

EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group

EORTC Gynecological Cancer Group

EORTC 62113-55115

(EudraCT nummer 2013 - 000762 - 11)

(NCT01913652)

Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterinen sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

Informatieblad voor de patiënt en geïnformeerde instemming

| PIS/IC versie | Datum goedkeuring/ kennisgeving PRC | Wijzigingsreferentie | | Van toepassing op protocol |
|---------------|--|----------------------|---------------|-------------------------------|
| | | Nr. | Classificatie | |
| 1.0 | 05.11.13 | ---- | ---- | Versie 1.0 en latere versies |

Inhoud

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Waarom wordt dit onderzoek uitgevoerd? | 3 |
| 2 | Wat houdt het onderzoek in? | 3 |
| 3 | Zijn er voordelen verbonden aan deelname aan het onderzoek? | 4 |
| 4 | Zijn er nadelen verbonden aan deelname aan het onderzoek? | 4 |
| 5 | Welke andere mogelijkheden zijn er als ik niet aan dit onderzoek meedoe? | 4 |
| 6 | Hoeveel mensen zullen aan dit onderzoek deelnemen? | 4 |
| 7 | Wat zal er gebeuren als ik aan dit onderzoek deelneem? | 4 |
| 8 | Wat gebeurt er wanneer de behandeling in het kader van dit onderzoek eindigt? | 5 |
| 9 | Waarom wordt bloed en weefsel afgenomen en waar wordt het voor gebruikt? | 6 |
| 10 | Overzicht van het onderzoek | 7 |
| 11 | Kan ik mijn deelname aan het onderzoek stop zetten? | 7 |
| 12 | Waarom wordt er gevraagd of ik een toestemmingsformulier onderteken?? | 8 |
| 13 | Welke mogelijke bijwerkingen kan ik van het onderzoek verwachten? | 8 |
| 14 | Wat gebeurt er als ik schade lijdt door mijn deelname aan het onderzoek? | 9 |
| 15 | Wordt mijn medische informatie vertrouwelijk gehouden? | 9 |
| 16 | Zijn er kosten verbonden aan de deelname aan dit onderzoek? | 10 |
| 17 | Wie is wettelijk verantwoordelijk voor het onderzoek en hoe wordt het gefinancierd? | 10 |
| 18 | Wie heeft dit onderzoek goedgekeurd? | 10 |

Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterinen sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

Wij vragen uw medewerking aan een wetenschappelijk onderzoek (ook wel 'onderzoek' genoemd). Deze informatie is bedoeld als aanvulling op de voorlichting van uw arts en/of verpleegkundige. Deelname is geheel vrijwillig. Denk rustig na over uw beslissing, en bespreek het met uw vrienden, familieleden of andere mensen die u geschikt acht. Als u vragen hebt, kunt u uw behandelend arts om meer uitleg vragen.

U wordt gevraagd voor deelname aan dit onderzoek omdat u een baarmoedersarcoom hebt, waarvoor u binnenkort chemotherapie zult krijgen.

1 Waarom wordt dit onderzoek uitgevoerd?

Na behandeling met chemotherapie kan de tumor weer opnieuw uitgroeien, ook als de chemotherapie goed gewerkt heeft. Cabozantinib, een geneesmiddel dat de bloedvaten remt die de tumor voeden, kan mogelijk de uitgroei van kanker na chemotherapie remmen. Dit onderzoek kijkt of dit inderdaad werkt en of het veilig is voor vrouwen met een baarmoedersarcoom. Het onderzoek gebeurt bij vrouwen die goed gereageerd hebben op chemotherapie.

2 Wat houdt het onderzoek in?

Alle deelnemers zullen 4-6 kuren chemotherapie krijgen. Dit staat los van het onderzoek, en is ook de behandeling als u niet meedoet aan het onderzoek. Wel zullen de gegevens van de chemotherapie worden bijgehouden voor het onderzoek. Als de tumor na die kuren stabiel of kleiner geworden is, komt u in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. Als u niet goed gereageerd hebt op de chemotherapie (dus als de tumor groter is geworden), zult u niet aan het onderzoek mee kunnen doen, ook al heeft u voor het begin van de chemotherapie al uw toestemming gegeven.

Als u mee kunt doen, wordt u door een computer willekeurig ingedeeld in één van twee groepen. Als u deel uitmaakt van groep 1, zult u cabozantinib in de vorm van een pil ontvangen. Dit is de onderzoeksbehandeling. Als u deel uitmaakt van groep 2, zult u een zogenaamde 'placebo' in de vorm van een pil ontvangen. Een placebo lijkt op het echte geneesmiddel, maar het is het niet. Het bevat geen actieve ingrediënten. U weet niet of u het onderzoeksmiddel of de placebo krijgt, en uw arts weet dat ook niet. (Als uw arts echter om veiligheids- of andere redenen moet weten welke behandeling u ontvangt, kan hij het natuurlijk te weten komen.) Dat is belangrijk om het resultaat onbevooroordeeld te kunnen evalueren. U hebt evenveel kans om in groep 1 als in groep 2 terecht te komen. U slikt de medicijnen zolang u ze goed verdraagt, en er geen aanwijzingen zijn dat de ziekte terugkomt, voor een maximum van 2 jaar. Als u zou moeten stoppen omdat de kanker terugkomt, kan uw arts uitzoeken in welke groep u zat. Als dat de placebogroep was, kunt u (als u dat tenminste wilt) op dat moment overgaan op het onderzoeksmiddel.

3 Zijn er voordelen verbonden aan deelname aan het onderzoek?

Het is niet te zeggen of deelname aan dit onderzoek uw gezondheid zal verbeteren. De artsen hopen dat cabozantinib kanker beter zal bestrijden dan de gebruikelijke praktijk om geen verdere behandeling te geven na de standaardtherapie, maar dat is nog niet bewezen. De informatie uit dit onderzoek zou toekomstige kankerpatiënten kunnen helpen.

4 Zijn er nadelen verbonden aan deelname aan het onderzoek?

Door deelname aan het onderzoek ondergaat u extra onderzoek en (zoals bv hartonderzoek, meer scans, meer bloedonderzoek) en dat kan belastend zijn. In het kader van dit onderzoek zult u worden blootgesteld aan extra straling van CT-scans. CT-scans gebruiken röntgenstralen om beelden van uw lichaam te maken. CT-scans geven een hogere stralingsdosis af dan gewone röntgenstralen, maar geven de arts meer informatie. Het belangrijkste risico van blootstelling aan röntgenstralen is het ontstaan van een andere kanker, vele jaren na de blootstelling. De hoeveelheid straling die u van de bijkomende CT-scans ontvangt, wordt niet als beduidend beschouwd voor een patiënt met uw aandoening, aangezien het bijkomende risico van het ontstaan van kanker door de gematigde blootstelling als verwaarloosbaar mag worden beschouwd. De verwachting is dat u maximaal 6 extra CT scans zult ondergaan als u meedoet aan dit onderzoek. We verwachten dat dit voor de meeste patiënten 3 extra scans zullen zijn (afhankelijk van hoelang u de pillen slikt) vergeleken met wat u zou krijgen bij de standaardbehandeling (namelijk alleen bij klachten). Als u in de cabozantinibgroep valt, kunt u bijwerkingen van cabozantinib ervaren (zie onder).

5 Welke andere mogelijkheden zijn er als ik niet aan dit onderzoek meedoe?

Uw arts zal met u bespreken wat de behandelmogelijkheden zijn als u niet meedoet aan dit onderzoek. In het algemeen krijgen patiënten in uw situatie geen aanvullende behandeling na de standaard chemotherapie.

6 Hoeveel mensen zullen aan dit onderzoek deelnemen?

Ongeveer 54 patiënten zullen in dit onderzoek worden behandeld.

7 Wat zal er gebeuren als ik aan dit onderzoek deelneem?

Voor u begint met de onderzoeksbehandeling, zult u enkele tests moeten ondergaan om te kijken of u inderdaad veilig aan dit onderzoek kunt deelnemen.

Stap 1 Registratie

Nadat uw arts u geschikt acht voor een mogelijke deelname aan het onderzoek, en indien u akkoord gaat en het toestemmingsformulier heeft ondertekend, wordt u geregistreerd. Daarna wordt een stukje van de tumor opgestuurd naar een centrale instantie, waar opnieuw gekeken wordt om te bevestigen dat u inderdaad een sarcoom heeft.

Ondertussen begint u gewoon met de geplande chemotherapie, die u ook krijgt als u niet met het onderzoek meedoet. Uw arts zal u meer informatie geven over uw chemotherapie.

Nadat uw chemotherapie is afgerond en uw diagnose is bevestigd, zal uw arts alles in gang zetten om te bevestigen dat er niets is dat uw deelname aan het onderzoek belet.

Stap 2 Indeling in één van de twee groepen van het onderzoek ('randomisatie')

De meeste van deze tests maken deel uit van de standaardbehandeling van kanker en kunnen ook gebeuren als u niet aan dit onderzoek meedoet. Als u sommige ervan onlangs hebt ondergaan, hoeven ze misschien niet herhaald te worden.

Het gaat om:

- ◆ lichamelijk onderzoek
- ◆ rontgenonderzoek, dat zal meestal een CT-scan of MRI zijn
- ◆ bloed- en urinetests
- ◆ echocardiografie (ECHO) en elektrocardiogram (ECG) om uw hartfunctie te controleren
- ◆ zwangerschapstest voor vrouwen die zwanger kunnen worden
- ◆ extra bloedmonster (ongeveer 1 eetlepel) die voor de behandeling wordt genomen, als u ermee instemt deel te nemen aan toekomstig onderzoek (zie sectie 7)
- ◆ vragenlijsten over uw levenskwaliteit, om uw zelfverklaarde gezondheidstoestand te beoordelen

Als blijkt dat u om wat voor reden niet in aanmerking komt om deel te nemen aan het onderzoek, zal uw arts met u bespreken wat de mogelijkheden zijn.

Stap 3 Behandelperiode met cabozantinib/placebo

- ◆ U moet elke dag een pil nemen (cabozantinib of placebo) zonder voedsel en met een groot glas water (ten minste 240 ml). U mag ten minste 2 uur vóór en ten minste 1 uur na inname van het geneesmiddel niet eten.
- ◆ De eerste 2 maanden worden elke de 2 weken bloed- en urinetests gedaan, en daarna eenmaal per maand.
- ◆ Eenmaal per maand komt u naar de polikliniek, voor lichamelijk onderzoek en een gesprek over hoe het met u gaat, en of u bijwerkingen heeft.
- ◆ De eerste 2 maanden elke maand een Elektrocardiogram (ECG), daarna om de maand.
- ◆ Extra bloedafnames als u meedoet aan het aanvullend wetenschappelijk onderzoek (zie daarvoor punt 9).
- ◆ Invullen van vragenlijsten over hoe u zich voelt, om de 8 weken tijdens het eerste jaar van de behandeling in dit onderzoek.
- ◆ Elke 8 weken na het begin van uw behandeling worden CT- of MRI-scans gemaakt om te kijken of uw kanker nog onder controle is. Als u langer dan een jaar doorgaat met de pillen, worden de scans elke 12 weken gemaakt in het tweede jaar.

8 Wat gebeurt er wanneer de behandeling in het kader van dit onderzoek eindigt?

U slikt de medicijnen zolang u ze goed verdraagt, en er geen aanwijzingen zijn dat de ziekte terugkomt, voor een maximum van 2 jaar. Nadat u gestopt bent met de onderzoeksmedicatie, zal de

arts u vragen om voor een aantal controleonderzoeken naar het ziekenhuis te komen. Het gaat om bloedafnames, en een CT- of MRI-scan.

Als u bent gestopt omdat de kanker is teruggekomen, kan uw arts uitzoeken in welke groep u zat. Als dat de placebogroep was, kunt u (als u dat tenminste wil) vanaf dat moment overgaan op het onderzoeksmiddel. In dat geval krijgt u de zeer regelmatige onderzoeken alsof u net begonnen bent in het onderzoek (zoals boven beschreven bij wat er gebeurt tijdens de behandelperiode).

9 Waarom wordt bloed en weefsel afgenomen en waar wordt het voor gebruikt?

De wetenschap verandert steeds, en het is belangrijk dat de onderzoekers een gedeelte van uw tumormateriaal kunnen gebruiken voor toekomstige ontdekkingen en onderzoek om de kennis van uw ziekte te verbeteren. Het proces van de bewaring van biologisch materiaal heet biobanking. Biobanking gebeurt in overeenstemming met alle internationale en nationale wettelijke vereisten om uw rechten te waarborgen .

Voor de biobanking in het kader van dit onderzoek, vragen wij u om toestemming, om het tumorweefsel dat in het centrale laboratorium beoordeeld wordt om te bevestigen dat u een sarcoom heeft, te bewaren. Daarnaast zouden wij op verschillende tijdstippen tijdens uw behandeling wat extra bloed willen afnemen (op de momenten dat u toch al geprikt wordt), zo'n 15 ml (ongeveer 1 eetlepel) per keer, in totaal 60 ml. Als u daarmee akkoord gaat, wordt het op een later tijdstip gebruikt voor op dit ogenblik nog niet gedefinieerd onderzoek. Dat onderzoek zal overigens wel direct te maken hebben met de zeldzame vorm van kanker die u heeft. Uw biologisch materiaal zal de onderzoekers helpen om uw kanker en de respons van tumoren op de behandeling beter te begrijpen. Deze nieuwe analyses zullen pas na evaluatie door onafhankelijke deskundigen en goedkeuring door de Ethische Commissie worden uitgevoerd.

De resultaten van het onderzoek dat met uw biologische materiaal is gebeurd, zullen niet aan u of uw arts worden meegedeeld. Deze informatie zal niet in uw medisch dossier worden opgenomen. Het lichaamsmateriaal zal 20 jaar worden bewaard.

Men zal uw bloed en gegevens verwerken zonder uw naam, persoonlijk identificatienummer of andere direct herkenbare soort informatie. Alle informatie wordt gecodeerd.

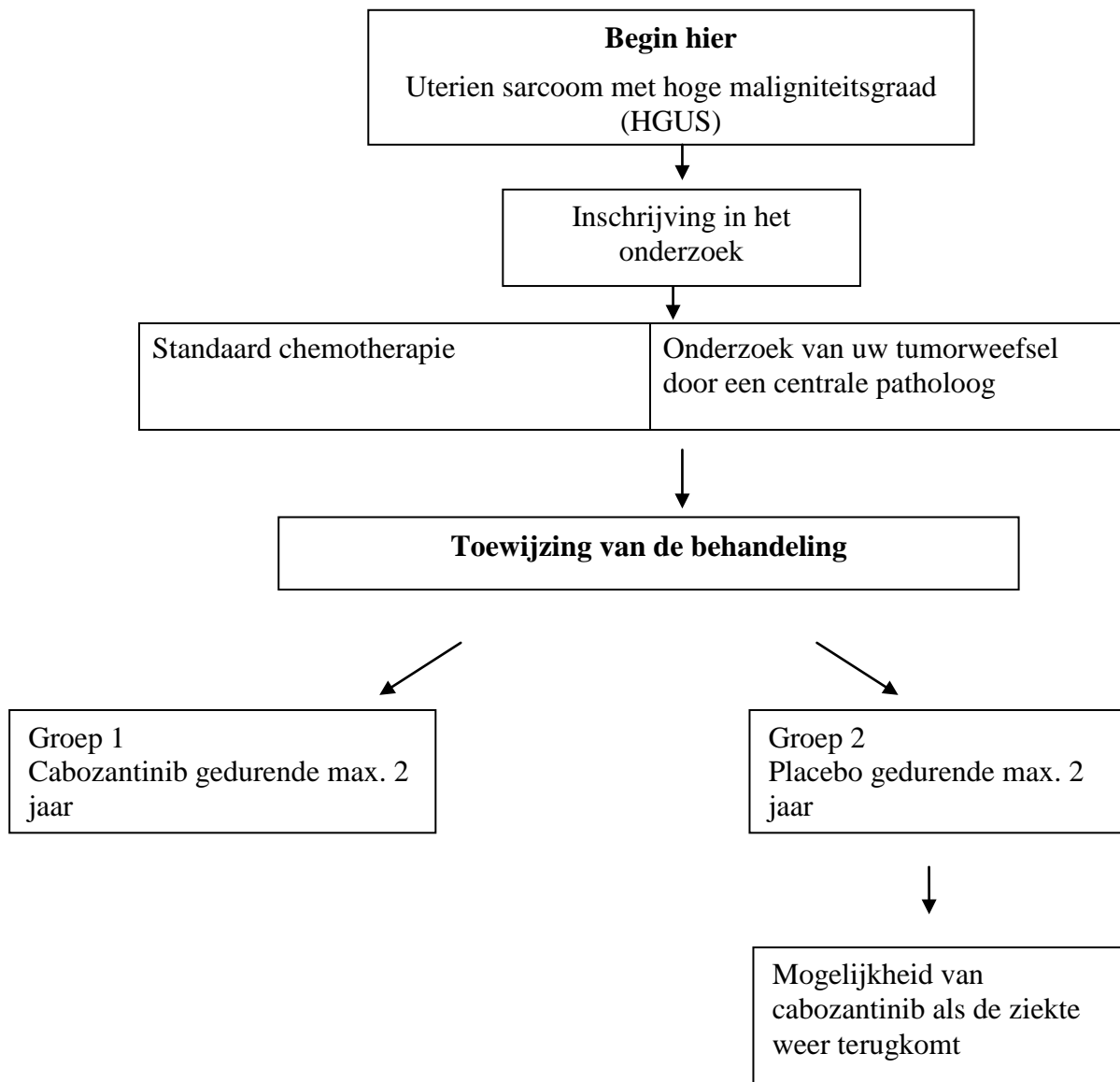
Voor deze extra onderzoeken geeft u apart toestemming. U kunt ook meedoen met het onderzoek als u hier geen toestemming voor geeft. Alleen u kunt beslissen of wij resterende tumormateriaal voor toekomstig onderzoek mogen bewaren. Uw beslissing, positief of negatief, zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling.

Als u nu beslist dat uw tumormateriaal voor onderzoek mag worden bewaard, kunt u zich later nog altijd bedenken. Neem gewoon contact op met uw behandeld arts en laat ons weten dat u niet langer wenst dat wij uw tumormateriaal gebruiken. Eventueel resterend materiaal zal dan niet meer voor onderzoek worden gebruikt.

Uw tumormateriaal zal uitsluitend voor onderzoek worden gebruikt. Het zal niet worden verkocht. Het onderzoek dat met uw tumormateriaal gebeurt, kan helpen om in de toekomst nieuwe producten te ontwikkelen.

Het belangrijkste risico voor u is de vrijgave van informatie uit uw medisch dossier. Wij zullen ons best doen om ervoor te zorgen dat uw persoonlijke informatie vertrouwelijk blijft.

10 Overzicht van het onderzoek



11 Kan ik mijn deelname aan het onderzoek stop zetten?

Uw deelname aan dit onderzoek is vrijwillig. Als u beslist om mee te doen, staat het u vrij om op elk ogenblik met het onderzoek te stoppen, zonder opgave van reden en zonder nadelige gevolgen voor u.

Als u eraan denkt om de behandeling te stoppen, is het belangrijk dat u de arts informeert. Hij of zij zal u uitleggen hoe u veilig kunt stoppen, zodat eventuele risico's van de behandeling correct kunnen worden geëvalueerd. Het is ook belangrijk dat u met uw arts bespreekt welke nazorg en welke tests u het best kunnen helpen.

Uw arts kan ook op elk ogenblik beslissen om u niet langer aan het onderzoek te laten deelnemen, als hij/zij meent dat het in uw beste belang is.

12 Waarom wordt er gevraagd of ik een toestemmingsformulier onderteken??

Door het toestemmingsformulier te ondertekenen geeft u aan dat u op de hoogte bent van het feit dat u aan een onderzoek meedoet, dat u goed geïnformeerd bent, en dat u toestemming geeft voor de onderzoeksbehandeling en aanverwante handelingen zoals beschreven. U krijgt een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier. Het origineel vormt onderdeel van uw patientendossier, om te documenteren dat u inderdaad toestemming heeft gegeven.

Als tijdens het onderzoek nieuwe informatie over cabozantinib beschikbaar komt, die invloed zou kunnen hebben op uw gezondheid of uw bereidheid om aan het onderzoek mee te doen, wordt u op de hoogte gebracht. Ook als het onderzoek om wat voor reden dan ook gewijzigd wordt, zal dit met u besproken worden.

13 Welke mogelijke bijwerkingen kan ik van het onderzoek verwachten?

Het is mogelijk dat u tijdens het onderzoek bijwerkingen ervaart. De artsen kennen echter niet alle mogelijke neveneffecten. Informeer uw arts over alle bijwerkingen, bezoeken aan artsen of ziekenhuisopnamen tijdens het onderzoek.

Bijwerkingen kunnen mild of zeer ernstig zijn. Uw medisch team kan u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te helpen verlichten. Veel bijwerkingen verdwijnen snel wanneer u het geneesmiddel niet langer gebruikt. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig en langdurig of zelfs blijvend zijn.

Het onderzoeksmiddel cabozantinib remt de bloedvaten die tumoren nodig hebben om te groeien. Het is geregistreerd in de Verenigde Staten voor andere kankervormen dan baarmoedersarcom, en wordt in een aantal andere kankersoorten getest. In Nederland of andere Europese landen is het niet op de markt. Cabozantinib is inmiddels door meer dan 1500 patiënten gebruikt, maar niet eerder voor baarmoedersarcom.

Het kan onder meer de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- ◆ bloedafwijkingen (zoals verlaagde weerstand met kans op infecties; bloedarmoede; lage aantallen bloedplaatjes waardoor de stolling verslechtert)
- ◆ een verhoogde bloeddruk
- ◆ afwijkingen op het ECG (al dan niet met hartklachten)
- ◆ diarree, misselijkheid, braken, pijn in de mond
- ◆ roodheid, zwelling en pijn ter hoogte van de handpalmen en voetzolen; doorgaans 'hand- en voetsyndroom' genoemd.
- ◆ verlies van gevoel, gevoelloosheid en tintelingen van de vingers en tenen, moeilijkheden bij het stappen
- ◆ laboratoriumafwijkingen in lever- en alvleesklier waarden

Risico's voor de voortplanting:

- ◆ Tijdens uw deelname aan dit onderzoek mag u niet zwanger worden, omdat het onderzoeksgeneesmiddel gevolgen kan hebben voor een ongeboren baby
- ◆ U mag tijdens dit onderzoek geen borstvoeding geven .
- ◆ Het is belangrijk dat u begrijpt dat u tijdens deze onderzoek en tot 4 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel contraceptie moet gebruiken
- ◆ Praat met uw arts over het type van voorbehoedsmiddel dat u zult gebruiken. Bepaalde methoden zijn mogelijk niet geschikt voor deze situatie

Raadpleeg uw arts voor meer informatie over risico's en bijwerkingen.

Overige medicatie en voeding

Gelieve de arts op de hoogte te brengen van alle overige door u gebruikte geneesmiddelen of wijzigingen van uw normale behandeling tijdens de onderzoeksperiode. Dit omvat ook alternatieve geneeskunde, voedingssupplementen of vrij verkochte geneesmiddelen die met uw onderzoeksbehandeling zouden kunnen reageren.

14 Wat gebeurt er als ik schade lijdt door mijn deelname aan het onderzoek?

De European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), de sponsor van dit onderzoek, heeft in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving een verzekering afgesloten voor de dekking van mogelijke risico's in verband met uw deelname aan deze klinische onderzoek. Meer informatie over de verzekering vindt u in appendix 2.

15 Wordt mijn medische informatie vertrouwelijk gehouden?

Wij zullen verzekeren dat de persoonlijke informatie in uw medisch dossier vertrouwelijk blijft, in overeenstemming met de wetgeving voor gegevensbescherming van uw land en met de Europese wetten. Wel brengen wij uw huisarts op de hoogte van uw deelname aan dit onderzoek. Als u dat niet wilt, kunt u niet meedoen.

De hoofdonderzoeker en het studie personeel, en daartoe wettelijk bevoegde personen/vertegenwoordigers van toezichthoudende hebben toegang tot de onderzoeksgegevens en de relevante delen van uw medisch dossier. Het doel van die toegang is om te controleren of de in het onderzoek verzamelde gegevens overeenkomen met de gegevens in uw medisch dossier. Iedereen die toegang heeft tot deze gegevens is gebonden aan een geheimhoudingsplicht.

Uw naam zal niet voorkomen op de bloed- of tumormonsters, in de onderzoeksgegevens of in de databank van bloed- en tumormonsters. Enkel een codenummer legt een verband tussen uw gegevens en bloed/weefsel en u.

Alleen uw arts kan u identificeren. Indien gegevens of monsters uit het onderzoek met andere onderzoekers in andere landen worden uitgewisseld, zullen alle voorzorgsmaatregelen worden genomen om de privacy van de gegevens te vrijwaren.

Uw gegevens zullen 20 jaar worden bewaard.

16 Zijn er kosten verbonden aan de deelname aan dit onderzoek?

U hoeft niet te betalen voor het onderzoeksgeneesmiddel (cabozantinib of placebo), bezoeken of tests die specifiek voor dit onderzoek worden uitgevoerd. U (en/of uw ziektekostenverzekering) moeten wel de kosten van uw normale medische verzorging betalen, zoals de chemotherapie, chemotherapie-specifieke controles en de gebruikelijke vervolgonderzoeken. Als u extra moet komen voor handelingen puur in het kader van het onderzoek, worden de reiskosten vergoed.

17 Wie is wettelijk verantwoordelijk voor het onderzoek en hoe wordt het gefinancierd?

De internationale organisatie voor kankeronderzoek EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer) is als sponsor wettelijk verantwoordelijk voor deze studie. Het onderzoek wordt uitgevoerd met financiële steun van het bedrijf Exelixis, de producent van cabozantinib.

De arts die het onderzoek uitvoert, zal niet worden betaald voor de opname en de behandeling van de patiënten in het onderzoek. U zult evenmin worden betaald voor uw deelname aan het onderzoek. Uw ziekenhuis zal een vergoeding ontvangen voor al het bijkomende werk.

18 Wie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

Dit onderzoek is goedgekeurd volgens de nationale en de Europese wetgeving.

Het onderzoeksprotocol is beoordeeld door een onafhankelijke groep mensen, een zogenaamd Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC), die moet nagaan of alle voorwaarden met betrekking tot uw veiligheid en rechten worden gerespecteerd. Dit onderzoek is beoordeeld door en heeft een gunstig advies gekregen van de METC van _____ op _____.

19 Wie kan mijn vragen over het onderzoek beantwoorden en word ik op de hoogte gebracht van de resultaten van het onderzoek?

U kunt alle vragen of problemen over deze onderzoek met uw arts bespreken.

U kunt ook met uw huisarts praten, die eveneens sommige van uw vragen zal kunnen beantwoorden.

Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijk deskundige. Zijn of haar gegevens vindt u in bijlage 4.

De resultaten van het onderzoek zullen beschikbaar zijn nadat ze afgerond is en in een medisch tijdschrift worden gepubliceerd of op een wetenschappelijke conferentie worden gepresenteerd.

Als u de resultaten of de publicatie wenst te zien, kunt u dat aan uw behandelend arts vragen.

Formulier 1 voor geïnformeerde toestemming van het hoofdonderzoek:

Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II studie onderzoek ter evaluatie van onderhoudstherapie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij baarmoedersaroom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide volgend na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

Door dit formulier te ondertekenen, stem ik toe om deel te nemen aan dit onderzoek. Ik heb een kopie van het informatieblad voor de patiënt ontvangen. Ik ben correct geïnformeerd over het onderzoek en heb voldoende tijd gekregen om over mijn deelname na te denken. Ik begrijp dat mijn deelname volledig vrijwillig is en dat ik het recht heb om mijn deelname aan het onderzoek op elk ogenblik en zonder opgave van reden stop te zetten.

Ik besef dat informatie over mij en mijn tumormateriaal die wordt verzameld voor ik mijn deelname stopzet, gebruikt zal worden als onderzoeksmateriaal en om de veiligheid van het geneesmiddel te beoordelen. Ik begrijp dat alle gegevens die over mij worden verzameld vertrouwelijk zullen blijven.

Ik begrijp dat, als ik ermee instem om aan dit onderzoek deel te nemen, centrale pathologische bevestiging van het tumorweefsel is vereist.

Ik ga ermee akkoord dat mijn huisarts geïnformeerd wordt over mijn deelname aan dit onderzoek.

Ik ga akkoord met de overbrenging van informatie en tumorweefsel binnen de Europese Unie of naar andere landen, met inbegrip van de VS, voor onderzoeksdoeleinden. De informatie en het tumormateriaal die in het onderzoek worden verzameld, kunnen indien nodig aan andere onderzoekers worden overhandigd om ze op dezelfde manier te gebruiken, namelijk in situaties waar het ontwikkelingswerk volledig of gedeeltelijk door een andere organisatie wordt gedaan. Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen zijn het onderzoeksteam, vertegenwoordigers van de opdrachtgever van het onderzoek en vertegenwoordigers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Ik ga ermee akkoord dat mijn gegevens 20 jaar worden bewaard.

Naam van de deelnemer

Datum

Handtekening

Ik heb patiënte voorgelicht over dit onderzoek en haar vragen beantwoord.

Naam van de onderzoeker of de door de onderzoeker aangestelde persoon om deel te nemen aan de procedure van de geïnformeerde toestemming.

Datum

Handtekening

Formulier 2 voor geïnformeerde toestemming voor extra weefsel onderzoek en extra bloedonderzoek:

Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II studie onderzoek ter evaluatie van onderhoudstherapie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterinen sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide volgend na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

Let op: Dit gedeelte van het formulier voor geïnformeerde toestemming gaat over extra onderzoek met deelnemers aan de hoofdonderzoek. Als u niet aan dit bijkomende onderzoek mee wil doen, kunt u nog altijd deelnemen aan het hoofdonderzoek.

Toestemmingsformulier voor het optionele gebruik van uw biologische materiaal voor onderzoek
Over het gebruik van uw biologisch materiaal voor onderzoek

Lees elk van de onderstaande zinnen en denk na over uw keuze. Nadat u elke zin gelezen hebt, omcirkelt u 'Ja' of 'Nee'. Als u vragen hebt, kunt u uw arts of verpleegkundige raadplegen. Uw beslissing, positief of negatief, zal geen gevolgen hebben voor uw verzorging.

Ik stem toe met de deelname aan dit bijkomend onderzoek.

Ja Nee

Mijn biologisch materiaal mag bewaard worden voor toekomstig onderzoek met het oog op de kennis, de preventie of de behandeling van kanker.

Ja Nee

U zult een kopie van dit formulier ontvangen. Raadpleeg uw onderzoekarts voor meer informatie deze onderzoek.

Ik heb een kopie van alle 2 pagina's van dit formulier ontvangen. Ik heb het gelezen of het is mij voorgelezen. Ik begrijp de informatie en heb antwoord gekregen op mijn vragen. Ik stem in met deelname aan het onderzoek.

Ik ga ermee akkoord dat mijn lichaamsmateriaal 20 jaar worden bewaard.

Naam van de deelnemer

Datum

Handtekening

Ik heb de patiënte voorgelicht over dit onderzoek en haar vragen beantwoord. _____

Naam van de onderzoeker of de door de
onderzoeker aangestelde persoon om deel te nemen aan
de procedure van de geïnformeerde toestemming.

Datum

Handtekening

Bijlagen:**1. Overzicht van onderzoeken tijdens behandeling**

| | Voor de studie | Tijdens de behandeling | | | Einde van de behandeling (binnen 30 dagen na laatste dosis) | Controle na de behandeling | | |
|---------------------------------------|----------------|------------------------|---|---------------------|--|-----------------------------------|--|---|
| | | Voor randomisatie | Eerste 8 weken | Vanaf 8 weken | | 30 – 37 dagen na de laatste dosis | Controle | |
| | | | | | | | Patiënten overgegaan van placebo naar cabozantinib | Patiënten waarbij de kanker niet is teruggekomen na twee jaar behandeling |
| Toestemming | X | | | | | | | |
| Lichamelijk onderzoek | | X | elke 2 weken | elke 4 weken | X | | X | |
| Bloedonderzoek | | X | elke 2 weken | elke 4 weken | | X | X | |
| Urine onderzoek | | X | elke 2 weken | elke 4 weken | | X | X | |
| ECG | | X | elke 4 weken | indien noodzakelijk | X | | X | |
| Hartonderzoek met scan of echo | | X | indien noodzakelijk | | | | | |
| CT/MRI scan | X | X | elke 8 weken jaar 1 en elke 12 weken jaar 2 | | X | | elke 8 weken jaar 1 en elke 12 weken jaar 2 | elke 16 weken |
| Opvragen weefsel | | X | elke 4 weken | | X | | | |

2. Verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft EORTC 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').

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam : **Newline Syndicate 1218 at Lloyd's**
Adres One Lime Street
Londen EC3M 7HA
Verenigd Koninkrijk
Polisnummer : 66990814A000
Verzekeringnemer : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
Verzekerd onderzoek : Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterine sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling (6 deelnemende proefpersonen)

Bij schade kunt u direct contact leggen met de schaderegelaar. De schaderegelaar van het onderzoek is:

Naam : Lloyd's Netherlands Representative B.V
Adres : Beursplein 37
Postbus 30196
3001 DD Rotterdam
Nederland
Telefoonnummer : +31 (0) 10 205 2110
Faxnummer : +31 (0) 10 205 2119
Contactpersoon : Ralph van Helden
E-mail: Ralph.VanHelden@lloyds.com

De verzekering biedt een dekking van EUR 650.000 per proefpersoon en EUR 5.000.000 voor het hele 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 als het risico uiterst 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.

3. Bijwerkingen van cabozantinib

Hieronder volgt een opsomming van de bijwerkingen die we tot nu kennen van cabozantinib, en hoe vaak ze voorkomen. Uiteraard verwachten we niet dat u al deze bijwerkingen zult krijgen. Bijwerkingen optredend bij 5 tot 20% van de met cabozantinib behandelde kankerpatiënten

| | |
|--|---|
| Verstopping | Afwijkende elektrische activiteit van het hart die mogelijk ernstige verandering in hartritme kan veroorzaken |
| Buikpijn | Verlaagde concentratie magnesium in het bloed |
| Maagklachten of spijsverteringsproblemen | Verlaagde concentratie fosfor, calcium of kalium in het bloed |
| Brandend maagzuur | Eiwit in de urine (kan wijzen op nierbeschadiging) |
| Zweren of zwellingen in mond en keel | Verhoogde concentratie alveesklierenzymen in het bloed (kan wijzen op schade aan de alveesklier) |
| Pijn in de mond | Veranderingen in uitslagen van bloedtesten waarmee de lever wordt gecontroleerd (kan wijzen op leverschade) |
| Pijnlijke tong | Verhoogde concentratie lactaatdehydrogenase in het bloed (kan wijzen op weefsel- en orgaanschade) |
| Keelpijn | Verhoogde concentratie alkaline fosfatase in het bloed (kan wijzen op schade aan de galblaas) |
| Moeilijkheden met slikken | Verandering in de werking van de schildklier |
| Ontsteking van de slijmvliezen | Verlaagde concentratie bloedplaatjes (geeft verhoogd risico op bloeding of bloedingen zijn moeilijker te stoppen) |
| Zwakte | Verlaagde concentratie witte bloedcellen (kan het risico op infecties vergroten) |
| Hoofdpijn | Verlaagde concentratie rode bloedcellen (anemie), wat vermoeidheid of kortademigheid kan veroorzaken |
| Duizeligheid | |
| Uitdroging | |
| Droge mond | |
| Droge huid | |
| Huiduitslag | |
| Pijn in handen en voeten | |
| Spierspasmen | |
| Veranderingen in haarkleur | |
| Haarverlies | |
| Winderigheid | |
| Kortademigheid | |

De volgende zelden voorkomende bijwerkingen kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met cabozantinib. Het is belangrijk om te benadrukken dat deze bijwerkingen niet noodzakelijkerwijs veroorzaakt worden door cabozantinib, ook al werden ze gemeld tijdens behandeling met cabozantinib.

Als u zich in de kliniek bevindt en een of meer van de hieronder genoemde tekenen of symptomen krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan de medewerkers in de kliniek. Als u zich echter niet meer in de kliniek

bevindt en een of meer van de hieronder genoemde tekenen of symptomen krijgt, bel dan uw arts en ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Zelden voorkomende bijwerkingen van gastrointestinale perforatie (gaten in de maag of ingewanden), gaten die ontstaan tussen twee organen (bijvoorbeeld tussen de luchtpijp en de slokdarm), en ernstige bloedingen zijn voorgekomen bij proefpersonen die behandeld werden in de onderzoeken naar cabozantinib. Deze voorvallen en andere bijwerkingen die bij minder dan 5% van de kankerpatiënten voorkwamen en als belangrijk, ernstig of levensbedreigend (maar zelden fataal) gezien werden staan in de volgende tabel. Deze voorvallen deden zich voor bij onderzoeken waarbij alleen cabozantinib werd gegeven.

Overige medisch belangrijke bijwerkingen (niet genoemd hierboven) die voorkwamen bij < 5% van de kankerpatiënten die werden behandeld met alleen cabozantinib

| | |
|--|--|
| Hartaanval | Verspreide intravasculaire stolling (verstoring van de normale bloedstolling die leidt tot abnormale bloedingen) |
| Onsteking van de hartspier | |
| Pijn op de borst afkomstig van het hart | Verhoogde concentratie creatinine in het bloed (wat kan wijzen op nierproblemen) |
| Verhoogde concentratie hartenzymen die duiden op schade aan het hart | Nierfalen |
| Verminderde geleiding tussen de hartkamers | Verhoogde concentratie bilirubine in het bloed (wat kan wijzen op leverproblemen) |
| Versneld hartritme | Wondinfectie |
| Maag-darmperforatie (gaten in de maag of darmen) | Wonden die na een operatie opnieuw opengaan |
| Vorming van gaten tussen twee organen (bijvoorbeeld tussen luchtpijp en slokdarm) | Ophoesten van bloed |
| Tijdelijke verlamming van de darmen | Infecties |
| Diverticulitis (ontstoken 'zakjes' in de dikke darm) | Longontsteking |
| Darmobstructie | Opzwellen van de keel |
| Schade aan de alveesklier | Klaplong |
| Galstenen | Vochtophoping rond de longen |
| Anale zweer | Verlaagde concentratie zuurstof in het lichaam |
| Perirectale/rectale abscessen (met pus gevulde geïnfecteerde holtes in de buurt van het rectum, het deel van de dikke darm dat het dichtst bij de anus ligt) | Ademhalingsfalen |
| Vermindering van alle aantallen bloedcellen (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes) | Abscessen (geïnfecteerde holtes gevuld met pus) |
| Bloedarmoede veroorzaakt door vernietiging van rode bloedcellen | Verminderd functioneren van de hersenen of verminderde alertheid |
| Bloeding | Encefalopathie (een veranderde geestestoestand als gevolg van hersendisfunctie) |
| Maag- of darmbloedingen, die eruit kunnen zien als koffiedik of zwarte kleverige ontlasting | Overmatige slaperigheid |
| Rectale bloedingen | Flauwvallen |
| Aambeien en bloedende aambeien | Veranderingen in de geestestoestand |
| | TIA / beroerte |
| | Ongecoördineerde bewegingen |

| | |
|--|---|
| <p>Allergische reactie</p> <p>Neusbloedingen</p> <p>Beschadiging van het skeletspierweefsel</p> <p>Afsterven van botweefsel, in het bijzonder van de kaak</p> <p>Bloedprop in een grote ader,meestal in het been</p> <p>Bloedprop die vanuit een ader in de longen terecht komt</p> <p>Angio-oedeem (ernstige zwelling van de mond, lippen, tong, ogen en keel, of moeite met slikken of ademen)</p> | <p>Hersenvloeding</p> <p>Stikken in een capsule</p> <p>Gehoerverlies</p> <p>Koorts</p> <p>Verminderd gehalte aan natrium in het bloed</p> |
|--|---|

4. Contactgegevens inclusief onafhankelijk arts

Hoofdonderzoeker:

Naam dr A.M. Westermann Telefoonnummer 020 566 4182

Onderzoekers:

Naam dr J.M. Tromp Telefoonnummer 020 566 4182

Onafhankelijk arts:

Naam prof dr H.W. van Laarhoven Telefoonnummer 020 566 5955

Klachtencommissie

Naam Telefoonnummer 020 566 4094