

# Informatiebrief voor de Patiënt en Toestemmingsverklaring

CPKC412D2201

*Een enkelarmige, fase II, open-label studie om te bepalen wat de werkzaamheid is van tweemaal daags 100 mg orale dosering Midostaurin in patiënten met agressieve systemische mastocytose of mestcel leukemie al dan niet in combinatie met een geassocieerde klonale hematologische aandoening*

*Officiële titel: A single arm, phase II, open-label study to determine the efficacy of 100mg twice daily oral dosing of Midostaurin administered to patients with Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an Associated Hematological Clonal Non-Mast Cell Lineage Disease*

Geachte mevrouw, meneer,

Aan u is gevraagd of u mee wilt werken aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek met een nieuw geneesmiddel midostaurin (PKC412) voor de behandeling van agressieve systemische mastocytose (ASM) of Mest Cel Leukemie (MCL) .

Voordat u besluit of u aan het onderzoek wilt deelnemen is het belangrijk dat u weet waarom dit onderzoek wordt gedaan en wat deelname inhoudt. U moet weten wat eventuele risico's en mogelijke voordelen zijn van deelname zodat u goed geïnformeerd bent voordat u een beslissing neemt. Dit noemen we 'informed consent'. In deze patiënteninformatie brief leest u wat het onderzoek inhoudt. Leest u daarom de onderstaande informatie zorgvuldig door en aarzelt u niet om vragen te stellen als iets u niet helemaal duidelijk is. U kunt deze vragen stellen aan uw behandelend arts of aan een speciaal voor dit onderzoek aangestelde onafhankelijke arts. Hun namen staan vermeld aan het einde van deze informatie.

Uw beslissing deel te nemen aan dit onderzoek is vrijwillig. Indien u besluit niet deel te nemen aan dit onderzoek dan zal dit geen enkele invloed op uw medische behandeling hebben.

## **Wat is het doel van het onderzoek?**

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om vast te stellen of midostaurin een werkzaam en veilig geneesmiddel is voor mensen die lijden aan agressieve systemische mastocytose (ASM) of mestcel leukemie (MCL). U lijdt aan een van beide ziekten: beide ziekten kenmerken zich door een overproductie van mestcellen in het lichaam. Mestcellen zijn een soort witte bloedcellen.

ASM en MCL zijn gevorderde stadia van de ziekte mastocytose. Symptomen van deze ziekte worden veroorzaakt doordat mestcellen zich in de organen nestelen of doordat mestcellen stoffen in het bloed achterlaten welke symptomen veroorzaken. Veel voorkomende symptomen zijn vermoeidheid, gewichtsverlies, diarree, vochtophoping (vaak rond de buik), huiduitslag, jeuk, opgezette organen zoals lever of milt, botbreuken, bloedarmoede (tekort aan rode bloedcellen) en trombopenie (een tekort aan bloedplaatjes; bloedplaatjes zijn belangrijk voor de stolling).

Tot op heden zijn er beperkte behandelmogelijkheden voor ASM en MCL. Bestaande behandelingen zoals interferon-alpha, imatinib, steroïden en cladribine laten over het algemeen wel verbeteringen zien, maar de ziekte zal niet compleet verdwijnen.

## **Welk product, geneesmiddel, medisch hulpmiddel of behandeling wordt onderzocht?**

In dit onderzoek wordt onderzocht of het geneesmiddel midostaurin een veilig en werkzaam geneesmiddel is en mogelijk voordeel biedt voor behandeling van uw ziekte. Dit onderzoek wordt gesponsord door het farmaceutisch bedrijf Novartis Pharma B.V. Midostaurin is nog niet geregistreerd in Nederland door de overheid wat betekent dat het in Nederland niet vrij mag worden voorgeschreven. Voor het verkrijgen van de registratie is onderzoek bij patiënten noodzakelijk. Midostaurin is nu uitsluitend in onderzoeksverband beschikbaar.

Indien u besluit aan dit onderzoek deel te nemen zult u midostaurin (PKC412) gelatine capsules krijgen. U wordt gevraagd 2 maal daags 4 capsules te slikken. Een kuur duurt 28 dagen. U kunt met de behandeling doorgaan totdat uw ziekte verergert of totdat uw arts beslist dat behandeling niet langer in uw voordeel is. Mocht dit onderzoek wereldwijd gestopt worden terwijl u nog baat heeft bij de behandeling dan zal de sponsor van dit onderzoek u medicatie blijven verstrekken.

## **Waarom ben ik gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek?**

Uw behandelend arts is op basis van de in het onderzoeksprotocol gestelde eisen tot de conclusie gekomen dat u wellicht deel zou kunnen nemen aan dit onderzoek. U voldoet onder andere wat betreft leeftijd, medische voorgeschiedenis en huidige conditie aan de groep patiënten waar dit onderzoek zich op richt. Pas na de screenings fase kan definitief beoordeeld worden of u geschikt bent voor deelname. Hier leest u meer over onder het kopje 'De screenings fase'.

Aan het onderzoek zullen in totaal ongeveer 60 patiënten deelnemen in 9-10 verschillende landen in Europa, Noord-Amerika en Australië. In Nederland zullen naar schatting 3 patiënten aan het onderzoek deelnemen.

Eerder werden in onderzoeksverband al 500 patiënten met midostaurin behandeld, 16 van hen leden aan ASM of MCL.

## **Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

De deelnemende patiënten zullen twee maal daags midostaurin innemen. U kunt met de behandeling doorgaan zolang u midostaurin goed verdraagt of totdat uw ziekte verergert. U zult regelmatig naar het ziekenhuis moeten komen zodat u goed gecontroleerd wordt door uw behandelend arts.

Het onderzoek bestaat uit verschillende fases. Een screenings fase, behandel fase, afsluitende fase en follow-up fase. Wat elke fase inhoudt wordt hieronder beschreven. De testen die zullen worden uitgevoerd tijdens de verschillende fasen staan ook vermeld in een schema in de bijlage.

### **De screenings fase:**

Wanneer u beslist om deel te nemen aan dit medisch wetenschappelijk onderzoek wordt u gevraagd of er nog onduidelijkheden zijn na het lezen van deze informatiebrief. Vervolgens wordt aan u gevraagd om het toestemmingsformulier te lezen en te tekenen voordat begonnen kan worden met een aantal testen (screenings tests) om te kijken of u in aanmerking komt voor het onderzoek. De uitslagen van deze screenings tests helpen uw arts te beslissen of u geschikt bent voor deelname aan dit onderzoek. Er bestaat een mogelijkheid dat u na deze screeningsfase niet verder kunt deelnemen aan het onderzoek.

Tijdens de screeningsfase zal uw medische ziektegeschiedenis, huidige medicatiegebruik en medicatiegebruik in het verleden in kaart gebracht worden. U zult gevraagd worden in hoeverre u in staat bent uw dagelijkse activiteiten uit te voeren. U zult een compleet lichamelijk onderzoek ondergaan en uw vitale functies (temperatuur, hartslag, bloeddruk, lengte en gewicht) zullen worden gemeten. Een hartfilmpje (ECG) zal gemaakt worden; een ECG meet de elektrische activiteit van uw hart. En er zal een echo of MUGA scan van het hart gemaakt worden. Een MUGA scan is een onderzoek waarbij door middel van ultrasone golven de hartspier en hartkleppen in beeld gebracht worden. Dit onderzoek geeft uw arts waardevolle informatie over uw hartactiviteit.

Röntgenologisch onderzoek zal uitgevoerd worden om de conditie van uw lever en milt te beoordelen. Hiertoe zal een röntgenfoto van de borst en een CT-scan of MRI van de buik en het kleine bekken gemaakt worden. Röntgenfoto's, CT-scans en MRI's maken plaatjes van de binnenkant van uw lichaam.

Een botscan en een botdichtheidsmeting (DEXA scan) zullen gemaakt worden om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen en te beoordelen wat de werking is van de behandeling met midostaurin. (Indien u in de 3 maanden voorafgaand aan de start van deze studie al een botscan en een botdichtheidsmeting (DEXA scan) heeft ondergaan zal het niet nodig zijn deze te herhalen).

Een bloedmonster (ongeveer 15 ml) en urinemonster zullen worden afgenomen voor routine laboratorium onderzoek. Daarnaast zullen in uw bloed uw schildklierfuncties en stolling onderzocht worden. Tevens zal in uw bloed het tryptase-gehalte bepaald worden. Gedurende de behandeling zal dit regelmatig herhaald worden, de hoogte van tryptase is een graadmeter voor de werkzaamheid van de behandeling.

Een beenmerg biopt (afname van beenmerg door middel van botboring) en beenmerg aspiraats (afname van beenmerg door middel van punctie) worden afgenomen om te bepalen of bij u een KIT mutatie aanwezig is. Een KIT mutatie is een afwijking in het kernmateriaal van de afwijkende mestcellen. Door deze afwijking ontstaat een foute KIT-receptor op het oppervlak van de mestcellen, dat groei van deze cellen stimuleert. Gedurende de behandeling zal vervolgens geëvalueerd worden of behandeling met midostaurin de functie van deze foute KIT-receptor blokkeert.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zullen een zwangerschapstest moeten ondergaan. Dit is gebruikelijk in dit soort onderzoeken. U mag gedurende het onderzoek niet zwanger raken omdat het mogelijke effect van midostaurin op het ongeboren kind onbekend is. Meer informatie hierover vindt u verderop in deze patiënteninformatie brief onder het kopje 'Het onderzoek en zwangerschap'.

### **De behandelingsfase:**

Tijdens de eerste 3 dagen van de eerste kuur zult u in het ziekenhuis worden opgenomen om zorgvuldig te controleren hoe u op de behandeling reageert, wat eventuele bijwerkingen zijn en om bloed afnamen te doen waarin de concentratie van de studiemedicatie gemeten wordt. Afhankelijk van hoe lang u aan de studie zal deelnemen, zal in totaal ongeveer 69 ml bloed afgenomen worden.

Vervolgens bezoekt u uw arts in de eerste maand van uw behandeling (kuur 1) wekelijks. In de tweede maand van uw behandeling (kuur 2) bezoekt u uw arts twee wekelijks en vanaf de derde maand bezoekt u uw arts eens per maand. Na 10 maanden behandeling bezoekt u uw arts eens per 3 maanden. In het bijgevoegde schema (pagina 12) kunt u zien welke onderzoeken er per bezoek verricht worden.

Tijdens de behandelingsfase zullen regelmatig de volgende onderzoeken worden verricht: Lichamelijk onderzoek, beoordeling in hoeverre u in staat bent uw dagelijkse activiteiten uit te voeren, invullen van 2 vragenlijsten welke uw kwaliteit van leven meten, vitale functies, gewicht, ECG, röntgenfoto van de borst, echo hart of MUGA scan, CT-scan of MRI van de buik en kleine bekken, botscan botdichtheidsmeting (DEXA scan), bloed- en urine afnamen voor routine onderzoek, bloedafname voor bepaling van tryptase, schildklierfuncties en stolling, bloed- en urine afnamen voor bepaling van de concentratie studie medicatie, en beenmergafname om de werkzaamheid van de behandeling te meten.

Bloedafnamen voor bepaling van de concentratie studie medicatie zullen op de volgende tijdstippen plaatsvinden: Kuur 1, dag 1 (totaal 7 afnamen), 3, 8, 15, 22 en 28. Kuur 2 dag 15 en 28. Volgende kuren dag 28. In totaal zal 3 ml per keer afgenomen worden. In totaal zal een dergelijke bloedafname 25 keer plaatsvinden. Voor de bloedafnamen in kuur 1 dag 1 kan eventueel een infuusnaaldje ingebracht worden om het aantal keren prikken te verminderen.

### **De afsluitende fase:**

Wanneer u stopt met de behandeling zal uw arts u vragen om 28 dagen na de laatste inname van uw studiemedicatie voor een controleafspraak op de polikliniek te komen. Tijdens dit bezoek zullen de volgende onderzoeken worden verricht: Lichamelijk onderzoek, gewicht, vitale functies, beoordeling in hoeverre u in staat bent uw dagelijkse activiteiten uit te voeren, ECG, röntgenfoto van de borst, CT-scan of MRI van de buik en kleine bekken, Een botscan en een botdichtheidsmeting (DEXA scan), bloed- en urine afnamen voor routine onderzoek, bloedafname voor bepaling van tryptase, schildklierfuncties en stolling, bloed- en urine afnamen voor bepaling van de concentratie studie medicatie, beenmergafname om de werkzaamheid van de behandeling te meten en invullen van 2 vragenlijsten welke uw kwaliteit van leven meten.

### **De follow up fase:**

Nadat u klaar bent met het innemen van de studiemedicatie zal u maandelijks gebeld worden door uw onderzoeksarts of een van haar medewerkers om inzicht op het ontwikkelen van uw ziekte te krijgen. Deze informatie is erg belangrijk voor dit onderzoek en is verplicht door de sponsor van dit onderzoek (Novartis Pharma BV) totdat de laatste patiënt (patiënt nr 500) 12 kuren behandeling gehad heeft, vanaf dan zult eens per 3 maanden gebeld worden.

### **Wat wordt er van mij verwacht?**

Bij deelname dient u, in het belang van het onderzoek, alle instructies van uw behandelend arts nauwkeurig op te volgen. Wij vragen u om de verpakkingen van de onderzoeksmedicatie telkens te bewaren en samen met de ongebruikte medicatie bij de volgende controlevisite mee terug te nemen.

Geef eventuele wijzigingen in uw medicijngebruik altijd door aan uw behandelend arts. Houd uw arts ook op de hoogte van wijzigingen in uw gezondheidstoestand. Vanzelfsprekend verwachten wij dat u op alle controlevisites komt.

Draagt u altijd het SOS kaartje bij u dat u van uw behandelend arts heeft gekregen. Hierop staat wie in geval van een nood gewaarschuwd moet worden en dat u deelneemt aan dit onderzoek.

### **Hoe neem ik mijn onderzoeksmedicatie in/hoe dien ik mijn onderzoeksmedicatie toe?**

U wordt gevraagd 2 maal daags 4 capsules studiemedicatie in te nemen.

1 capsule bevat 25 mg, u gebruikt dus  $4 \times 25\text{mg} = 100 \text{ mg}$  per inname.

U neemt uw studiemedicatie **2 maal daags** in, in totaal gebruikt u dus  $2 \times 100 = 200 \text{ mg}$  per dag.

Een kuur duurt 28 dagen.

Neemt u uw studiemedicatie in met een groot glas water, ná de maaltijd. Zorgt u ervoor dat u goed rechtop zit bij inname. De capsules moeten in zijn geheel doorgeslikt worden, er mag niet op de capsules gekauwd worden. Zorgt u ervoor dat er ongeveer 12 uur tussen de innamen zit. Volgt u de instructies van uw arts over inname van uw studiemedicatie op. Sla geen innamen over en neem uw studiemedicatie iedere dag rond hetzelfde tijdstip in.

U blijft uw studiemedicatie innemen totdat uw ziekte zich verergert, totdat u beslist niet langer deel te willen nemen aan het onderzoek of totdat uw arts beslist dat deelname aan het onderzoek niet langer in uw voordeel is.

Het is belangrijk dat u uw arts volledig informeert over uw medicatiegebruik inclusief het gebruik van medicatie die vrij verkrijgbaar is bij de drogist en vitaminepreparaten. Indien u uw arts onvolledig informeert kan dit gevaar opleveren voor uw gezondheid.

U wordt verzocht om uw onderzoeksmedicatie op iedere visite mee te nemen en 's ochtends géén onderzoeksmedicatie in te nemen op de dag van uw visite aan het ziekenhuis. Op deze dagen mag u de medicatie pas innemen nadat bloed- en urine monsters zijn afgenomen. Aan u zal tijdig een nieuwe hoeveelheid onderzoeksmedicatie worden gegeven die voldoende is om de tijd tot de volgende visite te overbruggen.

### **Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling die ik zou ontvangen?**

De volgende handelingen maken deel uit van de reguliere behandeling bij ASM en MCL:

- In kaart brengen medische ziektegeschiedenis en lichamelijk onderzoek
- Bloed- en urine onderzoek
- Beenmergonderzoek om de uitgebreidheid van uw ziekte vast te stellen en respons op de behandeling te bepalen.
- Moleculair onderzoek (immunofenotypering) Bij immunofenotypering wordt met een speciale kleurtechniek onderzocht of er in het bloed en beenmerg afwijkende mestcellen te vinden zijn.
- Bloedonderzoek om tryptase te meten (tryptase is een afscheidingsproduct van mestcellen)
- ECG
- Echo van het hart
- Röntgenfoto van de borst

De volgende onderzoeken worden extra gedaan in het kader van dit onderzoek:

- 6 maandelijks beenmergonderzoek om vast te stellen of u een mutatie in het KIT gen heeft en om te evalueren of midostaurin de werking van het gemuteerde KIT gen remt. Een gedeelte van het afgenomen beenmerg wordt opgeslagen voor mogelijk biomarker onderzoek in de toekomst wanneer nieuwe diagnostische methoden beschikbaar zijn. Biomarkers zijn 'merkstoffen' en kunnen worden gebruikt voor het opsporen van kwaadaardige ziekten..
- CT of MRI scan en indien nodig een echo van de buik en kleine bekken voorafgaand en gedurende de behandeling om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen en respons op de behandeling met midostaurin. Een CT scan gaat gepaard met extra straling. In het uiterste geval zult u tijdens de CT scan van de buik en het kleine bekken 15 mSV aan straling ontvangen. Ter vergelijking: gemiddeld is de jaarlijkse straling in Nederland 2 mSV.
- MUGA scan voorafgaand en gedurende de behandeling om uw hartactiviteit te meten. Het maken van een MUGA scan gaat gepaard met extra straling. Per MUGA scan zult u ongeveer 8 mSV aan straling ontvangen.
- Botscans en botdichtheidmetingen voorafgaand en gedurende de behandeling om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen en respons op de behandeling met midostaurin te meten.

### Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Tot op heden zijn er beperkte behandelmogelijkheden voor ASM en MCL. Bestaande behandelingen zoals interferon-alpha, steroïden en cladribine laten over het algemeen gedeeltelijke responsen zien, d.w.z. een incompleet verdwijnen van de ziekte. Andere mogelijkheden die de mestcellen laten verdwijnen zijn er tot op heden niet. U kunt er ook voor kiezen u niet langer te laten behandelen en alleen behandeling ter bestrijding van uw symptomen te krijgen. U hoeft niet deel te nemen aan dit onderzoek om behandeld te worden voor uw ziekte.

Gedurende deelname aan dit onderzoek kunt u niet aan andere behandelingen deelnemen.

## Welke bijwerkingen kan ik verwachten?

Deelname aan een onderzoek met een nieuw geneesmiddel brengt een zeker risico en ongemak met zich mee.

De meest voorkomende bijwerkingen tot dusver bij gebruik van midostaurin zijn: misselijkheid, braken, vermoeidheid/slaapzucht, hoofdpijn, gebrek aan eetlust, spijsverteringsstoornissen, diarree, winderigheid en uitdroging.

Andere, minder vaak voorkomende, bijwerkingen zijn: buikkramp, obstipatie, pijn, jicht, hoge bloeddruk, virusinfecties, huiduitslag, toegenomen zweetproductie, urineweginfectie, hoesten, vieze smaak in de mond, jeuk, meer dromen, licht gevoel in het hoofd/duizeligheid en gewrichtspijn.

In sommige patiënten zijn laboratoriumafwijkingen gevonden waardoor de inname van studiemedicatie tijdelijk gestaakt moest worden of de dosering verlaagd. Voorbeelden van dergelijke labafwijkingen zijn: verhoogde lever- of alvleesklier waarden en laag aantal bloedcellen (witte bloedcellen, bloedplaatjes, rode bloedcellen). De verhoogde lever- of alvleesklierwaarden zijn voor een patiënt meestal niet merkbaar, maar kunnen een voorbode zijn van lever- of alvleesklierontsteking. Dat is de reden dat het bloed gecontroleerd moet worden. De afwijkingen zullen eerst weer normaal moeten worden waarna de medicatie aangepast zal worden. Een verminderd aantal witte bloedcellen verhoogt het risico op infecties, een verminderd aantal bloedplaatjes verhoogt het risico op bloedingen, een verminderd aantal rode bloedcellen kan leiden tot vermoeidheid. Indien u koorts krijgt terwijl u een verminderd aantal witte bloedcellen heeft kan het nodig zijn dat u in het ziekenhuis wordt opgenomen voor behandeling. Transfusies kunnen nodig zijn om uw tekort aan bloedplaatjes en rode bloedcellen aan te vullen. Verhoogde lever waarden kunnen een teken zijn van schade aan uw lever. Verhoogde amylase waarden kunnen een teken zijn van schade aan uw alvleesklier. Uw laboratorium uitslagen zullen nauwkeurig bekeken worden door uw behandelend arts en de dosering van uw medicatie zal zo nodig aangepast worden indien uw labwaarden abnormaal zijn.

In een studie die momenteel in leukemie patiënten wordt uitgevoerd zijn 4 meldingen geweest van ernstige longcomplicaties zoals longoedeem en ademnood welke tot de dood hebben geleid. Dergelijke problemen zijn een bekende complicatie bij acute myeloïde leukemie patiënten, echter, de behandelend arts beschouwde de complicatie als mogelijk gerelateerd aan de studiemedicatie. Mocht u ademhalingsproblemen krijgen dan zal uw behandelend arts u hiervoor meteen extra goed onderzoeken, zo nodig een borstfoto maken, u behandelen en u tevens adviseren over het al dan niet doorgaan met behandeling van midostaurin.

Er zijn geen gegevens bekend van patiënten die een abnormaal ECG hadden tijdens midostaurin behandeling. Echter, er zijn nog onvoldoende gegevens bekend om het eventuele risico hierop uit te sluiten. Daarom zal er bij u regelmatig een ECG gemaakt worden totdat er genoeg gegevens bekend zijn uit andere studies om het eventuele effect van midostaurin op het ECG vast te stellen. U mag niet starten met behandeling van midostaurin indien u een abnormaal ECG heeft, en indien u tijdens de behandeling met midostaurin een abnormaal ECG ontwikkelt zal de dosis van midostaurin verlaagd of (tijdelijk) onderbroken worden.

De bijwerkingen van midostaurin kunnen langdurig, permanent, levensbedreigend of zelfs fataal zijn. Gedurende het onderzoek zult u nauwlettend gecontroleerd worden. Meldt u eventuele veranderingen in uw gezondheidstoestand dan ook aan uw behandelend arts.

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

Midostaurin is een onderzoeksgeneesmiddel wat nog niet geregistreerd is door de overheid en waar nog van onderzocht wordt of het een werkzaam geneesmiddel is. Het is mogelijk dat u persoonlijk geen voordeel zult hebben bij deelname aan dit onderzoek en dat u alleen nadelen (bijwerkingen) ervaart. Echter, mogelijk voordeel van de behandeling zou kunnen zijn dat de voortgang van uw ziekte stopt of geremd wordt. Indien uw ziekte zich verergert, de bijwerkingen onaanvaardbaar zijn of nieuwe wetenschappelijke inzichten beschikbaar komen die uitwijzen dat behandeling met

midostaurin niet in uw voordeel is, zal de behandeling gestaakt worden en zullen andere behandelopties met u besproken worden.

Mogelijke nadelen van deelname aan dit onderzoek zijn:

- Eventuele bloed afnamen kunnen pijn doen, een lokale bloeditstorting, nabloeding of bloedprop veroorzaken. In zeldzame gevallen kan een infectie ontstaan op de prikplaats of kunt u flauwvallen op het moment van bloedafname.
- Gedurende het onderzoek zal ongeveer 20 keer een bloedafname gedaan worden. Elke bloedafname zal ongeveer 20 ml (=4 eetlepels) bloed afgenomen worden. De stuwband die voor de bloedafname gebruikt wordt kan enig ongemak en/of een beurs gevoel in de bovenarm veroorzaken.
- Beenmergafnamen kunnen pijnlijk zijn en roodheid, zwelling, bloeding of infectie op de plaats van afname veroorzaken.
- Het maken van een CT scan en MUGA scan geeft extra stralenbelasting.

Wanneer zich tijdens het onderzoek een onverwachte, ernstige bijwerking zou voordoen bij één of meer van de andere patiënten die met het nieuwe geneesmiddel worden behandeld, wordt u hierover tijdig geïnformeerd door uw behandelend arts. Wanneer er andere ontwikkelingen zijn, welke uw beslissing tot deelname aan het onderzoek zouden kunnen beïnvloeden, dan wordt u hier eveneens over geïnformeerd.

### **Het onderzoek en zwangerschap**

Omdat niet precies bekend is welk effect midostaurin bij de mens kan hebben op zwangerschap of op de ongeboren vrucht, mogen vrouwelijke patiënten NIET zwanger raken gedurende het onderzoek. Omdat het effect van midostaurin op het sperma van mannen niet bekend is mogen mannelijke patiënten GEEN zwangerschap veroorzaken tot 3 maanden na inname van de laatste studiemedicatie.

Midostaurin heeft mogelijk invloed op orale anticonceptie. In overleg met de behandelend arts zullen vruchtbare patiënten (zowel mannen als vrouwen) worden geadviseerd over effectieve anticonceptie die tijdens de duur van het onderzoek, en tot aan 3 maanden na inname van de laatste studiemedicatie, gebruikt dient te worden. Indien van toepassing zal uw arts dit verder met u bespreken.

Indien toch een zwangerschap ontstaat gedurende het onderzoek, dan zal uw toestemming gevraagd worden om de uitkomst van de zwangerschap te volgen.

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven mogen NIET aan dit onderzoek deelnemen. Voorafgaand aan het onderzoek zal bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest worden afgenomen.

Wanneer u vermoedt dat u tijdens het onderzoek zwanger bent geworden, moet u onmiddellijk uw behandelende arts daarvan op de hoogte stellen en moet u stoppen met dit onderzoek.

### Wat gebeurt er als ik niet deel wil nemen aan dit onderzoek?

U bent geheel vrij om wel of niet deel te nemen aan het onderzoek. Wanneer u niet toestemt, heeft dit geen enkel gevolg voor de verdere medische zorg voor u.

Wanneer u wel toestemt, behoudt u het recht om op ieder gewenst moment en eventueel zonder opgave van reden uw deelname aan het onderzoek te beëindigen. Ook dit zal geen enkel gevolg hebben voor uw verdere behandeling. Breng op dat moment wel meteen uw behandelend arts op de hoogte van uw besluit. Deze kan u zonodig adviseren over het geleidelijk stoppen van de onderzoeksmedicatie. Uw arts zal dan, voor uw veiligheid, een afsluitende visite bij u uitvoeren.

Het kan ook zijn dat uw behandelend arts op basis van de verzamelde gegevens het onderzoek bij u moet staken. Wanneer nieuwe informatie over midostaurin beschikbaar komt wordt u hierover tijdig geïnformeerd door uw behandelend arts zodat u kunt beslissen of u aan het onderzoek wilt blijven deelnemen of dat u wilt stoppen.

Redenen voor uw arts om het onderzoek bij u te staken zijn:

1. indien deelname aan dit onderzoek schade toebrengt aan uw gezondheid
2. indien u een bepaalde behandeling nodig hebt die niet toegestaan is in dit onderzoek
3. indien u de aanwijzingen van uw arts niet opvolgt
4. indien u zwanger raakt
5. indien er tijdens het onderzoek nieuwe gegevens aanleiding zouden geven tot staken van de huidige studie.

### Ben ik verzekerd wanneer ik aan het onderzoek meedoe?

Voor de uitvoering van het onderzoek is conform de *Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen* (WMO) een schadeverzekering afgesloten. Uitvoerige informatie over deze verzekering kunt u nalezen in Bijlage A: 'De verzekeringsparagraaf'.

### Wat gebeurt er met mijn gegevens?

Gedurende het onderzoek worden van u medische gegevens die gerelateerd zijn aan uw ziekte verzameld, maar mogelijk ook andere medische gegevens over uw persoon die uitsluitend van belang zijn voor het onderzoek. Uw behandelend arts kan u van tevoren vertellen om welke gegevens het in dit onderzoek precies gaat. Wanneer u toestemt in deelname aan dit onderzoek dan houdt dit in dat u toestemt in inzage in uw medische en onderzoeksgegevens aan daartoe bevoegde personen. In het 'Toestemmingsformulier' aangehecht aan deze patiënten informatiebrief, wordt uitgelegd waar u precies in toestemt wanneer u beslist deel te nemen aan dit onderzoek.

De voor het onderzoek verzamelde gegevens en lichaamsmateriaal (*bijvoorbeeld bloed en urine*) worden onder een code vastgelegd, zonder vermelding van uw naam en adres. Hierdoor bent u niet als proefpersoon herleidbaar. Alleen uw behandelend arts en overig bij de studie betrokken medisch personeel weet welke code bij welke patiënt hoort.

Het is mogelijk dat afgevaardigden van overheidsinstanties, van de fabrikant van het nieuwe geneesmiddel of de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het ziekenhuis de onderzoeksgegevens met de gegevens in uw patiëntenstatus willen vergelijken. Uiteraard worden hierbij uw persoonlijke gegevens vertrouwelijk behandeld. Door het tekenen van de bijbehorende toestemmingsverklaring geeft u toestemming voor rechtstreekse inzage in uw medische gegevens, om deze controles mogelijk te maken.

De studiegegevens kunnen worden overgedragen naar andere landen, waaronder landen buiten de Europese Unie die niet zijn gedekt door de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens. Dit gebeurt alleen indien dit voor het onderzoek noodzakelijk is en er in een

adequate bescherming van die gegevens is voorzien. In eventueel wetenschappelijk gepubliceerde rapporten zult u als proefpersoon niet te herleiden zijn. Uw studiegegevens en/of lichaamsmaterialen worden bewaard gedurende het onderzoek en na afloop vernietigd of tot maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek bewaard.

### **Wordt mijn huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Uw huisarts en eventueel andere specialisten waar u onder behandeling bent worden op de hoogte gesteld van uw deelname aan het onderzoek. Dit is in het belang van uw eigen veiligheid. Indien u hier niet mee instemt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

### **Zijn er extra kosten wanneer ik besluit aan dit onderzoek mee te doen?**

Dit onderzoek wordt georganiseerd en gefinancierd door Novartis Pharma B.V. en wordt uitgevoerd door artsen in verschillende ziekenhuizen. Novartis Pharma B.V. vergoedt de ziekenhuizen voor de kosten die zij maken voor de uitvoer van de studie.

Aan onderzoeksmedicatie en extra testen of behandeling in verband met het onderzoek zijn voor u geen kosten verbonden. Mocht u door deelname aan dit onderzoek extra reiskosten maken dan worden deze naar redelijkheid vergoed. Andere kosten dan reiskosten worden niet vergoed.

Mocht er zich bij u een onverwachte, ernstige gebeurtenis voordoen als gevolg van uw deelname aan het onderzoek, dan volgt uiteraard een adequate medische behandeling.

### **Is het onderzoek goedgekeurd door een medisch-ethische toetsingscommissie?**

Ja. Een medisch-ethische toetsingscommissie heeft de opzet en uitvoer van dit onderzoek goedgekeurd. De leden van deze medisch-ethische toetsingscommissie zijn zowel medici als niet-medici en zijn onafhankelijk in hun oordeel. Op grond van de mogelijke voor- en nadelen en risico's moet u zelf besluiten of u wel of niet wilt deelnemen aan dit onderzoek.

### **Wil ik nog iets weten?**

Nadat u deze informatie hebt gelezen krijgt u de gelegenheid om uw eventuele verdere vragen aan uw behandelend arts te stellen of aan een speciaal voor dit onderzoek aangestelde onafhankelijke arts, die niet betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek. Wanneer u vervolgens voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek.

Indien u toestemming geeft, dient u deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen.

Door het zetten van uw handtekening op dit formulier verspeelt u geen enkel wettelijk recht.

Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van de door u ondertekende Informatiebrief en Toestemmingsverklaring.

Mocht u vóór of tijdens deelname aan het onderzoek nog vragen hebben, dan kunt u deze richten aan:

Prof. Dr. J.C. Kluin-Nelemans (Hoofd Afdeling  
Hematologie)

NAAM BEHANDELEND ARTS

050-3612354

TELEFOONNUMMER

Prof. Dr. E.G.E. de Vries (Internist, Medisch Oncoloog)

NAAM ONAFHANKELIJKE ARTS

050-3616161

TELEFOONNUMMER

## Bijlage A:

### De verzekeringsparagraaf

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

In geval van schade kunt u contact op nemen met de schaderegelaar:

Naam: Marsh B.V.  
Adres: postbus 232, 3000 AE Rotterdam  
Telefoonnummer: 010 – 40 60 600

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000 per proefpersoon ,  
€ 3.500.000 voor het gehele onderzoek en € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in Artikel 6 van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

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

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

## Bevestiging toestemming deelname wetenschappelijk onderzoek

*Een enkel armige, fase II, open-label studie om te bepalen wat de werkzaamheid is van twee maal daags 100 mg orale dosering Midostaurin in patiënten met agressieve systemische mastocytose of Mestcel leukemie +/- een geassocieerde klonale hematologische aandoening*

Ik bevestig dat ik de informatiebrief voor de patiënt versie 4.1 dd 18jan2011 heb gelezen, en ik begrijp de informatie.

- Ik heb voldoende tijd gehad om over mijn deelname na te denken en ben in de gelegenheid geweest om vragen te stellen aan een arts. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.
- Het is mij bekend dat Midostaurin niet is geregistreerd voor de behandeling van mijn aandoening.
- Ik weet dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts en eventuele eventueel andere specialisten waar ik onder behandeling ben op de hoogte te brengen van mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming dat bevoegde personen van Novartis Pharma, leden van de medisch-ethische toetsingscommissie en bevoegde autoriteiten inzage kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens die gerelateerd zijn aan mijn ziekte
- Ik geef toestemming om mijn gegevens over te dragen naar andere landen, waaronder landen buiten de Europese Unie die niet zijn gedekt door de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens indien dit voor het onderzoek noodzakelijk is en in een adequate bescherming van die gegevens is voorzien.
- Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doeleinden zoals beschreven in de informatiebrief voor de patiënt.
- Ik geef toestemming om mijn studiegegevens [*en lichaamsmateriaal*] gedurende maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.
- Ik verspeel geen enkel wettelijk recht door het geven van mijn toestemming voor deelname aan dit onderzoek.

Ik stem in met mijn deelname aan bovengenoemd medisch-wetenschappelijk onderzoek.

**PATIËNT (N.B.: Patiënt dient GEHELE kader ZELF in te vullen!)**

DATUM	NAAM PATIËNT	HANDTEKENING PATIËNT
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### ONDERZOEKER

*Hierbij verklaar ik, ondergetekende, dat de bovengenoemde patiënt volledig is geïnformeerd, zowel mondeling als schriftelijk, over de aard, het doel en de procedures van het onderzoek en dat ik hierbij betrokken ben geweest. Bovengenoemde patiënt heeft een exemplaar van de bijbehorende Informatiebrief voor de proefpersoon en Toestemmingsverklaring gekregen en heeft vrijwillig toegestemd in deelname aan het onderzoek.*

DATUM	NAAM ARTS	HANDTEKENING ARTS
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Onderzoek	Screening	Kuur 1						Kuur 2		Kuur 3-11	Kuur 12	Volgende kuren	Einde studie					
Visite no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10-18	19	20 e.v.	Laatste studievizite					
Dag No.	Dag -28 tot dag 0	1	3	8	15	22	28	15	28	28	28	einde van iedere 3e kuur	Laatste dag					
Informed consent	x																	
Med ziektegeschiedenis + medicatie gebruik	x																	
Lichamelijk onderzoek	x	x			X		X		X	X	X	x	X					
Vitale functies	x	x	x	X	x	x	x	X	x	x	X	x	X					
Niveau dagelijkse activiteiten (ECOG)	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	X					
ECG	x		x				X		X	X	X	x	X					
Echo van het hart of MUGA scan	x									X (kuur 3 en 6, )	X	Einde van iedere 12 <sup>e</sup> kuur						
X-thorax (röntgenfoto borst)	x									X	X	X	X					
CT Scan/MRI: buik/kleine bekken	x									X	X	x	X					
Botscan (+ DEXA scan)	x									X	X	x	X					
Bloedafname routine onderzoek	x	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	x	X					
Bloedafname stolling	X				X		X		X	X	X	x	X					
Urine onderzoek	x						X		X	X	X	x	X					
Zwangerschapstest	x																	
Bloedafname schildklierfunctie	X						x			x	X	x	X					
Bloedafname tryptase	X	X	x	x	x		x	x	x	X	X	X	X					
BM/bloed afname responsbepaling	x									X	X	X	X					
BM afname KIT	x									X			X					
PK bloed (meten concentratie midostaurin)		X	X	X	X	X	X	X	X	X (kuur 5, 8 en 11)			X					
PK urine (meten concentratie midostaurin)		X	X	X	X	X	X	X										
Vragenlijsten		x					X		X	X	X	X	X					
Midostaurin			←	←	←	←	←	←	←	←	Dagelijks innemen	→	→	→	→	→	→	→