

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Inductie en consolidatie behandeling met Pomalidomide gecombineerd met Carfilzomib en dexamethason, gevolgd door onderhoudsbehandeling met Pomalidomide of Pomalidomide en dexamethason voor patiënten met Multipel Myeloom in progressie na een eerstelijns behandeling met Lenalidomide en Bortezomib.

Officiële titel: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Multiple Myeloma in progression after prior 1st line treatment with Lenalidomide and Bortezomib.

Inleiding

Geachte heer, mevrouw,

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

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek, omdat u de ziekte multipel myeloom (ziekte van Kahler) heeft en uw ziekte helaas is teruggekeerd of verslechterd (in progressie) na uw vorige behandeling volgens het HOVON 95 onderzoek. Het onderzoek zal in een aantal ziekenhuizen in Nederland, België en verschillende andere Europese landen worden uitgevoerd. In totaal zullen 222 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?

Nu uw ziekte is teruggekeerd zijn er verschillende behandelingen mogelijk. Een standaard behandeling is er niet. Bij het merendeel van de patiënten leiden deze behandelingen tot het terugdringen van de ziekte. Helaas is het zo dat, ook na een zeer goede reactie op de behandeling, de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Daarom wordt voortdurend geprobeerd door middel van nieuwe medicijnen een beter resultaat van de behandeling te verkrijgen.

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van Pomalidomide in combinatie met Carfilzomib en een lage dosis Dexamethason te onderzoeken en te zien of uw ziekte verbetert met deze behandeling. Verder wordt onderzocht of een onderhoudsbehandeling met Pomalidomide meer effectief is met of zonder de toevoeging van Dexamethason.

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

In dit onderzoek wordt de combinatie van Pomalidomide, Carfilzomib en Dexamethason onderzocht. Pomalidomide wordt als capsule ingenomen. Het is een geneesmiddel dat de werking van het immuunsysteem kan veranderen of reguleren.

Carfilzomib wordt toegediend via een infuus. Het remt de werking van een eiwit dat myeloomcellen aanzet tot celdeling.

Dexamethason wordt als tablet ingenomen. Het is een geregistreerd geneesmiddel dat al wordt gebruikt bij de behandeling van multiple myeloom.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Iedereen, die deelneemt aan dit onderzoek, wordt behandeld met Pomalidomide, Carfilzomib en Dexamethason. De behandeling die u krijgt is verder afhankelijk van de behandeling die u eerder heeft gekregen in het HOVON 95 onderzoek. In bijlage 3 is de behandeling in een schema weergegeven. Hieronder wordt de behandeling toegelicht.

Inductie chemotherapie

De behandeling begint met 4 kuren inductie chemotherapie. Eén kuur bestaat uit 28 dagen. Op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 zal de Carfilzomib in het ziekenhuis worden toegediend via een infuus. U hoeft hiervoor niet te worden opgenomen.

Daarnaast slikt u op dag 1 tot met 21 dagelijks Pomalidomide en op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 Dexamethason.

In voorgaande studies met Carfilzomib is bij een aantal patiënten het tumorlysis-syndroom (TLS) opgetreden. Dit kan optreden als uw kwaadaardige cellen te snel afsterven. Om te voorkomen dat u hier last van krijgt is het belangrijk dat u veel vocht binnen krijgt, dit kan door goed te drinken of eventueel door het krijgen van vocht via een infuus. In sommige gevallen zal de arts preventief medicatie geven.

Hoge dosis Melfalan (HDM) behandeling en autologe stamceltransplantatie

Als u in het HOVON 95 onderzoek *niet* behandeld bent met Hoge Dosis Melfalan (HDM) en autologe stamceltransplantatie, dan kan deze behandeling in dit onderzoek alsnog gegeven worden. Als u deze behandeling al *wel* gehad heeft, dan wordt deze nu overgeslagen.

HDM en autologe stamceltransplantatie is inmiddels een veel toegepaste behandeling voor patiënten met Multipel Myeloom. Uw arts kan u uitleggen wat deze behandeling inhoudt.

Consolidatie behandeling

De consolidatie behandeling bestaat opnieuw uit 4 kuren met een combinatie van Carfilzomib, Pomalidomide en Dexamethason. Deze kuren beginnen óf direct na de 4 inductiekuren óf, als u HDM en autologe stamceltransplantatie krijgt, na de stamceltransplantatie.

Onderhoudsbehandeling

Door loting wordt bepaald of u vervolgens een onderhoudsbehandeling krijgt met Pomalidomide en Dexamethason of met alleen Pomalidomide. Uw arts heeft geen invloed op de loting.

Uw onderhoudskuren beginnen aansluitend aan de voorgaande kuren. Een kuur bestaat uit 28 dagen. U slikt op dag 1 tot met 21 dagelijks Pomalidomide en als u daarvoor heeft geloot, op dag 1, 8, 15 en 22 Dexamethason

Deze behandeling wordt zo lang mogelijk voortgezet, tot aan eventueel terugkeren van de ziekte.

Kwaliteit van leven studie

We willen graag weten wat de invloed is van de behandeling op de levenskwaliteit. Hiervoor vragen wij u ongeveer zeven keer een vragenlijst in te vullen in de loop van twee jaar. De vragenlijst bestaat uit een aantal vragen, waarmee de kwaliteit van leven zoals u die ervaart wordt gemeten. Het invullen van de lijst duurt gemiddeld 15 minuten.

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.

U krijgt Dexamethason en Pomalidomide 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 kuur moet u op zes dagen naar het ziekenhuis komen voor het toedienen van Carfilzomib. Op dag 3 en 10 van de eerste kuur moet u naar het ziekenhuis komen voor extra bloedafname. Dat is 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 bloed en beenmerg beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek naar genetische oorzaken van de ziekte. Dit gebeurt alleen aan het begin van het onderzoek en op het moment dat de ziekte eventueel weer terug keert, en uitsluitend als u hiervoor toestemming geeft. De afname gebeurt tijdens een regulier bloed-of beenmergonderzoek. U hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden.

Ook de vragenlijsten voor het kwaliteit van leven onderzoek zijn extra.

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?

Informatie over algemene bijwerkingen van *chemotherapie* kunt u vinden in de folder over

chemotherapie van KWF Kankerbestrijding. In bijlage 4 staan de belangrijkste bijwerkingen van Pomalidomide en Carfilzomib.

Niet alle bekende bijwerkingen staan hier vermeld. Het is ook 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.

Schade voor het (ongeboren) kind

Omdat Pomalidomide schadelijk kan zijn 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. Ook zal bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd regelmatig een zwangerschapstest worden afgenomen.

Deze maatregelen zijn in een Pomalidomide Risico Management Plan vastgelegd voor alle patiënten die met Pomalidomide worden behandeld, ongeacht of deze middelen in studieverband worden voorgeschreven. Ze zullen door uw arts met u besproken worden. Als u of uw partner tijdens deelname aan dit onderzoek zwanger wordt, moet u dat onmiddellijk aan de arts doorgeven.

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 onderzoeksmedicatie. Ook moet u voor de onderzoeksbehandeling wat vaker naar het ziekenhuis komen, zoals beschreven bij punt 5, en wordt u gevraagd vragenlijsten in te vullen voor het kwaliteit van leven onderzoek.

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 zult u tot acht jaar na het starten van de behandeling onder controle blijven

Het kan ook zijn dat uw arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen. Ook de stichting HOVON kan besluiten om het onderzoek te stoppen, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling.

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

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

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

Het onderzoek 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, 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'.

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, medewerkers van of namens de stichting HOVON 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 acht jaar na start van uw behandeling worden verzameld.

Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard. Als u in

een academisch ziekenhuis behandeld wordt, worden uw gegevens met betrekking tot het onderzoek gedurende 20 jaar bewaard.

Voor dit onderzoek willen wij ook uw gegevens gebruiken, die in het verleden zijn verzameld voor het HOVON95 onderzoek.

Lichaamsmateriaal

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden verstuurd naar een centraal laboratorium in het Erasmus MC in Rotterdam. 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. Dit materiaal kan dan in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor ander onderzoek dat ons meer kan leren over uw ziekte.

Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van overgebleven lichaamsmaterialen, zal uw overgebleven lichaamsmateriaal na afloop van het HOVON 114 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.

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

Als u een huisarts en/of behandelend specialist heeft, informeert uw arts hen schriftelijk dat u meedoet aan het onderzoek. Het kan ook zijn dat uw apotheek wordt geïnformeerd. Dit is voor uw eigen veiligheid. U geeft hiervoor toestemming op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

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

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten.

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

De toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene Brochure.

17. Wilt u verder nog iets weten?

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

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

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is.

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. Behandel- en onderzoeksschema
4. Informatie over bijwerkingen
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens**Meer informatie**

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

Mw. dr. A.J. Croockewit

Telefoonnummer: 024 – 3614762

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen:

Mw. dr. C.M.L. van Herpen,
afdeling Medische Oncologie

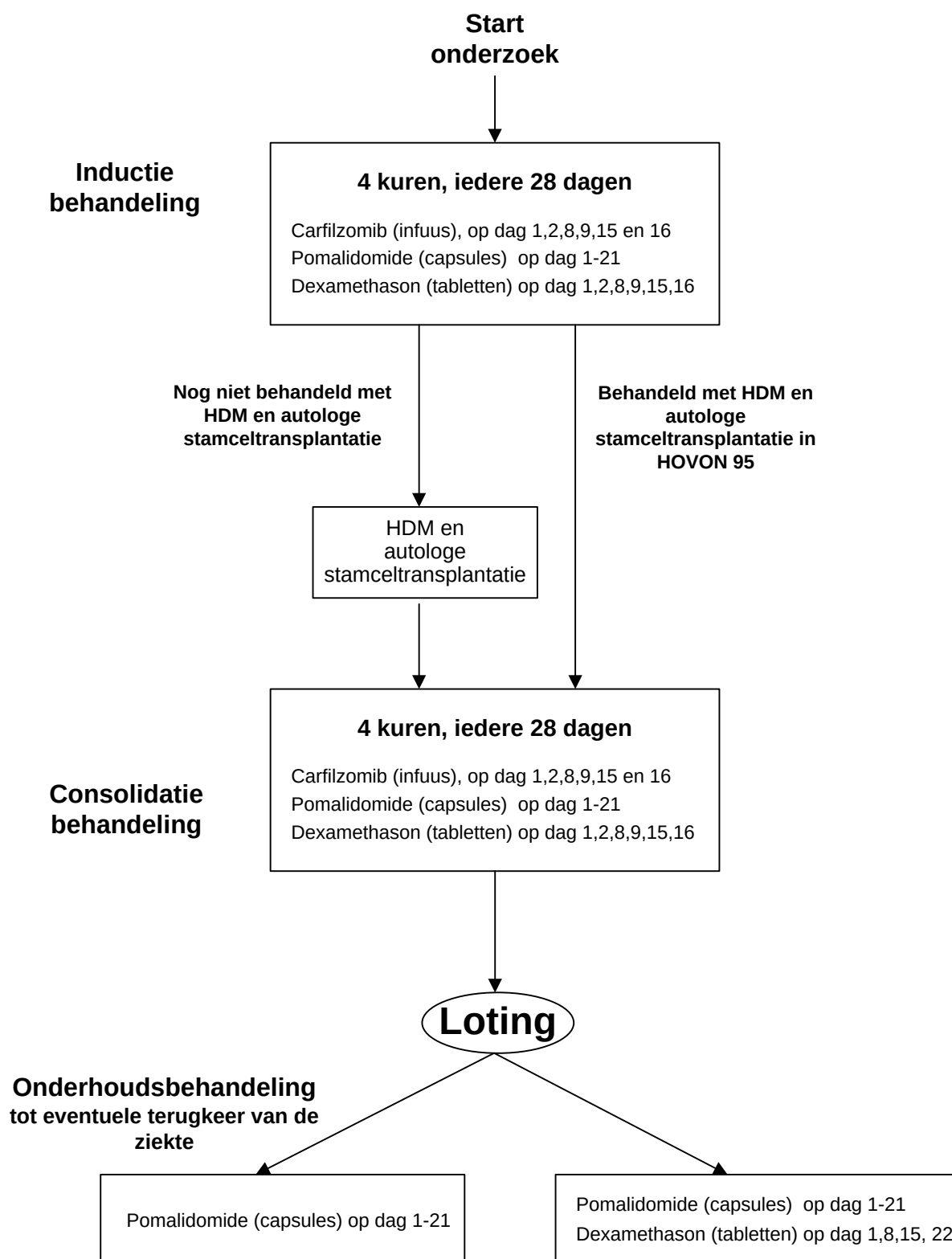
Telefoonnummer: 024 – 3614794

Klachten

Een klacht kunt u indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Radboudumc. De klachtencommissie is te bereiken op telefoonnummer 024 – 3619105.

Stichting HOVON

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

Behandelschema

Schema met onderzoeken

Een bezoek aan het ziekenhuis met de daarbij behorende handelingen die bij u worden verricht zijn aangeduid met X.

Alle X zijn extra onderzoeken voor het onderzoek.

	Bij start	Na inductie kuur 2 en 4	Na HDM Autologe transplantatie	Na consolidatie kuur 2 en 4	Na iedere 2e onderhouds kuur	Tijdens follow up
Afnemen toestemmingsverklaring	<u>X</u>					
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X
Bloed afname ¹	X	X	X	X	X	X
Beenmerg onderzoek ¹	X	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
Thorax foto	X ³					
Skelet foto of CT scan	X ³	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴
Hartfilmpje	X					
Hartonderzoek (ejectiefractie)	X ³					
Kwaliteit van leven onderzoek ⁵	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
Zwangerschapstest en uitleg ⁶	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>

- 1) Tijdens regulier bloed en beenmergonderzoek wordt, als u daarvoor toestemming geeft, extra bloed of beenmerg afgenomen voor wetenschappelijk laboratorium onderzoek naar genetische oorzaken van de ziekte. Dit gebeurt bij start van het onderzoek en op het moment dat de ziekte eventueel terug keert.
- 2) Alleen op het moment dat de ziekte uit het bloed verdwenen is of juist als deze terug keert (maximaal 2 keer)
- 3) Op indicatie.
- 4) De skeletfoto of CT scan hoeft niet altijd herhaald te worden. Dit hangt af van waar uw ziekte zich bij diagnose in uw lichaam bevindt.
- 5) Kwaliteit van leven vragenlijsten dienen te worden ingevuld voor start van de behandeling, na 4 inductiekuren, na 4 consolidatiekuren en ieder half jaar tijdens de onderhoudsbehandeling.
- 6) Zwangerschapstesten worden afgenomen zoals beschreven in het Risico Management Programma

Informatie over bijwerkingen

Risico van Pomalidomide

Pomalidomide is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij mensen met bloedkanker en kanker in andere organen van het lichaam, evenals bij mensen met andere ziekten. Zoals bij elke andere experimentele behandeling kunnen er bijwerkingen of risico's ontstaan die verband houden met Pomalidomide, 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 Pomalidomide. Deze lijst is mogelijk niet compleet maar u kunt met vragen terecht bij uw arts.

U mag uw medicatie nooit met een ander delen. Aan het einde van de behandeling moet u alle ongebruikte medicatie teruggeven aan het onderzoeksteam.

Hieronder volgt een lijst met de ernstigste of vaakst voorkomende bijwerkingen die volgens Celgene verband houden met pomalidomide. Het is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die zich kunnen voordoen. Voor meer informatie over risico's en bijwerkingen kunt u terecht bij de onderzoeksarts. Mogelijk zal de onderzoeksarts u medicijnen geven tegen de bijwerkingen. Sommige bijwerkingen verdwijnen snel nadat u bent gestopt met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel. Er zijn ook gevallen waarin bijwerkingen ernstig zijn en lang aanhouden, nooit meer weggaan of tot de dood leiden. Alle deelnemers aan het onderzoek worden nauwlettend gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Als u zich anders voelt dan normaal of als zich veranderingen voordoen in uw gezondheid, dan moet u dit aan uw onderzoeksarts melden.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>10%): een daling van het aantal cellen die uw bloed helpen te stollen (trombocytopenie), veranderingen in stoelgang (obstipatie, diarree), hoesten, een daling van het aantal cellen die zuurstof transporteren in uw lichaam (anemie), verminderde eetlust, koorts (pyrexie), een laag aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie), spierkramp (spierspasmen), misselijkheid, botpijn, longontsteking (pneumonie, bronchopneumonie), kortademigheid (dyspneu), zwelling van onder meer armen en benen (perifeer oedeem), vermoeidheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 - 10%): infectie (bronchitis, infectie van bovenste luchtwegen, luchtweginfectie, neutropenische sepsis), duizeligheid (vertigo), braken, huiduitslag, abnormaal beven (tremor), gevoelsveranderingen waaronder verminderde tastzin, branderig gevoel of tintelend gevoel (perifere neuropathie), zere keel (nasofaryngitis), slecht functionerende nier (nierinsufficiëntie), verward (verwarde toestand), abnormale bloeduitslagen (hyperkaliëmie hyponatriëmie), abnormale leverenzymwaarden, verhoogde alanine-aminotransferase), minder alert (verminderd bewustzijn), bloedstolsels in benen of longen (longembolie, diepe veneuze trombose), moeite met plassen (urineretentie), jeuk (pruritus), abnormaal laag aantal rode en witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes (pancytopenie), laag aantal witte bloedlichaampjes met koorts (febriele neutropenie).

Zelden voorkomende bijwerkingen (0.1 - 1%): Abnormale bloeduitslagen (hyperbilirubinemie).

Andere belangrijke bijwerkingen

Bijwerkingen die niet voldoen aan de criteria voor opname in de hierboven vermelde lijst met bijwerkingen, maar die wel als belangrijk genoeg worden beschouwd om u ervan op de hoogte te brengen.

- Nieuwe kankers: secundaire maligniteiten zijn kankers die optreden in patiënten na een eerdere diagnose van een eerste kanker.
- Ontsteking van uw longen.
- Tumor lysis syndroom (TLS): snelle afsterving van tumorcellen waarbij de inhoud van de afstervende tumorcellen een verstoring veroorzaken in de chemiebalans van het lichaam wat kan leiden tot nier beschadiging.
- Levertoxiciteit: lever beschadiging en/of abnormale leverenzymwaarden, dit kan geelzucht veroorzaken (gele huid).
- Allergische reactie: waaronder huiduitslag, roodheid en zwelling en ademhalingsmoeilijkheden (welke ernstig of levensbedreigend kunnen zijn).
- Hartfalen: hart problemen die kunnen leiden tot kortademigheid en/of zwelling van de enkel.

Als u vragen hebt of als u iets niet begrijpt over de bijwerkingen, vraag het dan aan uw onderzoeksarts.

BIJKOMENDE BELANGRIJKE VOORZORGSMATREGELEN

Behalve de proefpersoon mogen vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken, de capsules van pomalidomide of het poeder dat erin zit, niet aanraken of vasthouden.

We weten niet of pomalidomide een effect heeft op uw latere vruchtbaarheid; bespreek uw toekomstige mogelijke gezinsplanning met uw arts.

Breng uw onderzoeksarts op de hoogte van al uw huidige en vroegere ziektes en allergieën evenals eventuele medicatie die u inneemt, met inbegrip van vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitamines, kruidenpreparaten, homeopathische of holistische geneesmiddelen of behandelingen daarmee. Dit is belangrijk, omdat een mogelijke wisselwerking met sommige geneesmiddelen, vitamines en andere middelen tot ernstige bijwerkingen kan leiden en/of omdat een dergelijke wisselwerking mogelijk nog niet bekend is.

ZWANGERSCHAP

Bij experimenteel onderzoek met dieren bleek pomalidomide tot geboortefwijkingen te leiden. Pomalidomide lijkt zeer sterk op thalidomide. Van thalidomide is bekend dat het ernstige, levensbedreigende geboortefwijkingen veroorzaakt bij de mens. Daarom wordt pomalidomide beschouwd als een middel dat bij de mens geboortefwijkingen kan veroorzaken. Als pomalidomide tijdens de zwangerschap wordt ingenomen, kan het bij de ongeboren baby leiden tot geboortefwijkingen of overlijden. Vrouwen mogen niet zwanger worden wanneer ze pomalidomide innemen.

Voordat u dit toestemmingsformulier ondertekent, is er belangrijke informatie die u moet weten over voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen bij een risico op zwangerschap tijdens deze studie: een vrouw die zwanger zou kunnen worden moet twee doeltreffende voorbehoedsmiddelen (bijvoorbeeld de pil, condoom) gebruiken vanaf 28 dagen voordat de onderzoeksbehandeling start, tijdens de volledige duur van de onderzoeksbehandeling, als de dosis wordt onderbroken en tot 28 dagen na het einde van de onderzoeksbehandeling met pomalidomide. Alle mannelijke

proefpersonen mogen ofwel geen geslachtsgemeenschap hebben of moeten een condoom gebruiken als ze wel geslachtsgemeenschap hebben met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger zou kunnen worden tijdens de behandeling met pomalidomide, als de dosis wordt onderbroken en tot 28 dagen na het einde van de behandeling met pomalidomide, ook als ze succesvol een vasectomy hebben ondergaan. Voordat u uw toestemming geeft voor deelname aan dit onderzoek, bespreekt uw onderzoeksarts met u alle noodzakelijke zwangerschapsvoorzorgsmaatregelen in het informatieblad van pomalidomide dat u hebt gekregen en waarmee u akkoord moet gaan.

Bepaalde geneesmiddelen zoals hiv-proteaseremmers, griseofulvine, modafinil, penicillines, rifampicine, rifabutine, fenytoïne, carbamazepine of bepaalde kruidensupplementen zoals sint-janskruid kunnen tijdens en tot één maand na stopzetting van deze gelijktijdige behandelingen de doeltreffendheid van hormonale voorbehoedsmiddelen verminderen. Vraag uw onderzoeksarts voor meer informatie over voorbehoedsmiddelen.

Risico van Carfilzomib

De onderstaande informatie over de bijwerkingen is gebaseerd op gegevens van ongeveer 790 patiënten die Carfilzomib gebruikt hebben tijdens deelname aan klinische studies.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 van de 10 patiënten):

Vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, hoest (met slijm), kortademigheid, misselijkheid, braken, diarree, verstopping, daling van het aantal rode bloedlichaampjes wat kan leiden tot vermoeidheid, daling van het aantal bloedplaatjes waardoor de kans op bloedingen of blauwe plekken toeneemt, daling van het aantal witte bloedlichaampjes waardoor het vermogen om infecties te bestrijden kan afnemen, infectie van de bovenste luchtwegen, longontsteking of andere infecties van de onderste luchtwegen, loopneus of verstopte neus, verminderde eetlust, zwelling van de handen, voeten of enkels, rugpijn, pijn in armen, benen, handen of voeten, spier spasmen, duizeligheid, slapeloosheid, wijzigingen in de elektrolyten in het bloed zoals een lage natrium-, kalium-, magnesium- of fosfaatspiegel, verhoogde bloedsuikerwaarde en/of creatiniewaarde, gewrichtspijn, buikpijn, zwakte of verlies van kracht, spierkramp, verhoogde bloeddruk, tintelingen, branderig of verminderd gevoel in handen en/of voeten, infusiereacties.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op 100, maar bij minder dan 1 op 10 patiënten):

Daling van het aantal witte bloedlichaampjes waarbij koorts kan optreden, lage bloeddruk, pijn waaronder bot en gewrichtspijn, tandpijn en keelpijn, pijn op de borst en spierpijn, angst, rillingen, gevoel van warmte, wazig zien, staar, nierproblemen waaronder verminderde aanmaak van urine, verhoogde creatiniewaarde in het bloed en nierfalen waarvoor dialyse nodig is, wijzigingen in de chemische stoffen en elektrolyten in het bloed zoals verhoogde of verlaagde calciumspiegel, verhoogde kalium-, urinezuur-, bilirubine- of c-reactief proteïnespiegel, verlaagde natrium-, magnesium-, eiwit- of fosfaatspiegel, huiduitslag, jeuk, roodheid van de huid, verhoogde transpiratie, pijn, zwelling of irritatie op de infusieplaats, spierzwakte of gebrek aan energie of kracht, buikpijn of opgezwollen buik, indigestie (maag- en darmklachten), leverproblemen waaronder een verhoogde waarde van de leverenzymen in het bloed, verlaagde bloeddruk, longontsteking of andere infecties van de onderste luchtwegen, bloedstolsels in de longen, vocht in de longen, pulmonale hypertensie, bronchitis, infectie van de urinewegen, ontsteking van de neus en keel, bloedneus, uitdroging (dehydratatie), congestief hartfalen en hartproblemen zoals versneld,

sterk of onregelmatig hartritme, bloedinfecties, virale infecties, griepachtige verschijnselen, verandering in stem en heesheid, piepende ademhaling, bloedstolsels in de benen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op 1000, maar bij minder dan 1 op 100 patiënten):

Allergische reacties waaronder huiduitslag over het hele lichaam, netelroos en ademhalingsmoeilijkheden, verslechtering van de leverfunctie tot en met leverfalen wat zich uit in jeukende of gele huid, zeer donkere urine en zeer bleke ontlasting, hartaanval en verminderde bloedtoevoer naar het hart, abnormale hoeveelheid vloeistof tussen het hart en het vlies rond het hart; zwelling en irritatie van het vlies rond het hart, perforatie van de maag, dunne darm of dikke darm, bloeding in de maag en darm, bloeding in de longen, multi-orgaanfalen, beroerte, bloeding in de hersenen, extreem hoge bloeddruk, pijn, roodheid of zwelling op de infusieplaats; tumorlyssyndroom (TLS) wat veroorzaakt wordt door het snel afsterven van tumorcellen tijdens de behandeling, waardoor ze hun inhoud in de bloedstroom storten. In ernstigere gevallen kan TLS leiden tot het stilvallen van de nierfunctie, zodat nierdialyse vereist is.

Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op 1000 patiënten):

Trombotische Microangiopathie (waaronder trombotische trombocytopenische purpura / hemolytisch-uremisch syndroom (TTP / HUS)) wat veroorzaakt wordt door het ontstaan van kleine bloedstolsels in de bloedvaatjes waardoor organen minder goed kunnen gaan functioneren en verschijnselen kunnen optreden zoals bloedingen, blauwe plekken, zwakheid, verwarring, koorts, misselijkheid, braken en diarree, en acuut nierfalen;

Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES) wat leidt tot zwelling van de hersenen en invloed heeft op het functioneren van de hersenen, waardoor plotseling ernstige hoofdpijn kan ontstaan, verwardheid, verlies of verminderd bewustzijn en veranderingen in het gezichtsvermogen. Indien snel onderkent en behandelt, kan PRES worden teruggedraaid.

De volgende bijwerkingen zijn gezien bij mensen die met carfilzomib behandeld zijn. Het is onbekend of ze werden veroorzaakt door carfilzomib:

- Vermoeidheid, infectie en blauwe plekken of bloedingen die symptomen kunnen zijn van de bloed aandoening myelodysplastisch syndroom / acute myeloïde leukemie (MDS / AML).
- Pijn en gevoeligheid in de buik die erger wordt met beweging of aanraking, opgeblazen gevoel, misselijkheid en braken, diarree en of verstopping kunnen symptomen zijn van buikvliesontsteking.

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-Gerling Industrie Versicherung AG, Directie voor Nederland
Adres:	Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM
Telefoonnummer:	010 - 40.36.100
E-mail:	info@hdi-gerling.nl
Onderzoek:	HOVON 114 MM
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:

Inductie en consolidatie behandeling met Pomalidomide gecombineerd met Carfilzomib en dexamethason, gevolgd door onderhoudsbehandeling met Pomalidomide of Pomalidomide en dexamethason voor patiënten met Multipel Myeloom in progressie na een eerstelijns behandeling met Lenalidomide en Bortezomib.

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) en medewerkers van de stichting HOVON.

Ik heb het Informatieblad voor de preventie van een zwangerschap ontvangen en de onderzoeksarts heeft mij die informatie uitgelegd. Ik begrijp en ga ermee akkoord dat ik de voorzorgsmaatregelen met betrekking tot een zwangerschap moet naleven, zoals vermeld in het informatieblad voor de patiënt.

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 gebruik van de onderzoeksgegevens die in het verleden zijn verzameld voor het HOVON 95 onderzoek.

Ik geef toestemming voor deelname aan het kwaliteit van leven onderzoek

Ik geef **wel/geen*** toestemming voor het afnemen van extra beenmerg/bloed voor wetenschappelijk laboratorium onderzoek naar genetische oorzaken van de ziekte.

Ik geef **wel/geen*** toestemming om lichaamsmateriaal gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren om te gebruiken voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Ik ben bereid om mee te doen aan het 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: __ / __ / __

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