

PATIËNTENINFORMATIE

A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF THE SELECTIVE INHIBITOR OF NUCLEAR EXPORT (SINE) SELINEXOR (KPT-330) VERSUS SPECIFIED PHYSICIAN'S CHOICE IN PATIENTS ≥ 60 YEARS OLD WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) WHO ARE INELIGIBLE FOR INTENSIVE CHEMOTHERAPY AND/OR TRANSPLANTATION

Onderzoekstitel: SOPRA-onderzoek: Een gerandomiseerd, open label, fase II onderzoek naar Selinexor bij oudere patiënten met gerecidiveerde AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en/of transplantatie

Geachte heer/mevrouw,

We vragen u vriendelijk om deel te nemen aan het hierboven genoemde medisch onderzoek. Uw deelname aan dit onderzoek is volledig vrijwillig. Het is belangrijk dat u meer over het onderzoek weet voordat u besluit tot deelname. U wordt gevraagd om aan dit onderzoek deel te nemen omdat u lijdt aan leukemie of een andere vorm van bloedkanker die is teruggekeerd of niet goed reageert op de momenteel beschikbare standaardbehandeling.

Voordat u besluit deel te willen nemen aan dit onderzoek, willen we u vragen deze informatiebrief te lezen en te bespreken met uw partner, vrienden en uw familie. Er is ook een onafhankelijk expert die veel van het onderzoek weet. Ook vragen we u vriendelijk de algemene brochure die is bijgevoegd als bijlage 5 te lezen. Deze bevat veel algemene informatie over medisch onderzoek. Als u nog vragen hebt na het lezen van de brochure, kunt u altijd contact opnemen met het onderzoeksteam om meer informatie op te vragen.

WAT IS HET DOEL VAN HET ONDERZOEK?

Dit is een wetenschappelijk onderzoek. We nodigen u uit om aan dit wetenschappelijk onderzoek deel te nemen omdat u acute myeloïde leukemie (AML) hebt, een vorm van bloedkanker. Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om te zien of KPT-330 effectief is tegen uw leukemie. KPT-330 wordt beschouwd als een experimenteel middel, wat betekent dat het nog niet is goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), Health Canada – Santé Canade of het Europees geneesmiddelenbureau (EMA). Leukemie wordt veroorzaakt door de ongecontroleerde groei van beenmergcellen. De groei van normale cellen wordt geregeld door diverse mechanismen. Leukemiecellen kunnen aan een of meer van deze mechanismen ontsnappen, wat leidt tot onbeheersbare groei. Een van de oorzaken van ongecontroleerde groei van leukemiecellen is dat bepaalde eiwitten, de zogenoemde “tumoronderdrukkende eiwitten”, worden geïnactiveerd. Deze eiwitten zorgen er normaliter voor dat kankercellen sterven.

Dit onderzoeksgeneesmiddel KPT-330 werkt door “tumoronderdrukkende eiwitten” in de kern van de cel vast te houden, waardoor de kankercellen sterven of niet verder groeien.

WELK GENEESMIDDEL WORDT ONDERZOCHT?

De sponsor van dit onderzoek is Karyopharm, een bedrijf uit de Verenigde Staten dat geneesmiddelen ontwikkeld en onderzoek doet om te bewijzen dat KPT-330 bij de behandeling van bloedkanker gebruikt kan worden.

Het onderzoeksgeneesmiddel KPT-330 is eerder getest bij mensen om een veilige toe te dienen dosis te bepalen. KPT-330 wordt momenteel getest in andere klinische onderzoeken bij patiënten met gevorderde kanker. In dit onderzoek zullen de effecten van KPT-330 op uw leukemie en op uw lichaam worden onderzocht, met inbegrip van eventuele bijwerkingen waar u last van kunt krijgen. Ook zal het effect van KPT-330 worden vergeleken met het effect van andere bestaande behandelingen voor AML.

Uw deelname aan dit onderzoek is vrijwillig. U kunt besluiten om niet mee te doen of u op elk moment uit het onderzoek terugtrekken zonder uitleg te geven. Dit heeft geen gevolg voor de medische zorg die u krijgt.

Ongeveer 300 patiënten van circa 60 centra in Noord-Amerika, Europa en de rest van de wereld zullen worden gevraagd aan het onderzoek te deel te nemen.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Screening

Voordat het onderzoek van start gaat, zult u worden gevraagd deze patienteninformatiebrief en bijbehorende toestemmingsformulier grondig door te lezen. Pas nadat u het toestemmingsformulier hebt ondertekend en van een datum hebt voorzien, kan het onderzoek beginnen.

Alleen patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, kunnen aan dit onderzoek deelnemen. Uw onderzoeksarts is van alle voorwaarden op de hoogte en kan ze uitgebreid met u bespreken. De onderzoeksarts zal u vragen stellen die uw arts helpen te bepalen of het veilig is voor u om aan dit onderzoek deel te nemen. Indien noodzakelijk en van toepassing kan het zijn dat u tijdens de screening een zwangerschapstest moet ondergaan.

Toewijzing van de behandeling

Als uit de screeningprocedures blijkt dat u in aanmerking komt om deel te nemen en u aan het onderzoek wilt deelnemen, dan wordt er geloot in welke groep u wordt ingedeeld.

Dit onderzoek telt 2 behandelingsgroepen:

Behandelingsgroep 1: In groep 1 zullen de KPT-330 tabletten tweemaal per week via de mond worden ingenomen. Wanneer u ingeloot bent in deze behandelingsgroep, wordt u verzocht de KPT-330 tabletten in te nemen binnen de 30 minuten vóór een maaltijd.

Behandelingsgroep 2: In groep 2 zal uw arts een van de volgende AML-behandelingen voorstellen die momenteel beschikbaar zijn:

- Optimale ondersteunende therapie (best supportive care (BSC)) waaronder vallen: bloedproducttransfusies, antibacteriële middelen, indien nodig groeifactoren, en hydroxyurea.
- BSC + lage dosis Ara-C tweemaal daags
- BSC + hypomethylerend middel

De toewijzing van de behandeling kan niet van tevoren worden bepaald maar zal willekeurig worden gedaan door een computer. Dit betekent dat u alleen op basis van toeval in een van de groepen wordt ingedeeld, vergelijkbaar met het opgooien van een munt.

Twee van de drie patiënten die in dit onderzoek worden opgenomen zullen worden ingedeeld in

Behandelingsgroep 1 en een van de drie zal worden ingedeeld in Behandelingsgroep 2.

Om het effect KPT 330 te beoordelen moet er worden vergeleken met de huidige behandelingsmogelijkheden. Dit is noodzakelijk om vast te stellen of KPT 330 beter is dan de huidige behandelingen in uw ziekenhuis. Daarom vindt er loting plaats voor deze studie.

U wordt volledig op de hoogte gesteld van de behandelingsgroep waarin u zit en welke behandeling u zult ontvangen. Uw onderzoeksarts zal al deze verschillende behandelingen met u bespreken en eventuele vragen beantwoorden.

Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek zal u worden gevraagd om naar de kliniek terug te komen voor uw bezoeken.

Tijdens deze bezoeken zal uw onderzoeksarts of onderzoeksmedewerkers onder andere vragen naar:

- Hoe u zich voelt.
- Of u in het ziekenhuis bent geweest of ernstig ziek bent geweest.
- De medicatie die u sinds uw laatste bezoek hebt genomen, waaronder eventuele vrij verkrijgbare geneesmiddelen of geneesmiddelen op recept, vitamines of kruidensupplementen.

In bijlage 1 vindt u een samenvatting van de activiteiten tijdens het onderzoek.

Hoe zal de behandeling die in dit onderzoek wordt toegepast verschillen van de gebruikelijke behandeling(en) die u ontvangt?

In bijlagen 1 en 2 worden de onderzoeksprocedures uitgelegd. De volgende procedures worden voor dit onderzoek uitgevoerd als aanvullend op uw gebruikelijke behandeling.

Terwijl u aan dit onderzoek deelneemt, vragen wij u het volgende te doen:

- Eventuele medicatie die u hebt genomen, melden bij de onderzoeksmedewerkers.
- Naar alle bezoeken komen zoals aangegeven door de medewerkers van de onderzoekslocatie.
- Dagelijks in de ochtend uw lichaamstemperatuur te noteren (vanaf de start van de onderzoeksmedicatie tot 30 dagen na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie).
- Alle bijwerkingen en medische problemen melden bij de onderzoeksmedewerkers.
- De onderzoeksarts of de onderzoeksmedewerkers op de hoogte stellen als u besluit uw deelname stop te zetten.
- Alle procedures volgen met betrekking tot zwangerschap en anticonceptie (indien van toepassing).

WELKE ANDERE SOORTEN BEHANDELING ZIJN BESCHIKBAAR?

Voordat u beslist om wel of niet aan dit onderzoek deel te nemen, zal uw arts de andere opties met u bespreken die voor u beschikbaar zijn. In plaats van deel te nemen aan dit onderzoek, kunt u:

- Niet deelnemen aan dit onderzoek.
- Behandeling of ondersteunende zorg voor uw leukemie krijgen zonder aan een onderzoek deel te nemen.
- Geen behandeling krijgen.

Uw onderzoeksarts zal uitleggen welke opties voor u beschikbaar zijn.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

De bloed- en weefselmonsters die werden afgenomen tijdens dit onderzoek, kunnen bewaard worden voor verder onderzoek om AML te begrijpen en hoe deze aandoening reageert op selinexor. De monsters worden maximum 15 jaren bewaard. Monsters die na deze tijd nog overblijven, worden vernietigd. Indien u ooit beslist geen toestemming te geven voor verder gebruik van uw monsters, kan u de onderzoeksarts inlichten en dan worden uw monsters vernietigd. Uw monsters worden niet gebruikt voor verder onderzoek zonder uw toestemming die u geeft door middel van bijkomende schriftelijke toelating..

WELKE BIJWERKINGEN KUNT U VERWACHTEN?

U kunt te maken krijgen met een of meer van de hieronder aangegeven risico's door deel te nemen aan dit onderzoek. Daarnaast kunnen er in verband met deelname aan dit onderzoek andere, onbekende risico's zijn, of risico's die we niet hadden verwacht. Sommige risico's die in dit toestemmingsdocument staan beschreven, kunnen, indien ernstig, overlijden veroorzaken.

U vindt de risico's en ongemakken van dit onderzoek in bijlage 2.

Anticonceptie en zwangerschap

Hoewel niet wordt verwacht dat vrouwen die aan dit onderzoek deelnemen zwanger kunnen worden, willen we u er desondanks op wijzen dat KPT-330 schadelijk kan zijn voor een ongeboren kind of een zuigeling. Daarom kunnen vrouwen die zwanger zijn of een kind borstvoeding geven niet aan dit onderzoek deelnemen. U moet bevestigen dat u voor zover u weet nu niet zwanger bent en dat u niet van plan bent zwanger te worden tijdens het onderzoek.

Het is belangrijk dat u als vrouwelijke deelnemer aan het onderzoek tijdens de onderzoeksbehandeling en gedurende 3 maanden na uw laatste dosis een uiterst effectieve vorm van anticonceptie gebruikt, indien u seksueel actief bent en kans loopt om zwanger te raken. Uiterst effectieve anticonceptiemethodes zijn o.a.:

- Algehele onthouding, sterilisatie, of gebruik van anticonceptie (voorbeeld oraal/geimplanteerde of geïnjecteerde hormonen, spiraaltje, pessarium).

Indien u in de loop van het klinische onderzoek zwanger wordt, of vermoedt dat u zwanger bent, moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte stellen. U moet uw arts ook op de hoogte stellen als u zwanger wordt binnen zes maanden na het einde van de onderzoeksbehandeling.

Mannen die aan dit klinische onderzoek meedoen, moeten ervoor zorgen dat hun vrouwelijke partner niet zwanger wordt tijdens het onderzoek of binnen een periode van 3 maanden na het einde van de onderzoeksbehandeling omdat KPT-330 kan leiden tot misvorming van de foetus. Indien uw partner zwanger wordt tijdens het onderzoek of binnen 3 maanden na het einde van de onderzoeksbehandeling ondanks het gebruik van adequate anticonceptiemethodes, is het essentieel dat u uw arts hiervan op de hoogte stelt.

Mannen mogen tijdens de studie tot 3 maanden na de studie geen sperma doneren.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE VOOR- EN NADELEN VAN DEELNAME AAN DIT ONDERZOEK?

We weten niet of u baat zult hebben bij deelname aan dit onderzoek. In de toekomst kunnen patiënten voordelen hebben bij dit onderzoek vanwege de informatie die wordt verkregen over het gebruik van KPT-330 als behandeling voor AML. Als u deel neemt aan dit onderzoek kunt u niet behandeld worden met andere medicatie voor AML of andere onderzoeken met medicatie voor AML, die misschien net zo effectief of meer effectief zijn.

WAT GEBEURT ER ALS U NIET AAN DIT ONDERZOEK WENST DEEL TE NEMEN?

Meedoen aan dit onderzoek is volledig vrijwillig. U kunt ervoor kiezen om helemaal niet mee te doen. Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, kunt u uw deelname op elk moment stopzetten. Als u besluit om niet aan dit onderzoek mee te doen, of als u op enig moment uw deelname stopzet, dan heeft dit geen enkel nadelig gevolg voor uw verdere medische behandeling (of uw relatie met uw behandelend arts).

U kunt u terugtrekken door het onderzoeksteam te vertellen dat u niet langer geïnteresseerd bent in deelname aan het onderzoek of u kunt een brief sturen waarin u uw medewerking opzegt.

Als u uw toestemming intrekt:

- Het onderzoeksteam mag uitsluitend informatie gebruiken en delen die al voor het onderzoek verzameld is.
- Er zullen geen nieuwe gegevens van u of nieuwe monsters worden verzameld.
- Indien nodig, kan uw informatie om veiligheidsredenen nog steeds worden gebruikt en gedeeld.
- U mag niet doorgaan met het onderzoek.

Als u besluit het onderzoek vroegtijdig te verlaten, vragen we u dit met uw onderzoeksarts of -medewerkers te bespreken. Deze kan u vertellen welke procedures noodzakelijk zijn om uw veiligheid en welzijn te garanderen, ook nadat u met het onderzoek bent gestopt. In elk geval zal u worden gevraagd het afsluitend onderzoek te ondergaan dat uw onderzoeksarts nodig acht, en alle ongebruikte onderzoeksmedicatie in te leveren. De onderzoeksmedewerkers kunnen ook contact met u op blijven nemen om uw welzijn te controleren.

WAT GEBEURT ER WANNEER HET ONDERZOEK IS AFGEROND?

Hoe lang u de onderzoeksbehandeling ontvangt, zal afhangen van hoe goed u de behandeling verdraagt die aan u toegewezen is en het effect dat de behandeling op uw AML heeft. U kunt de behandeling blijven ontvangen totdat uw ziekte erger wordt, u last krijgt van ernstige bijwerkingen, uw toestemming intrekt, of als het onderzoek stopgezet wordt.

Onder bepaalde omstandigheden kunnen de onderzoekers, de sponsor of uw onderzoeksarts besluiten om uw deelname aan dit onderzoek eerder te beëindigen dan gepland. Uw onderzoeksarts kan u uit het onderzoek halen omdat:

- Het schadelijk zou zijn voor uw gezondheid om aan het onderzoek te blijven meedoen.
- U een behandeling nodig hebt die in dit onderzoek niet is toegestaan.
- U de instructies niet opvolgt.

- U zwanger wordt.
- Het onderzoek wordt geannuleerd.

Als u uit het onderzoek wordt gehaald, zal uw onderzoeksarts of -medewerkers u vertellen welke procedures noodzakelijk zijn om uw veiligheid en welzijn te garanderen, ook nadat u uit het onderzoek bent gehaald. U zal worden gevraagd het afsluitend onderzoek te ondergaan dat uw onderzoeksarts nodig acht en alle ongebruikte onderzoeksmedicatie in te leveren.

BENT U VERZEKERD WANNEER U AAN HET ONDERZOEK DEELNEEMT?

Voor iedereen die aan dit onderzoek deelneemt, is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt eventuele schade die voortvloeit uit het onderzoek. Dit omvat schade die zich voordoet tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na beëindiging van het onderzoek. Zie bijlage 3.

WORDT U OP DE HOOGTE GESTELD INDIEN HET ONDERZOEK VOOR AFRONDING INFORMATIE OPLEVERT DIE VOOR U RELEVANT ZOU KUNNEN ZIJN?

Indien we tijdens dit onderzoek nieuwe informatie verkrijgen die van invloed zou kunnen zijn op uw bereidheid om aan het onderzoek deel te blijven nemen, zullen we die informatie meteen met u delen.

PRIVACY BESCHERMING

Tijdens het onderzoek worden (medische) gegevens over u verzameld. De gegevens worden geregistreerd op aparte formulieren waarop een unieke code staat aangegeven, zonder uw naam of adres (onderzoekscodenummer). De gegevens worden opgeslagen in een computer en op papier en worden verwerkt aan de hand van de unieke code. Als de resultaten van het onderzoek worden gepubliceerd, zal uw identiteit niet achterhaald kunnen worden. Deze gegevens zullen uitsluitend worden gebruikt voor het onderzoek, voor algemene wetenschappelijke doeleinden en voor registratie van de onderzoeksmedicatie. Uw behandelend arts zal uw persoonlijke medische gegevens en een lijst waarop uw naam in verband wordt gebracht met uw onderzoekscodenummer maximaal 15 jaar bewaren. De gegevens die door dit onderzoek worden verkregen, zullen worden doorgestuurd naar onderzoekers die namens de sponsor en/of de bevoegde instanties werken. Dit zou kunnen betekenen dat uw gegevens in landen buiten Europa worden gebruikt. De privacywetgeving is daar vaak minder streng dan in Europa, maar de sponsor zal er voor zorgen dat er zorgvuldig met uw gegevens wordt omgegaan zoals dat staat omschreven in de Europese wet- en regelgeving. De gegevens zullen maximaal 15 jaar worden bewaard onder toezicht van de sponsor.

Het kan nodig zijn – om te controleren of het onderzoek goed wordt uitgevoerd – dat bepaalde mensen de bovengenoemde lijst en uw persoonlijke medische gegevens (uw patiëntendossier) bestuderen. Dit kan de volgende personen betreffen:

- lid van het onderzoeksteam
- een lid van de medisch-ethische commissie
- bevoegde medewerkers van de sponsor
- binnen- en buitenlandse autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor de goedkeuring van geneesmiddelen of de beoordeling van onderzoeken

Uw medisch dossier zal niet openbaar worden gemaakt en er zal zorgvuldig mee om worden gegaan zoals staat beschreven in de Europese wet- en regelgeving. Door in te stemmen met deelname, stemt u ook in met het verzamelen, verwerken en onderzoeken van uw gegevens zoals hierboven beschreven.

U hebt het recht uw gegevens te bestuderen en u kunt, indien nodig, verzoeken om informatie die onjuist of onvolledig is te corrigeren. Als u dit wilt doen, kunt u het bespreken met uw behandelend arts. Indien u besluit uw deelname aan het onderzoek vroegtijdig stop te zetten, kunnen de onderzoeksgegevens die tot op dat moment zijn verzameld worden gebruikt volgens de wettelijke bepalingen. Er zullen geen nieuwe gegevens aan uw onderzoeksdossier worden toegevoegd.

Wat zijn mijn rechten met betrekking tot mijn gegevens?

U hebt het recht om uw medische en/of klinische onderzoeksdossiers in te zien, te corrigeren en te kopiëren zoals toegestaan in het kader van de relevante privacywetgeving. U kunt vragen om uw dossier in te zien door om dit dossier te verzoeken bij uw onderzoeksarts.

WORDT UW HUISARTS EN/OF SPECIALIST VAN UW DEELNAME OP DE HOOGTE GESTELD?

We zullen uw huisarts schriftelijk op de hoogte stellen van uw deelname aan dit onderzoek. Dit is de standaardprocedure voor uw eigen veiligheid. U moet toestemming geven voor deze melding. Zonder uw toestemming kunt u niet aan het onderzoek deelnemen.

ZIJN ER KOSTEN AAN VERBONDEN/ONTVANGT U EEN VERGOEDING VOOR DEELNAME AAN DIT ONDERZOEK?

De sponsor van dit onderzoek betaalt het onderzoeksteam en/of het ziekenhuis voor het uitvoeren van het onderzoek.

Er zijn voor u geen kosten verbonden aan uw deelname. U wordt niet betaald voor uw deelname. U kunt echter wel een vergoeding krijgen voor extra kosten (bijv. reiskosten, parkeerkosten of maaltijden) die verband houden met de bezoeken in het kader van het onderzoek.

DOOR WELKE MEDISCH-ETHISCHE COMMISSIE IS DIT ONDERZOEK GOEDGEKEURD?

Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het VUMc in Amsterdam en de regelgevende instantie CCMO. Aanvullende informatie over de goedkeuring vindt u in de algemene brochure.

IS ER NOG IETS ANDERS DAT U WILT WETEN?

Contactgegevens

Nadere Informatie

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij uw arts of een van de andere hematologen van het Academisch Medisch Centrum:

Dr. B.J. Biemond, Dr. M.J. Kersten, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Dr. M.D. Hazenberg, Dr. S.H. Tonino, Dr M. Jak, Dr N. Thielen.

Zij zijn telefonisch bereikbaar via het secretariaat Hematologie: 020-5665785.

Voor logistieke vragen kunt u ook contact opnemen met het Trialbureau Hematologie: 020-5665785 of 020-5665950.

Onafhankelijk arts

Indien u twijfelt over deelname kunt u een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is, maar die wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek. Ook als u vóór of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts: Prof. dr. C. Punt, hoofd Afdeling Oncologie. Hij is bereikbaar onder telefoonnummer 020-5665955 (secretariaat Oncologie).

Klachten

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u dit melden aan uw arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u terecht bij de afdeling Patiëntenvoorlichting van het Academisch Medisch Centrum. De afdeling Patiëntenvoorlichting is te bereiken op telefoonnummer: 020-5663355.

Als u na zorgvuldige overweging besluit deel te nemen aan dit medische onderzoek, vragen we u het toestemmingsformulier samen met uw behandelend arts te ondertekenen en van de datum te voorzien.

BIJLAGEN

- Bijlage 1: Samenvatting van onderzoeksactiviteiten
- Bijlage 2: Risico's en ongemakken van dit onderzoek
- Bijlage 3: Informatie over verzekering
- Bijlage 4: Toestemmingsformulier
- Bijlage 5: Algemene Brochure

Bijlage 1: samenvatting van onderzoeksactiviteiten

Schema van beoordelingen en onderzoeksactiviteiten

	Screening		Cyclus 1 (28 dagen per cyclus)	Cyclus 1-3	Cyclus 2-5 (28 dagen per cyclus)	
					Cyclus 2-5	Alleen bij Cyclus 2
Bezoekvenster [dagen]	Binnen 14 dagen voorafgaand aan start therapie	Binnen 7 dagen voorafgaand aan start therapie	Dag 1 van elke week	Dag 4 van elke week	Dag 1 & Dag 15	Dag 8 & Dag 22
			± 1 dag	+ 1 dag	± 2 dagen	± 2 dagen
Kliniek bezoek of telefonisch contact	kliniek bezoek	Kliniek bezoek	Kliniek bezoek	Telefonisch contact (behalve Dag 4 van Cyclus 1 : Kliniek bezoek)	Kliniek bezoek	Kliniek bezoek
Lichaamslengte en -gewicht		x	x		x	
Vitale functies		x	x		x	x
Lichamelijk onderzoek		x	x		x	
Oogonderzoek	x					
Zuurstofsaturatie		x	x		x	
ECG (hartfilmpje)	x		x		x	
Urine-onderzoek		x	x		x	
Bloedafname voor routine lab		x	x		x	
Beenmergonderzoek		x			x	
Röntgen foto (thorax)	x					
Selinexor-dosering in kliniek			x		x	x
Bloedafname voor farmacokinetische (PK) testen			x		x	
Bloedafname voor correlatieve onderzoeken		x			x	
Bloedafname voor farmacodynamische (PD) testen			x			
FACT-Leu en EQ-5D-5L QoL- vragenlijst		x			x	
Registratie van bijwerkingen			x	x	x	
Registratie van begeleidende medicatie	x	x	x	x	x	
Afspraak met diëtiste			x			
Bespreken van temperatuur dagboek			x	x	x	x
Bespreking huidige behandeling						

	Cyclus ≥ 6 (28 dagen per cyclus)	Laatste bezoek	30 dagen veiligheids bezoek	Vervolg onderzoek
	Dag 1	30 dagen na laatste dosering		
Bezoekvenster [dagen]	± 2 dagen	± 7 dagen	± 7 dagen	
Kliniek bezoek of telefonisch contact	Kliniek bezoek	Kliniek bezoek	Kliniek bezoek of telefonisch contact	Telefonisch contact
Lichaamslengte en -gewicht	x	x		
Vitale functies	x	x		
Lichamelijk onderzoek	x	x		
Oogonderzoek		x		
Zuurstofsaturatie	x	x		
ECG (hartfilmpje)	x	x		
Urine-onderzoek	x	x		
Bloedafname voor routine lab	x	x		
Beenmergonderzoek	x			
Röntgen foto (thorax)				
Selinexor-dosering in kliniek	x			
Bloedafname voor farmacokinetische (PK) testen	x			
Bloedafname voor correlatieve onderzoeken				
Bloedafname voor farmacodynamische (PD)				
FACT-Leu en EQ-5D-5L QoL- vragenlijst	x	x		
Registratie van bijwerkingen	x	x	x	
Registratie van begeleidende medicatie	x	x		
Afspraak met diëtiste				
Bespreken van temperatuur dagboek	x	x		
Bespreking huidige behandeling		x	x	x

Bijlage 2: Risico's en ongemakken van dit onderzoek

Eventuele bijwerkingen van KPT-330

Zoals alle medicijnen, kan ook dit medicijn bijwerkingen geven. De volgende bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel zijn gemeld in andere klinische onderzoeken met KPT-330:

Meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$ of meer dan 1 op 5 personen):

- misselijkheid
- anorexia of verlies van eetlust
- vermoeidheid
- braken
- gewichtsverlies
- trombocytopenie of laag aantal bloedplaatjes zonder bloedingen
- anemie of afname van aantal rode bloedcellen

Minder voorkomende bijwerkingen ($<20\%$ of minder dan 1 op 5 personen):

- diaree
- dysgesie of verandering in smaak
- duizeligheid
- uitdroging
- verstopping
- droge mond
- veranderingen in gezichtsvermogen waaronder wazig zien
- afname van aantal neutrofielen (een soort witte bloedcellen die infecties helpt bestrijden)
- afname van aantal witte bloedcellen
- laag natrium

Weinig voorkomende bijwerkingen ($<5\%$ of minder dan 1 op 20 personen):

- verergering van bestaande staar
- acuut cerebellair syndroom – symptomen zijn plots verlies van coördinatie en evenwicht of vertraagd spreken
- infectie
- sepsis – mogelijk levensbedreigende verwickeling van een infectie die zich via het bloed verspreid heeft.
- pneumonie of longontsteking

Bij 1 patiënt welke werd behandeld voor terugkerende alvleesklier kanker ontwikkelde een acute cerebellaire syndroom (slechte coördinatie van vrijwillige bewegingen), werd behandeld met vier doseringen selinexor (KPT-330) twee keer per week met 85mg/m². Tijdens de behandeling werd er abnormale spraak, verlies van coördinatie gezien en de patiënt kon niet meer lopen. Deze patiënt is bijna volledig hersteld. Bij geen enkele andere patiënt zijn deze bijwerkingen gezien.

Mocht u een van deze bijwerkingen of een nieuwe bijwerking ervaren dan kunt u dit bespreken met uw onderzoeksarts.

Bijwerkingen van andere medicaties om uw eetlustvermindering of misselijkheid te behandelen:

Om de eventuele bijwerkingen als vermindering van uw eetlust, misselijkheid, van KPT-330 te behandelen worden er tijdens de studie ook andere medicatie voorgeschreven.

De hieronder genoemde medicatie kan uw eetlust en misselijkheid verbeteren maar kan ook leiden tot andere bijwerkingen. Samen met uw arts wordt de behandeling besproken.

Megestrolacetaat: misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, hoofdpijn, gewichtstoename als gevolg van toegenomen eetlust, verhoogde bloedglucose, stemmingswisselingen, hoge bloeddruk en huiduitslag.

Ondansetron: hoofdpijn, diarree, koorts, constipatie (verstopping), huiduitslag, blozen en tijdelijke veranderingen in het hartritme.

U dient alcoholconsumptie of producten die ethanol bevatten (zoals bepaalde hoestonderdrukkende middelen) te vermijden op dagen dat u KPT-330 neemt. Alcohol en ethanol kunnen de afbraak van KPT-330 in het lichaam verstoren; daarom dient alcoholconsumptie, met name op dagen van KPT-330-therapie, tot een minimum te worden beperkt. Op de dagen dat u KPT-330 neemt, dient u de inname van middelen die paracetamol bevatten te beperken tot 1 gram paracetamol.

Tijdens de deelname aan het onderzoek, dient u geen glutathion (GSH)-, S-adenosyl methionine (SAM)- of N-acetylcysteïne (NAC)- bevattende producten te gebruiken omdat deze de afbraak van KPT-330 in het lichaam kunnen verhogen.

Risico's van onderzoeksprocedures:

Bloedtests: bloedafname en naaldpuncties gaan gepaard met enig risico. Mogelijke bijwerkingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot: flauwvallen, bloedingen, blauwe plekken, ongemak, duizeligheid, infectie en/of pijn op de prikplaats. Zeldzame maar permanente zenuw afwijkingen kunnen voorkomen.

Elektrocardiogram (ECG): een ECG is een test die de elektrische activiteit van uw hart meet. Hierbij worden pads op uw huid geplakt terwijl de elektrische activiteit van het hart wordt geregistreerd. Huidirritatie door de ECG-elektrodes of pijn bij het verwijderen hiervan is een mogelijk risico.

Röntgenfoto borstkas: het kan zijn dat er een aan het begin van het onderzoek een röntgenfoto van uw borstkas moet worden gemaakt. Als er een röntgenfoto van uw borstkas moet worden gemaakt, zult u worden blootgesteld aan een zeer kleine hoeveelheid straling. Tijdens deze procedure zullen de nodige voorzorgsmaatregelen worden genomen om uw blootstelling te minimaliseren. Ernstige bijwerkingen van deze procedure zijn zeldzaam.

Polsoximetrie: er wordt een sonde bevestigd aan een lichaamsdeel (bijv. vinger of oorlel) om de zuurstofverzadiging in uw bloed te meten. Risico's in verband met deze procedure zijn miniem en zeldzaam. Het kleefmiddel in de sondes kan huidirritatie veroorzaken.

Beenmergaspiratie: er wordt een kleine hoeveelheid beenmerg afgenomen na lokale verdoving uit uw bekken. U kunt lichte tot matige pijn of ongemak voelen tijdens de procedure. Ernstige bijwerkingen van deze procedure zijn zeldzaam. Mogelijke risico's zijn huidbloedinkjes en huidinfectie op de plaats waar wordt afgenomen. Andere mogelijke maar zelden gemelde bijwerkingen na aspiratie zijn flauwvallen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, gepaard gaande met misselijkheid en een klamme huid. U moet het uw arts vertellen als u tijdens of kort na de procedure last krijgt van ongewenste reacties. Laat uw arts weten als u allergisch bent voor verdovingsmiddelen.

Oogonderzoek: de pupillen van uw ogen moeten voor het oogonderzoek worden verwijfd. Er worden oogdruppels gebruikt om de pupil van het oog te verwijden of te vergroten zodat de

oogarts beter zicht heeft op de binnenkant van uw oog. Deze oogdruppels zorgen vaak voor tijdelijk wazig zicht, wat per persoon varieert. Ze kunnen er ook voor zorgen dat fel licht vervelend is. Uw oogarts kan niet voorspellen hoe erg uw gezichtsvermogen hierdoor aangetast wordt, maar de bijwerkingen zijn tijdelijk en gaan uiteindelijk over. Autorijden kan onmiddellijk na een oogonderzoek lastig zijn, dus is het is verstandig als u vervoer hebt geregeld wanneer u de kliniek verlaat.

Bijlage 3: Informatie over verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

Voor de verzekering geldt een aantal uitsluitingen die u hieronder - kort weergegeven - aantreft. De precieze bepalingen zijn neergelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De tekst daarvan kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar.

De verzekeraar voor dit onderzoek is:

Naam: Chubb Insurance Company of Europe SE

Adres: Wegalaan 43, 2132 JD Hoofddorp

Telefoon: +31 23 566 1800

De verzekering biedt een maximale dekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het 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 uitblijvende verbetering of van verslechtering van deze gezondheidsproblemen.

Bijlage 4:

Toestemmingsformulier

Lees dit formulier zorgvuldig door.

Stel vragen als er iets is wat u niet begrijpt of als u iets wilt weten.

Onderzoekstitel: A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF THE SELECTIVE INHIBITOR OF NUCLEAR EXPORT (SINE) SELINEXOR (KPT-330) VERSUS SPECIFIED PHYSICIAN'S CHOICE IN PATIENTS \geq 60 YEARS OLD WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) WHO ARE INELIGIBLE FOR INTENSIVE CHEMOTHERAPY AND/OR TRANSPLANTATION

SOPRA-onderzoek: Een gerandomiseerd, open label, fase II onderzoek naar Selinexor bij oudere patiënten met gerecidiveerde AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en/of transplantatie

- Ik ben schriftelijk en mondeling geïnformeerd door de arts wiens handtekening hieronder staat, over de doelen van het klinisch onderzoek, het beoordelingsschema van het onderzoek, de effecten die te verwachten zijn, de mogelijke voor- en nadelen en over mogelijke risico's.
- Ik heb de schriftelijke informatie voor patiënten voor het bovengenoemde onderzoek gelezen en begrepen. Mijn vragen met betrekking tot deelname aan dit klinische onderzoek zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik zal een kopie ontvangen van mijn schriftelijke toestemmingsverklaring samen met de informatie voor patiënten.
- Ik heb voldoende tijd gehad om mijn beslissing te nemen.
- Ik ben geïnformeerd dat er verzekeringsdekking is voor letsel/schade, indien deze optreedt in het kader van het onderzoek.
- Ik weet dat mijn persoonlijke gegevens uitsluitend zullen worden bekendgemaakt aan externe instellingen voor onderzoeksdoeleinden in een vorm die mijn anonimiteit respecteert. Ik stem ermee in dat de betrokken specialisten die door Karyopharm Therapeutics bevoegd zijn, alsmede vertegenwoordigers van de autoriteiten en lokale ethische commissies, mijn originele gegevens inspecteren ter verificatie en controle, waarbij ze zich strikt houden aan hun geheimhoudingsverplichting.
- Ik stem ermee in om aan dit onderzoek deel te nemen. Mijn deelname is vrijwillig. Ik kan mijn toestemming voor deelname op elk moment intrekken, zonder dat dit nadelen oplevert voor mijn huidige en toekomstige medische zorg.
- Ik ben me ervan bewust dat ik me tijdens het klinisch onderzoek moet houden aan de eisen en beperkingen die in de informatie voor patiënten worden genoemd. De arts kan mijn deelname aan het klinisch onderzoek op elk moment stopzetten in het belang van mijn gezondheid of om andere redenen die in de patiënteninformatie staan.
- Ik stem ermee in dat mijn huisarts over mijn onderzoeksdeelname wordt ingelicht.
- Ik stem er mee in / ik stem er niet mee in (omcirkel één van beide) dat mijn monsters worden bewaard voor maximum 15 jaar en dat ik opnieuw gecontacteerd word indien de opdrachtgever bijkomend onderzoek wenst uit te voeren op mijn monsters.

Plaats, datum	Handtekening van de patiënt
---------------	-----------------------------

Bevestiging van de onderzoeker: Ik bevestig hierbij dat ik de aard, het belang en de implicaties van het onderzoek aan deze patiënt heb uitgelegd. Ik bevestig dat ik heb voldaan aan alle verplichtingen die met dit onderzoek verband houden. Indien ik op enig moment tijdens het onderzoek aspecten te weten kom die van invloed kunnen zijn op de bereidheid van de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen, zal ik hem/haar hiervan meteen op de hoogte stellen.

Plaats, datum	Handtekening van de onderzoeker
---------------	---------------------------------