstopte neus
- Mond- en keelpijn
- Opgezwollen buik
- Haaruitval
- Verwarring
- Roodheid van de huid
- Allergische huidreactie
- Lage calciumspiegels in het bloed (mogelijke zwakte en/of krampen)
- Kleine puntjes op de huid
- Ademhalingsmoeilijkheden

Frequent ernstige bijwerkingen (waarvoor mogelijk ziekenhuisopname vereist is) bij patiënten die

worden behandeld met ivosidenib in combinatie met **standaardchemotherapie voor pas vastgestelde bloedkankers** in een klinische studie

- Bloedklonters in de long (mogelijke ademstilstand)
- Koorts
- De studiebehandeling kan een verhoogd risico op infectie veroorzaken, zoals een urineweginfectie. Symptomen van infectie zijn onder andere koorts, pijn, roodheid en/of ademhalingsmoeilijkheden. Infecties kunnen levensbedreigend worden

Risico informatie enasidenib AG-221

Het onderzoeksgeneesmiddel enasidenib wordt onderzocht bij proefpersonen (patiënten) met vergevorderde hematologische maligniteiten met IDH2-mutatie (bijv. terugkerende of niet op eerdere behandeling reagerende acute myeloïde leukemie). Per 1 juli 2018 hebben ongeveer 653 proefpersonen enasidenib gekregen in klinische onderzoeken.

Er is altijd een risico verbonden aan het gebruik van een geneesmiddel, maar u wordt nauwlettend gecontroleerd op mogelijke problemen en we moedigen u aan alles waar u last van heeft te melden aan uw onderzoeksarts of verpleegkundige. Er kunnen risico's of bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn of momenteel niet voorspeld kunnen worden, inclusief overlijden. Als u vragen heeft, neem dan contact op met de onderzoeksarts.

Risico's van enasidenib

Hieronder volgt een lijst met bijwerkingen die waarschijnlijk veroorzaakt kunnen worden door het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeksarts kan het dosisregime van enasidenib wijzigen of u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te verminderen. Dit is geen volledige lijst met alle bijwerkingen die kunnen optreden. Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen, wend u tot de onderzoeksarts.

Differentiatiesyndroom (zeer vaak, komt voor bij minstens 1 op de 10 personen):

Het differentiatiesyndroom werd alleen gemeld bij proefpersonen met bloedkankers en werd niet waargenomen bij proefpersonen met andere soorten kankers of bij gezonde vrijwilligers. Het differentiatiesyndroom is een aandoening waarbij uw bloedcellen worden aangetast die levensbedreigend kan zijn of tot de dood kan leiden als het niet onmiddellijk wordt behandeld. Het differentiatiesyndroom treedt meestal tussen 10 dagen en 5 maanden na het starten met AG-221 op. U kunt last krijgen van: koorts (pyrexie), hoesten, kortademigheid (dyspneu) of moeite met ademen, waarvoor extra zuurstof moet worden toegediend (acute ademnood), een ophoping van vocht in de longen (longinfiltraat), rond de longen (pleuravocht) en het hart (pericardiale effusie), opgezwollen armen en benen (perifeer oedeem) dat snelle gewichtstoename, zwelling rond de nek, de lies of onder de armen (lymfadenopathie) kan veroorzaken, slechte werking van de organen die toxines uit uw lichaam verwijderen (dysfunctie van lever- en nieren) of botpijn.

Als u een van deze symptomen of het differentiatiesyndroom krijgt, kan uw arts u oraal of via een bloedvat (intraveneus) medicatie toedienen die corticosteroïden worden genoemd, en kan hij u laten opnemen in het ziekenhuis voor controle.

Leukocytose die niet wordt veroorzaakt door infecties (niet infectieuze leukocytose) (zeer vaak, komt voor bij minstens 1 op de 10 personen)

Leukocytose werd gemeld bij proefpersonen met bloedkankers en werd niet waargenomen bij proefpersonen met andere soorten kankers of bij gezonde vrijwilligers. Leukocytose is een hoger dan normale hoeveelheid witte bloedcellen (cellen die infecties bestrijden) in het bloed en komt normaal gezien voor bij infecties. Met deze studiemedicatie komt leukocytose soms voor zonder een infectie. Uw arts kan u extra medicatie geven om leukocytose te behandelen.

Diarree, misselijkheid, braken, verminderde eetlust en smaakveranderingen (zeer vaak, komen voor bij minstens 1 op de 10 personen):

Diarree, misselijkheid, braken, verminderde eetlust en smaakveranderingen (dysgeusie) werden meestal gemeld aan het begin van de behandeling. Vertel uw arts of verpleegkundigen over uw ongemakken en blijf veel heldere vloeistoffen drinken.

Verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (zeer vaak, komt voor bij minstens 1 op de 10 personen)

Het onderzoeksgeneesmiddel vertraagt de afbraak van bilirubine (een oranjegeel pigment dat wordt gevormd door de lever) in het bloed, wat hogere bilirubine bloedniveaus veroorzaakt dan normaal (verhoogd bloedbilirubine) en soms leidt tot gele verkleuring van de huid (geelzucht). Deze aandoening komt niet door leverschade en vergt meestal geen bijkomende behandeling.

Tumorlysisyndroom (vaak, komt voor bij minstens 1 op de 100 personen):

Het tumorlysisyndroom werd gemeld bij proefpersonen met bloedkanker die behandeld werden met enasidenib en veroorzaakt chemische afwijkingen in uw bloed, zoals een hoger niveau van kalium en fosfor dan normaal of een lager niveau van calcium met toename van urinezuurgehalten (hyperurikemie). Het tumorlysisyndroom kan optreden na het differentiatiesyndroom. Het tumorlysisyndroom kan de nierfunctie aantasten en wordt behandeld met extra vloeistoffen (hydratatie) of andere medicatie.

Veel voorkomende bijwerkingen

Veelvoorkomende bijwerkingen gemeld door proefpersonen die deelnemen aan de klinische onderzoeken staan hieronder vermeld. Deze bijwerkingen kunnen al dan niet worden veroorzaakt door de behandeling met enasidenib.

Behandeling met enasidenib alleen:

Veelvoorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij op zijn minst 20% van de proefpersonen die uitsluitend AG-221 hebben gebruikt in onderzoeken naar bloedkanker (AG221-C-001 en AG-221-AML-004) zijn: zich zwak voelen (vermoeidheid); kortademigheid (dyspneu), daling van het aantal rode bloedcellen of hemoglobine in het bloed waardoor u zich zwak of vermoeid kunt voelen (anemie) en verminderd aantal bloedplaatjes (cellen die bloedingen helpen voorkomen) (trombocytopenie); hoesten; koorts met of zonder een verminderd aantal witte bloedcellen in het bloed die infecties helpen te bestrijden (febriële neutropenie, pyrexie); verhoogd aantal witte bloedcellen in het bloed (leucocytose); opgezwollen ledematen (perifeer oedeem); constipatie; verlaagde waarden van kalium en magnesium in het bloed (hypokaliëmie en hypomagnesemie); longontsteking (pneumonie); en hoofdpijn.

Ongeveer 10% van de proefpersonen meldden een zwakte of gevoelloosheid in de benen en soms de armen, perifere neuropathie genoemd (perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere neuropathie).

Behandeling met enasidenib in combinatie met chemotherapie:

Veelvoorkomende bijwerkingen die werden gemeld door proefpersonen die enasidenib hebben genomen in combinatie met chemotherapie (daunorubicine of idarubicine en cytarabine) in onderzoeken naar bloedkanker (AG120-221-C-001) zijn de volgende: koorts met of zonder laag

aantal witte bloedcellen in het bloed die infecties te bestrijden (febriele neutropenie, pyrexie); daling in het aantal bloedcellen, zoals bloedplaatjes, dat zijn cellen die helpen bloedingen te voorkomen (trombocytopenie), witte bloedcellen die infecties bestrijden (verlaagd aantal witte bloedcellen) of rode bloedcellen en hemoglobine in het bloed waardoor u zich zwak of vermoeid kunt voelen (anemie); opgezwollen ledematen (perifeer oedeem); verlaagd kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie); huiduitslag (maculo-papulaire uitslag); ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis), constipatie, hoofdpijn, hoesten buikpijn en verhoogde leverenzym-ALT in het bloed (alanineaminotransferase verhoogd).

Risico's bij een zwangerschap (voortplantingsrisico's)

De risico's van enasidenib voor een ongeborn kind (foetus) of zuigeling zijn op dit moment niet bekend. Op basis van de bevindingen bij proefdieren, kan enasidenib invloed hebben op de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen. Het is niet bekend of enasidenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Enasidenib mag niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Als u een vrouw bent

Als u zwanger bent, van plan bent om zwanger te worden, of als u borstvoeding geeft, kunt u niet aan dit onderzoek meedoen. Als u zwanger kunt worden, zal de onderzoeksarts met u de opties bespreken voor, maar ook het juiste en consistente gebruik van, effectieve anticonceptiemethoden om zwangerschap met succes te voorkomen tijdens dit onderzoek. De door u gekozen vorm van anticonceptie moet effectief zijn tegen de tijd dat u uw eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel krijgt. Bijvoorbeeld, de pil moet ten minste 28 dagen vóór uw eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel worden gestart.

Als u zwanger kunt worden, zult u tijdens het onderzoek herhaalde zwangerschapstesten ondergaan.

Als u zwanger kunt worden, moet u zich volledig onthouden van heteroseksueel contact, of als u seks hebt waaruit zwangerschap kan voortkomen, moet u één van de goedgekeurde opties voor anticonceptie gebruiken tijdens het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel, zonder onderbreking en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Goedgekeurde opties voor anticonceptie zijn:

- Een van de volgende zeer effectieve methodes: hormonale anticonceptie (bijvoorbeeld anticonceptiepillen, intravaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik, injectie, implantaat); spiraaltje (IUD); tubaligatie (het afbinden van uw eileiders); of een partner die een vasectomie heeft ondergaan.

Als u op enig moment tijdens het onderzoek uw anticonceptiemethode verandert, of als u een probleem ervaart met uw huidige anticonceptiemethode, of uw vermogen om zwanger te worden verandert, moet u de onderzoeksarts inlichten en een gesprek hebben met de onderzoeksarts of onderzoeksverpleegkundige over een alternatieve anticonceptiemethode.

Als u vermoedt dat u zwanger bent geworden tijdens het onderzoek of binnen 4 maanden (of langere periode indien van toepassing voor het onderzoeksgeneesmiddel) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, moet u dat de onderzoeksarts onmiddellijk melden. Uw onderzoeksarts moet vervolgens vragen dat u stopt met het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel en zal u willen controleren tijdens de zwangerschap en u vragen stellen over de zwangerschap. De onderzoeksarts zal u en uw zwangerschap opvolgen tot het einde ervan.

Als u een man bent (ook als u een vasectomie hebt ondergaan)

Als u een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd hebt, moet u vermijden vader te worden van een kind terwijl u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt en gedurende 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. U moet akkoord gaan met volledige onthouding van heteroseksueel contact of een condoom gebruiken tijdens seksueel contact met een vrouw in de vruchtbare leeftijd terwijl u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt en binnen 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Als uw partner zwanger wordt terwijl u met het onderzoeksgeneesmiddel wordt behandeld of binnen 4 maanden nadat u de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel hebt ingenomen, moet u de onderzoeksarts daarvan onmiddellijk op de hoogte brengen.

De onderzoeksarts zal vragen of het resultaat van medische controles tijdens en na de zwangerschap van uw partner kan worden gedeeld met hem/haar en de opdrachtgever om het inzicht in de veiligheid van het geneesmiddel te verhogen. Uw partner is niet verplicht om informatie te geven over haar zwangerschap, tenzij zij dit wil.

U mag nooit zaadcellen of sperma doneren tijdens uw deelname aan dit onderzoek en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Alle proefpersonen: U mag uw onderzoeksgeneesmiddelen nooit met anderen delen. U mag nooit bloed doneren tijdens uw deelname aan dit onderzoek en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.