

REFALS
INFORMATIE VOOR PROEFPERSONEN DIE DEELNEMEN AAN EEN KLINISCH
WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Titel van het onderzoek:	Effecten van orale levosimendan (ODM-109) op de ademhalingsfunctie bij patiënten met ALS
Verkorte titel:	REFALS
Titel voor proefpersonen:	Effecten van orale levosimendan op de ademhalingsfunctie bij patiënten met de ziekte amyotrofe laterale sclerose (ALS)

Inleiding

Geachte heer, mevrouw,

Hierbij nodigen we u uit om deel te nemen aan een wetenschappelijk onderzoek naar een onderzoeksmiddel dat oraal levosimendan (ook wel ODM-109) wordt genoemd. Voordat u beslist of u wel of niet wilt meedoen, is het belangrijk dat u begrijpt waarom dit onderzoek wordt uitgevoerd en wat eventuele deelname inhoudt.

Neem rustig de tijd om de onderstaande informatie zorgvuldig door te lezen. Bespreek het onderzoek met anderen als u dat prettig vindt. Als u iets niet duidelijk is of als u ergens meer informatie over wilt, kunt u contact opnemen met iemand van het studieteam. Zie Bijlage A voor de gegevens.

We wijzen u erop dat de woorden 'u' en 'uw' verwijzen naar de persoon die aan het onderzoek deelneemt, en niet naar een familielid, mantelzorger of wettelijk vertegenwoordiger dat/die dit toestemmingsformulier eventueel ondertekent namens de persoon die aan het onderzoek deelneemt.

Als u besluit deel te nemen, kunt u een e-mail sturen naar de onderzoeksverpleegkundige: B.vanderVelde-2@umcutrecht.nl. Zij zal dan contact met u opnemen om een eerste bezoek te plannen.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is ontworpen door een farmaceutisch bedrijf, Orion Corporation Orion Pharma, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland en wordt door onderzoeksartsen uitgevoerd in verschillende ziekenhuizen. Orion Corporation Orion Pharma betaalt de kosten voor dit onderzoek. Voor dit onderzoek zijn 450 proefpersonen uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 16 deelnemers meedoen.

Dit onderzoek is goedgekeurd door de ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is het bevestigen dat levosimendan (ODM-109) het ademhalingsvermogen kan verbeteren bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS) in vergelijking met behandeling met placebo. Het ademhalingsvermogen wordt gemeten aan de hand van de spirometrietest (langzame vitale capaciteit - SVC) in rugligging. De werking van het medicijn zal vergeleken worden met een placebo. Een placebo is een tablet zonder werkzame stof, een 'nepmiddel'.

Levosimendan (Simdax) is momenteel goedgekeurd als geneesmiddel dat via een ader wordt toegediend voor hartfalen. Het is goedgekeurd door de regelgevende autoriteiten in 60 landen Simdax® is in Nederland niet op de markt.

In dit onderzoek testen we levosimendan (ODM-109) voor ALS en dienen we het toe als capsule die u via de mond in neemt. Orale levosimendan (ODM-109) in deze vorm is een onderzoeksgeneesmiddel en is nog niet goedgekeurd door de autoriteiten.

Onderzoeken bij dieren en mensen hebben aangetoond dat levosimendan (ODM-109) nuttig kan zijn bij het verbeteren van de spierkracht van het middenrif en daardoor de ademhalingsfunctie bij patiënten met ALS

3. Wat houdt deelname in?

Uw deelname aan dit onderzoek zal ongeveer 1 jaar (51-52 weken) duren en 9 bezoeken omvatten.

Soms is het niet bekend op welke manier patiënten het beste kunnen worden behandeld. Om daar achter te komen, moeten onderzoekers verschillende behandelingen met elkaar of met een placebo vergelijken. De resultaten worden met elkaar vergeleken om te kunnen bepalen welke behandeling beter is. Om bij het begin gelijke groepen te krijgen, worden de proefpersonen willekeurig in groepen ingedeeld.

In dit onderzoek krijgt u ofwel het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) toegediend ofwel placebo. De kans dat u het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) toegediend krijgt, is 2:1 (u hebt 67% kans om het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) toegediend te krijgen en 33% kans om placebo toegediend te krijgen). Dit onderzoek is een dubbelblind onderzoek, wat betekent dat noch u, noch de onderzoeksarts weet in welke behandelingsgroep u bent ingedeeld, hoewel de onderzoeksarts indien noodzakelijk dit wel kan uitzoeken.

Screeningsbezoek

De onderzoeksarts heeft u gevraagd om naar het ziekenhuis te komen voor een screeningsbezoek om te beoordelen of u kunt deelnemen aan het onderzoek. Uw onderzoeksarts zal het onderzoek met u doornemen en alle vragen die u hebt, beantwoorden. Er kan geen onderzoeksgelateerde procedure van start gaan totdat dit formulier is ondertekend en gedateerd. Nadat u dit toestemmingsformulier hebt ondertekend en gedateerd (waardoor u aangeeft dat u dit onderzoek begrijpt en ermee akkoord gaat), beoordeelt de onderzoeksarts of u aan het onderzoek kunt deelnemen. Ten minste 10 uur vóór dit ochtendbezoek mag u niets eten of drinken, behalve water. Er zal u worden gevraagd om deel te nemen aan de screeningstests en procedures die gedetailleerd beschreven zijn in bijlage C.

Onderzoeksbezoeken

Als u aan het onderzoek wilt deelnemen en uit het screeningsbezoek blijkt dat u aan de deelnamecriteria voldoet, wordt u uitgenodigd voor het eerste onderzoeksbezoek. Anders kan de onderzoeksarts u indien nodig ook voor een volgend screeningsbezoek uitnodigen om een aantal beoordelingen opnieuw te bevestigen. In totaal zult u 1 screeningsbezoek en 8 gewone onderzoeksbezoeken aan het ziekenhuis brengen, 3 keer telefonisch contact hebben en één bezoek aan het eind van het onderzoek hebben. In bijlage C is beschreven wat u bij elk onderzoek kunt verwachten. De ALS-symptomen en behandeling kunnen tussen patiënten variëren afhankelijk van hoe de ziekte zich ontwikkelt. De procedures voor het onderzoek zijn vergelijkbaar met die van de standaardzorg voor ALS. Als u toestemming geeft, krijgt u sms-berichten op uw telefoon om u aan de bezoeken te herinneren (zie bijlage G Optionele sms-service afpraakherinnering – Toestemming).

Dosis onderzoeksgeneesmiddel

Alle bezoeken vinden 's ochtends plaats voordat u de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) of placebo krijgt toegediend. Dit betekent dat u met een lege maag naar de bezoeken moet komen. Bij het onderzoeksbezoek aan de kliniek krijgt u het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) of de placebo in de kliniek toegediend.

Bij bezoek 1 krijgt u de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) of placebo toegediend. U neemt een dagelijkse dosis van 1 mg ('s ochtends) gedurende 2 weken. Dit zal uw startdosis zijn. U moet het onderzoeksgeneesmiddel levosimendan (ODM-109) of placebo altijd ongeveer 1 uur voor het eten innemen, omdat voedsel invloed kan hebben op hoe het geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen.

Bij bezoek 2 beslist de onderzoeksarts of uw dagelijkse dosis kan worden verhoogd naar 1 mg in de ochtend en 1 mg in de avond. De avonddosis wordt normaliter 12 uur na de ochtenddosis ingenomen, maar uw arts kan u vragen om deze 6 uur na de ochtenddosis of voor u naar bed gaat in te nemen, afhankelijk van uw behoeften. De dosistoename en de timing daarvan is afhankelijk van de werking van het geneesmiddel op uw hartslag. Uw hartslag wordt bij elk bezoek in het ziekenhuis gemeten voor het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeksarts kan op elk moment beslissen om uw dosis te verlagen naar 1 mg in de ochtend als dat beter is voor u.

De laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zal bij bezoek 8 (week 48) worden ingenomen.

Zowel u als de onderzoeksarts kan beslissen dat het beter is voor u om met het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen. U zult worden gevraagd om de onderzoeksbezoeken en telefonische consulten voort te zetten zodat het onderzoekspersoneel nog wel uw ALS-status en overleving kan bijhouden. In dat geval zullen de onderzoeksbezoeken ongeveer 0,5-1 u duren. De onderzoeksbezoeken kunnen frequenter zijn dan u gewend bent wanneer u uw standaard zorgbezoeken heeft. De standaard zorgbezoeken voor ALS worden geïndividualiseerd afhankelijk van hoe ALS zich ontwikkelt.

Na het eind van het onderzoek krijgt u de kans om via een uitbreidingsprogramma levosimendan (ODM-109) gratis, zolang u het nodig hebt, te ontvangen.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Als deelnemer aan dit onderzoek hebt u bepaalde verantwoordelijkheden om uw veiligheid te helpen garanderen. Deze verantwoordelijkheden worden hieronder vermeld. U moet:

- Naar alle verplichte onderzoeksbezoeken komen;
 - Nuchter;
 - Bij de onderzoeksbezoeken zult u uw onderzoeksgeneesmiddel in het ziekenhuis innemen.
 - Het onderzoeksgeneesmiddel innemen volgens de instructies van uw onderzoeksarts;
 - 1 u **vóór** het ontbijt.
 - Indien u 2 doses per dag inneemt, de tweede dosis volgens de instructies van uw onderzoeksarts innemen om een optimale werking in uw situatie te verkrijgen.
- Neem het onderzoeksgeneesmiddel altijd ten minste 1 uur vóór het eten of op een lege maag in.
- Het patiëntdagboek voor thuis invullen volgens de instructies;
 - Alle gebruikte (het geneesmiddel dat is beschadigd of gevallen kan niet worden hergebruikt) en ongebruikte flacons met onderzoeksgeneesmiddel bij elk bezoek aan het ziekenhuis inleveren.
 - Alle bijwerkingen en medische problemen aan uw onderzoeksarts of aan het onderzoekspersoneel melden;
 - De onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel op de hoogte brengen als u beslist om niet langer aan het onderzoek deel te nemen. U wordt in het belang van uw eigen veiligheid gevraagd het bezoek bij het einde van het onderzoek te volbrengen.

Alle onderzoeksmedicatie mag uitsluitend worden ingenomen door de persoon voor wie ze is voorgeschreven. De onderzoeksmedicatie zit in een verpakking die kinderen niet kunnen openen.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeksarts:

- Voordat u met andere medicijnen begint. Zelfs als het om homeopathische middelen of natuurlijke geneesmiddelen, vitaminen en/of receptvrije geneesmiddelen en griepvaccins gaat.
- als u wordt opgenomen in een ziekenhuis of erheen moet voor behandeling;
- als u plotseling gezondheidsproblemen ontwikkelt;
- Als u niet langer wilt deelnemen aan het onderzoek.
- Als uw contactgegevens zijn gewijzigd.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Vrouwelijke deelnemer: Bij dierproeven op ratten en konijnen had het onderzoeksgeneesmiddel een negatieve werking op de vorming van de beenderen bij de foetus. De reden hiervoor is niet bekend en daarom mag het onderzoeksgeneesmiddel niet worden ingenomen tijdens een zwangerschap. U mag niet deelnemen aan dit klinisch onderzoek als u zwanger bent of zwanger wenst te worden of als u borstvoeding geeft.

Als u kiest om aan dit onderzoek deel te nemen, moet u één van de toegestane anticonceptiemethoden toepassen (om te voorkomen dat u zwanger wordt). Uw onderzoeksarts zal de verschillende gepaste opties met u bespreken.

In bijlage D vindt u meer informatie over geboorteregeling en over wat u moet doen als denkt dat u of uw partner zwanger is.

5. Mogelijke bijwerkingen en complicaties

A: Interactie met andere geneesmiddelen of andere interacties

U moet het onderzoeksgeneesmiddel altijd ongeveer 1 uur voor het eten innemen, omdat voedsel invloed kan hebben op hoe het geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen. Andere geneesmiddelen die samen met levosimendan (ODM-109) worden ingenomen, kunnen de kans op ongewenste effecten verhogen. Het risico is afhankelijk van de hoeveelheid medicijnen die u elke dag inneemt, en hoelang u de medicijnen samen inneemt. Als uw onderzoeksarts u voorschrijft om deze geneesmiddelen op gezette tijden samen in te nemen, moet u zich nauwgezet aan dat voorschrift houden. Rapporteer of u tijdens het onderzoek andere geneesmiddelen heeft ingenomen.

B: Bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel

De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's van behandeling met levosimendan (ODM-109) zijn niet allemaal bekend, hoewel sommige ernstig kunnen zijn en soms moeten worden behandeld of extra worden onderzocht. In deze rubriek wordt beschreven hoe vaak bijwerkingen bij proefpersonen die werden behandeld met levosimendan (ODM-109) zijn opgetreden.

Zeer vaak: treft meer dan 1 op de 10 gebruikers:

- Lichte tot matige hoofdpijn die ongeveer 2-3 dagen aanhoudt.
- Versnelde hartslag.

Vaak: treft 1 tot 10 gebruikers op 100

- Snel of onregelmatig kloppen van het hart.

- Lichte daling in het aantal rode bloedcellen die kan leiden tot bloedarmoede, een aandoening waardoor u niet genoeg gezonde rode bloedcellen hebt om voldoende zuurstof naar de lichaamssweefsels te brengen. Als u bloedarmoede hebt, kunt u zich moe en zwak voelen.
- Verminderde waarde voor kalium in het bloed. Kalium helpt om de elektrische prikkels naar de cellen in uw lichaam te brengen. Het is van cruciaal belang voor een goede werking van de cellen in de zenuwen en spieren, vooral de cellen van de hartspier.

Uit eerdere onderzoeken naar orale levosimendan (ODM-109) zijn **geen** verschijnselen van ernstigere onregelmatige hartslagen gebleken vergeleken met de placebobehandeling. U zult nog altijd nauwgezet worden gevolgd in het geval dat u een snel of onregelmatig kloppen van het hart ervaart, duizeligheid of bewustzijnsverlies.

Vanwege mogelijke geneesmiddelreacties kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek als u allergisch bent aan of gevoelig voor levosimendan (ODM 109). Ernstige allergische reacties die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeldzaam. Die kunnen bestaan uit een gezwollen gezicht, lippen, mond en/of keel.

Er kunnen andere risico's en ongemakken optreden die nu nog niet bekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de onderzoeksarts te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met het onderzoek of niet.

6. Mogelijke voor- en nadelen

Wij kunnen niet garanderen dat u baat zult hebben bij dit onderzoeksgeneesmiddel. Het onderzoeksgeneesmiddel kan zorgen voor een verbetering van uw ALS, of helemaal geen verbetering bij u teweegbrengen. Het is zelfs mogelijk dat u zich slechter gaat voelen. De gegevens die we met dit onderzoek verkrijgen, kunnen in de toekomst andere patiënten met ALS helpen.

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen/ongemakken van de procedures die tijdens het onderzoek worden uitgevoerd.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- meer tijd;
- extra of langere ziekenhuisbezoeken;
- extra onderzoeken;
- instructies die u moet opvolgen.

Meer informatie over mogelijke bijwerkingen en complicaties kunt u vinden in alinea 5 van bijlage E: Overige risico's en ongemakken

7. Als u niet wilt deelnemen of u wilt stoppen met deelname aan het onderzoek

U bepaalt zelf of u wilt deelnemen aan het onderzoek. Deelname is geheel vrijwillig.

Als u niet wilt deelnemen, zult u de gebruikelijke behandeling toegediend krijgen (riluzole en dextromethorfaan/quinidine). Het is gebruikelijk om in een later stadium van ALS, wanneer de ademhalingsfunctie ernstig is aangetast, patiënten met maskerbeademing te behandelen. Wanneer uw aandoening verergerd is tijdens het onderzoek kunt u, indien nodig, met maskerbeademing starten). De onderzoeksarts kan u meer vertellen over de verschillende behandelopties en de voordelen en risico's die hieraan zijn verbonden.

Als u deelneemt aan het onderzoek, mag u altijd van gedachten veranderen en uw deelname op elk gewenst moment tijdens het onderzoek stopzetten. U krijgt dan de gebruikelijke behandeling. U hoeft niet uit te leggen waarom u stopt, maar u moet de onderzoeksarts wel direct informeren. Als u beslist om uit het onderzoek te stappen, vragen wij u om naar de onderzoeksarts terug te gaan voor een bezoek aan het einde van de behandeling en het follow-upbezoek. Dit is zowel om uw veiligheid te garanderen als om belangrijke informatie te verzamelen. Als u wordt teruggetrokken uit het onderzoek, zullen we u vragen om de van toepassing zijnde medische testen en follow-up te ondergaan om uw gezondheid en veiligheid te beoordelen.

Uw deelname aan het onderzoek kan op elk ogenblik worden beëindigd door a) uw onderzoeksarts, b) de sponsor, c) regelgevende autoriteiten, d) de ethische commissie (een groep die medisch-ethische kwesties beoordeelt en goedkeuring geeft aan uw onderzoeksarts voor het uitvoeren van dit onderzoek). Uw onderzoeksarts kan beslissen dat het voor uw medische veiligheid nodig is om uw onderzoeksgeneesmiddelen stop te zetten of om u uit het onderzoek te halen. U kunt uit het onderzoek worden gehaald als uw onderzoeksarts ontdekt dat u geen correcte medische voorgeschiedenis hebt gegeven of dat u de instructies voor het onderzoek niet hebt gevolgd. Als u uit het onderzoek wordt gehaald, zult u het onderzoeksgeneesmiddel niet langer ontvangen. Als uw onderzoeksgeneesmiddel is stopgezet, zal uw onderzoeksarts uw algemene gezondheid nauwgezet volgen.

Als u uw deelname aan het onderzoek beëindigt, zullen de gegevens die tot dat ogenblik waren verzameld, nog steeds voor het onderzoek gebruikt worden.

Als er nieuwe gegevens zijn over het onderzoek die voor u van belang zijn, zal de onderzoeksarts u dat laten weten. U wordt dan gevraagd of u nog steeds wilt doorgaan met het onderzoek.

8. Gebruik en opslag van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Uw ziekenhuis (die de gegevens van het onderzoek verzameld) en Orion (de data beheerder) zijn verantwoordelijk om erop toe te zien dat uw gegevens worden beschermd conform de nationale wet inzake gegevensbescherming. De persoonsgegevens die worden verzameld, zijn relevant voor het onderzoek. Naast de medische gegevens kan ook andere informatie bestaan uit gegevens over uw geslacht, leeftijd of geboortedatum, etniciteit, lichaamsgewicht en lengte. De persoonsgegevens worden gedocumenteerd in een gecodeerde vorm (waarbij niet uw naam wordt gebruikt, maar uitsluitend het toegewezen patiëntnummer). Alleen de onderzoeksarts en de bevoegde onderzoeksmedewerkers zullen deze code aan uw naam kunnen koppelen via een lijst. Het ziekenhuis zal deze lijst 15 jaar lang veilig bewaren. De gegevens worden beschikbaar gesteld aan de sponsor van het onderzoek om op wetenschappelijke wijze te worden geëvalueerd.

In bijlage F vindt u meer informatie omtrent privacy en vertrouwelijkheid.

Uw lichaamsmateriaal

Een deel van uw bloedmonsters (inclusief een verplicht genetisch monster) en uw urinemonsters die tijdens het onderzoek zijn afgenomen worden opgeslagen. Uw opgeslagen monsters en de tijdens het onderzoek over u verzamelde informatie kunnen door de sponsor van het onderzoek of diens onderzoekspartners worden gebruikt om te helpen onderzoeksvragen over het geneesmiddel of over uw ziekte te beantwoorden. Bloed- en urinemonsters zullen na analyse vernietigd worden en dit uiterlijk 6 maanden na het einde van de studie. Monsters zullen worden opgeslagen en geanalyseerd bij Medpace Reference Laboratories, Technologielaan 19, 3001 Leuven, België of in elk laboratorium waaraan is uitbesteed. Het verplichte bloedmonster voor genetische analyse zal worden opgeslagen voor een periode van maximaal 6 maanden nadat de sponsor de analyseresultaten heeft ontvangen. Dit monster wordt verzonden en tijdelijk opgeslagen bij Orion Pharma, Espoo, Finland. Uw monsters krijgen een

unieke code toegewezen, maar niet uw naam of andere persoonlijke identificeerbare gegevens. U kunt op elk moment de onderzoeksarts vragen om uw opgeslagen monsters te laten vernietigen.

Uw opgeslagen monsters worden uitsluitend gebruikt voor onderzoeksdoeleinden zoals toegestaan door deze toestemming. Alleen als u het toestemmingsformulier voor optioneel voortgezet genetisch onderzoek hebt ondertekend, kan het monster langer worden bewaard en voor voortgezet onderzoek worden gebruikt, tot een maximum van 20 jaar.

9. Verzekering proefpersonen

Voor iedereen die deelneemt aan dit onderzoek, is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade die wordt veroorzaakt door het onderzoek. Niet alle schade wordt door de verzekering gedekt.

In bijlage B staat meer informatie over de verzekering. Daarin staat ook bij wie u schade moet melden.

10. Uw huisarts op de hoogte brengen

Wij sturen uw huisarts altijd een brief om te melden dat u zult deelnemen aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u daarvoor geen toestemming geeft, zult u niet kunnen deelnemen aan dit onderzoek.

11. Geen vergoeding voor deelname

De studiemedicatie, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten, voor hotelkosten als u moet overnachten na een lange reis en voor maaltijden tijdens lange bezoeken. Bespreek uw reismogelijkheden met de onderzoeksarts voordat u uw reis boekt.

12. Hebt u vragen?

Neem contact op met de onderzoeksarts als u vragen hebt. Als u onafhankelijk advies wilt over deelname aan dit onderzoek, staat het u vrij om contact op te nemen met de onafhankelijke arts. Zij hebben gedetailleerde informatie over het onderzoek maar zijn niet betrokken bij dit onderzoek.

Als u klachten hebt, kunt u contact opnemen met de klachtencommissie van uw ziekenhuis. U vindt alle informatie hierover in bijlage A: Contactgegevens.

13. Het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen

Nadat u voldoende tijd hebt gehad om erover na te denken, wordt u gevraagd of u wilt deelnemen aan het onderzoek. Als u hiervoor toestemming geeft, vragen we u dit schriftelijk te bevestigen op de betreffende toestemmingsverklaring. Door uw schriftelijke toestemming te geven, geeft u aan dat u de informatie begrijpt en dat u instemt met deelname aan dit onderzoek.

De bladzijde met uw handtekening wordt bewaard door de onderzoeksarts. U ontvangt een exemplaar of een fotokopie van deze toestemmingsverklaring.

14. Bijlagen

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Overzicht van alles wat er tijdens het onderzoek gebeurt
- D. Geboorteregeling en melden van zwangerschap
- E. Overige risico's en ongemakken
- F. Privacy en vertrouwelijkheid
- G. Toestemmingsformulier proefpersoon
- H. Brochure medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor proefpersonen (door onderzoeksarts verstrekt)

Bijlage A: Contactgegevens voor UMCU

Als u meer informatie nodig hebt, maar ook bij problemen of als u zich zorgen maakt, kunt u contact opnemen met de onderzoeksartsen: drs. Adriaan de Jongh of drs. Tommy Bunte (physician assistant in opleiding) tel. 088 7551546 of een onderzoeksverpleegkundige Bianca Broere – van der Velde of Andrea van Zijl op het volgende telefoonnummer: 088 7553204

In geval van nood kunt u contact opnemen met Prof. Dr. van den Berg op het volgende telefoonnummer 088-7555555.

Contacteer buiten de spreekuren de spoedafdeling van uw ziekenhuis en vermeld dat u deelneemt aan een klinisch onderzoek. Uw dossier bevat nuttige informatie voor de dienstdoende onderzoeksarts in verband met dit klinisch onderzoek.

Als u klachten heeft kunt u dit melden aan de onderzoeker of aan de onafhankelijke arts, dr. Alexander F.J.E Vrancken, Neuroloog, op het volgende telefoon nummer: 088 7551546.

Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met de klachtenbemiddelaars. Deze zijn bereikbaar via tel. 088-755 62 08.

Of digitaal via: <http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Ervaringen-van-patienten/Een-klacht-indienen>

Bijlage B: Verzekeringsinformatie

De sponsor heeft voor iedereen die deelneemt aan dit onderzoek, een verzekering afgesloten. De verzekering dekt de schade die voortvloeit uit deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die ontstaat tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na beëindiging van uw deelname aan het onderzoek. U moet binnen deze vier jaar de verzekeringsmaatschappij informeren over de geleden schade.

Dit is vastgelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' [Medical Research (Human Subjects) Compulsory Insurance Decree]. Dit besluit is gepubliceerd op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) www.ccmo.nl (kies 'Bibliotheek' en vervolgens 'Wet- en regelgeving').

Bij schade moet u direct contact opnemen met de verzekeringsmaatschappij (of schade-expert).

De verzekeraar voor het onderzoek is:

Naam: CNA Insurance Company Limited

Adres: Polarisavenue 140, 2132 JX Hoofddorp, Nederland

Telefoonnummer: +31 (0)23 303 6004

E-mail: esther.vanherk@cna Hardy.com

Polisnummer: CT CAN-2015 HCCD0416C

Contactpersoon: Esther van Herk

De verzekering biedt een dekking van €650,000 per proefpersoon in het onderzoek zijn en €5,000,000 voor het gehele onderzoek zijn en > €7,500,000 per jaar zijn voor alle onderzoeken van dezelfde sponsor.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico zich ernstiger voordoet dan was voorzien of als het risico heel onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen, als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.

Bijlage C: Overzicht van wat er tijdens het onderzoek gebeurt

Het screeningsbezoek duurt ongeveer 2 uur. De volgende beoordelingen worden uitgevoerd:

- U krijgt een lichamelijk onderzoek waaronder gewicht, lengte en BMI, uw bloeddruk en hartslag worden gemeten, en een electrocardiogram (ECG) waarmee de elektrische activiteit van uw hart wordt gemeten.
- Er worden bloedmonsters (ongeveer 15 ml of 3 theelepels) en een urinemonster afgenomen. Deze monsters worden afgenomen om uw gezondheidstoestand te beoordelen.
- Er worden bloedmonsters afgenomen om te bevestigen dat u geen hepatitis B of C hebt. Als u positief wordt getest dan wordt u geïnformeerd en wordt u door uw onderzoeksarts doorverwezen naar een specialist voor de juiste begeleiding en behandeling.
- Uw ademhalingsfunctie wordt gecontroleerd en uw ALS-aandoening wordt bevestigd.
- Er zullen u ook vragen worden gesteld of u onlangs hebt overwogen een eind aan uw leven te maken. Deze informatie is belangrijk opdat u afhankelijk van uw antwoord kunt worden behandeld voor depressie. Depressie komt vaak voor bij mensen met een diagnose ALS.
- U wordt gevraagd om één dosis van een niet-werkzaam testgeneesmiddel in te nemen om te zien of u kunt slikken.
- Het onderzoekspersoneel zal u ook vragen naar vorige en huidige aandoeningen en geneesmiddelen die u inneemt. Als u momenteel riluzol inneemt (een dagelijkse dosis tot 100 mg krijgt), moet de dosis minstens 4 weken voor het screeningbezoek hetzelfde zijn. Voor deze behandeling dient de dosis niet te worden gewijzigd gedurende het onderzoek. Als u geen riluzol inneemt, mag u een dergelijke behandeling niet tijdens het onderzoek starten. Als de onderzoeksarts echter van mening is dat het in uw belang is om met riluzole of een andere behandeling te beginnen, mag u dat wel doen. U kunt nog steeds deelnemen aan het onderzoek, maar uw gegevens moeten mogelijk apart worden geanalyseerd. Uw onderzoeksarts zorgt ervoor dat u de juiste behandeling voor uw aandoening ontvangt.
- Een zwangerschapstest op bloed bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Procedure/Bezoek	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Week	0	2	4	8	12	24	36	48
Gewicht	x		x	x	x	x	x	x
Bloeddruk, hartslag, ecg	x	x	x	x	x	x	x	x
Bloedmonsters om de gezondheidstoestand te controleren	x	x	x	x	x	x	x	x
Bloedmonster: hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel in het bloed		x	x	x	x	x	x	x
Bloedmonster: hoeveelheid riluzol in het bloed	x	x	x					x
Urinemonster	x		x		x	x	x	x
Zwangerschapstest ¹	x		x	x	x	x	x	x
Ademhalingsfunctie	x	x	x	x	x	x	x	x
Beoordeling onderzoeksarts van uw algemene dagelijkse activiteiten en ALS-symptomen (formulier ALSFRS-R)	x		x	x	x	x	x	x

Beoordeling door u van uw functioneren met ALS (formulier CGI)	x		x		x	x	x	x
Uw beoordeling van de intensiteit van uw kortademigheid (formulier Borg CR10-schaal)	x	x	x	x	x	x	x	x
Beoordeling van uw patiëntdagboek voor thuis, inclusief hulpmiddelen en thuiszorg/zorgondersteuning	x	x	x	x	x	x	x	x
Vragenlijsten invullen over moeheid en slaap	x		x		x	x	x	x
Vragen over zelfmoordgedachten	x	x	x	x	x	x	x	x
Bloedmonsters om te bepalen hoe goed het lichaam/de aandoening reageert op de behandeling (zogenoemde biomarkers)	x		x	x	x	x	x	x
Bloedmonster voor genetische analyse van uw ALS	x ²							
De noodzaak van ondersteunende beademing (masker of chirurgie)	x	x	x	x	x	x	x	x
Huidige en eerdere aandoeningen en symptomen	x	x	x	x	x	x	x	x
Huidig en vorig geneesmiddelengebruik	x	x	x	x	x	x	x	x
Onderzoeksgeneesmiddel zal worden ingenomen in de kliniek	x	x	x	x	x	x	x	x
Onderzoeksgeneesmiddel teruggeven aan de kliniek		x	x	x	x	x	x	x
Totaal aantal ml bloed dat per bezoek wordt afgenomen	MI							
U zult in het ziekenhuis blijven	2-2,5 uur	3-5 uur	3-5 uur	2-3 uur	2-3 uur	2-3 uur	2-3 uur	3-5 uur

¹ voor vrouwen die zwanger kunnen worden, urine en/of bloed ter beoordeling van de onderzoeksarts

² kan bij elk bezoek worden afgenomen

Bij bezoek 1 krijgt u een **Patiëntdagboek voor gezondheids- en thuiszorg** waarin u uw gebruik van de gezondheidszorg en thuiszorg kunt noteren. U vult het patiëntdagboek elke week in tot en met bezoek 8. U noteert wanneer u dit of een ander ziekenhuis hebt bezocht en of deze bezoeken te maken hadden met uw ALS. U noteert ook of u nieuwe niet-medische ondersteuningsmiddelen voor ALS hebt gebruikt of gekregen (bijvoorbeeld een brace, wandelstok, rolstoel, tillift, voedingssonde). Als u thuiszorg hebt ontvangen, geeft u aan of dit formele thuiszorg betrof (betaald) of bezoek van iemand anders (onbetaald). Deze informatie wordt gebruikt om de economische impact (kosten) van ALS op de maatschappij te analyseren.

U wordt gevraagd **vragenlijsten in te vullen** over uw vermoeidheid gedurende de dag, de kwaliteit van uw slaap en de intensiteit van uw kortademigheid. Het onderzoekspersoneel zal u vragen of u recentelijk hebt overwogen een eind aan uw leven te maken (zelfmoordgedachten), omdat dit vaak voorkomt bij depressie bij ALS-patiënten. U en uw arts beoordelen en bepalen samen uw ALS-status en uw functioneren in het dagelijks leven.

Het invullen van het dagboek neemt ongeveer 5-10 minuten per dag in beslag.

Uw **ademhalingsfunctie** wordt bepaald door de metingen van de spirometrietest (SVC). SVC is het maximale volume lucht dat u langzaam kunt uitademen na een langzame maximale inhalatie. Bij de meeste bezoeken wordt dit liggend gemeten. De beste van 3 metingen wordt genoteerd.

Bloed- en urinemonsters zullen worden afgenomen om uw gezondheid te volgen. Daarnaast worden bloedmonsters afgenomen om de niveaus onderzoeksgeneesmiddel en riluzol in uw bloed te meten, om na te gaan of deze een verband hebben met klinische symptomen zoals de hartslag.

Bij het screeningsbezoek worden uw **bloeddruk en hartslag** gemeten terwijl u ligt. Bij het eerste onderzoeksbezoek en elk bezoek tijdens de behandelingsperiode en het bezoek aan het einde van de behandeling worden uw hartslag en bloeddruk gemeten na een rustperiode van 5 minuten. Daarna wordt u gevraagd om te gaan staan en worden na 3 minuten uw hartslag en bloeddruk gemeten terwijl u staat. Als u niet kunt staan, worden uw hartslag en bloeddruk gemeten terwijl u ligt.

Bij sommige bezoeken wordt bij alle deelnemers een bloedmonster van 5 ml afgenomen (zie bovenstaande tabel) voor **verkennende biomarkeranalyses** die mogelijk ondersteunende gegevens kunnen opleveren over de ziektestatus. Het monster wordt bewaard in de biobank van de sponsor in Espoo, Finland, en wordt gebruikt voor eventuele verkennende biomarkeranalyses met betrekking tot uw ALS-status en de invloed van levosimendan (ODM-109) op uw lichaam. De monsters worden maximaal 6 maanden na de analyse bewaard.

Tijdens het onderzoek wordt bij alle deelnemers eenmaal een verplicht **bloedmonster van 5 ml voor genetische analyse** afgenomen, bij voorkeur bij bezoek 1. DNA wordt in een laboratorium uit uw bloedmonster geëxtraheerd. DNA is het materiaal in uw lichaamscellen (genen) dat kenmerken doorgeeft die van de ene generatie naar de volgende generatie overgaan (zoals de kleur van haar en ogen). Er wordt een genetische analyse uitgevoerd om te onderzoeken of variaties in een eiwit dat verantwoordelijk is voor hoeveel geneesmiddel zich in uw lichaam bevindt, invloed hebben op uw reactie op de behandeling met levosimendan (ODM-109) en eventuele bijwerkingen die u ontwikkelt.

De sponsor zal na ontvangst van de analyseresultaten het monster nog maximaal 6 maanden bewaren. Alleen als u het toestemmingsformulier voor optioneel voortgezet genetisch onderzoek hebt ondertekend, kan het monster langer worden bewaard en voor eventueel toekomstig genetisch onderzoek worden gebruikt, tot een maximum van 20 jaar.

Telefonische contacten: Het onderzoekspersoneel belt u tussen de onderzoeksbezoeken door in week 18, 30 en 42. In dit gesprek wordt uw ALS-aandoening beoordeeld en wordt u gevraagd of u sinds het laatste bezoek ziekten of symptomen hebt gehad.

Extra bezoeken: Als u een snellere hartslag krijgt, moet de onderzoeksarts mogelijk uw onderzoeksdosis verlagen. Als u een lagere dosis krijgt voorgeschreven, wordt u mogelijk gevraagd om ongeveer 2 weken na verlaging van de dosis een extra bezoek af te leggen. Bij dit bezoek wordt door het onderzoekspersoneel uw hartslag en bloeddruk gemeten, wordt een electrocardiogram (ECG) gemaakt en moet u vragen over uw gezondheid beantwoorden.

Bezoek bij einde onderzoek

Ongeveer 14-25 dagen na de laatste dosis wordt u uitgenodigd voor het **bezoek bij einde onderzoek**. Tijdens dit bezoek wordt uw aandoening na de behandeling geëvalueerd. De volgende procedures worden uitgevoerd:

- Hartslag, bloeddruk en ecg
- Ademhalingstesten
- Lichamelijk onderzoek, inclusief gewicht
- Bloedmonster en urinemonster om uw gezondheid te meten.
- Zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- Noteren van symptomen, huidige medische aandoeningen en andere geneesmiddelen die u inneemt
- Beoordeling van uw ALS-aandoening met focus op elk soort benodigde ademondersteuning en overleving
- Vragen over de intensiteit van uw kortademigheid
- Vragen over zelfmoordgedachten

Bijlage D: Geboorteregeling en melden van zwangerschap

Vrouwen moeten een zwangerschapstest ondergaan voorafgaand aan het onderzoek en tijdens alle bezoeken behalve bezoek 2. U mag tijdens dit onderzoek niet zwanger raken. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u tijdens dit onderzoek en gedurende 1 maand na het laatste onderzoeksbezoek een zeer betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Vrouwen die postmenopauzaal zijn (1 jaar sinds de laatste menstruatiecyclus), chirurgisch gesteriliseerd zijn of bij wie de baarmoeder is verwijderd, hoeven geen anticonceptiemethode te gebruiken.

Aanvaardbare anticonceptiemethoden omvatten het consistent gebruik van de pil, een implanteerbaar anticonceptiemiddel (zoals Implanon NXT) en injecteerbaar anticonceptiemiddel (Depo-Provera) of onthouding.

Orale, implanteerbare of injecteerbare anticonceptiemiddelen worden alleen betrouwbaar geacht als ze op de juiste manier worden gebruikt en minstens 30 dagen vóór het screeningbezoek zijn gestart. Bepaalde geneesmiddelen zoals antibiotica kunnen een effect hebben op hormonale voorbehoedsmiddelen, waardoor deze niet goed werken. Vertel uw onderzoeksarts welke overige geneesmiddelen u gebruikt.

Bij dieronderzoek heeft het onderzoeksgeneesmiddel geen effect laten zien op het voortplantingsstelsel, en dat is ook niet gemeld voor de vorm van het levosimendan (ODM-109) dat op de markt is.

Als u of uw partner (als u een man bent) denkt dat u/uw partner tijdens het onderzoek zwanger is geraakt, moet u direct contact opnemen met uw onderzoeksarts. Uw onderzoeksarts en de sponsor willen informatie verzamelen over de zwangerschap van u/uw partner, de uitkomst ervan en de geboorte en gezondheid van de baby en de moeder. Dit helpt de sponsor om de mogelijke effecten te begrijpen van levosimendan (ODM-109) op de zwangerschap van u/uw partner en/of het kind. Als uw partner zwanger wordt, zal zij een afzonderlijk informatieblad voor de patiënt krijgen en gevraagd worden om een aparte toestemming te ondertekenen voor het verzamelen van de gegevens.

De effecten van levosimendan (ODM-109) op een zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn niet bekend. Als u borstvoeding geeft, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

Bijlage E: Overige risico's en ongemakken

Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen. Via een naald in een ader in uw arm wordt een klein bloedmonster afgenomen. Hoewel één bloedafname meestal voldoende is, kan het nodig zijn een tweede bloedmonster af te nemen als de eerste afname niet is gelukt. Het afnemen van bloedmonsters kan leiden tot flauwvallen en enige pijn en/of een blauwe plek op de plaats op uw arm waar het bloed werd afgenomen. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden. In totaal wordt ongeveer 201 ml (13,5 eetlepels) bloed afgenomen tijdens het onderzoek. Ter vergelijking: bij een bloeddonatie wordt ca. 500 ml bloed afgenomen. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, wordt er een zwangerschapstest op urine of bloed afgenomen. Als u tijdens het onderzoek afwijkende laboratoriumwaarden hebt, kan een extra bloedmonster worden afgenomen om uw gezondheid te controleren.

Elektrocardiogram (ECG) pads kunnen huidirritatie veroorzaken en het verwijderen van de pads kan pijnlijk zijn.

Beoordeling ademhalingsfunctie

Herhaalde beoordelingen van de ademhalingsfunctie kunnen belastend zijn voor patiënten met ALS.

Het verstrekken van een genetisch monster kan verbonden zijn met gevoelige informatie over uw genen. De genetische resultaten van dit onderzoek kunnen echter niet worden vertaald naar voor u zinnige informatie en kunnen alleen worden gebruikt om trends in groepen te ontdekken. Daarom zult u niet worden geïnformeerd over de resultaten van de genetische analyse. We geven zonder uw schriftelijke toestemming aan niemand buiten het onderzoek informatie door.

Andere risico's

Aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel of andere onderzoeksprocedures waarover op dit moment nog niets bekend is, kunnen risico's of bijwerkingen kleven. Laat de onderzoeksarts weten als u last hebt van bijwerkingen, ook van bijwerkingen die niet in dit informatieblad worden vermeld. Uw onderzoeksarts zal u (of uw wettelijk bevoegde vertegenwoordiger) informeren.

Bijlage F: Privacy en vertrouwelijkheid

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam en gegevens over uw gezondheid. Karakterisering van lichaamsmateriaal is vereist voor dit onderzoek. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren. Het is ook nodig om het onderzoeksproduct op de markt te kunnen brengen. Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Om uw privacy te beschermen, wordt een code toegekend aan uw gegevens. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren, worden niet gebruikt. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. De gegevens en lichaamsmaterialen die naar de sponsor en eventuele andere betrokken partijen worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kan worden geïdentificeerd. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek zijn de gegevens niet tot u te herleiden. In het onderzoek wordt gebruikgemaakt van een elektronisch apparaat voor door de patiënt gemelde uitkomsten (vragenlijsten). De proefpersoon moet een account aanmaken met zijn/haar e-mailadres om toegang te krijgen tot dit elektronisch apparaat. Orion is niet de verantwoordelijke partij voor de verzameling van het e-mailadres van de proefpersoon en zal op geen enkel moment toegang hebben tot het e-mailadres.

Toegang tot uw gegevens voor controle

Sommige personen kunnen op de onderzoekslocatie toegang krijgen tot al uw gegevens. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te kunnen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar wordt uitgevoerd. Partijen die toegang hebben tot uw gegevens voor de beoordeling zijn de sponsor en diens dochterondernemingen, vertegenwoordigers van de sponsor, een monitor, regelgevende autoriteiten, gezondheidsinstanties: (inclusief de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd) in landen waarin het onderzoeksgeneesmiddel getest wordt voor goedkeuring, het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de plaatselijke onderzoekscommissie en relevante institutionele beoordelingscommissies en ethische commissies. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Bewaartijd van uw gegevens

Uw gegevens moeten maximaal 15 jaar worden bewaard op de onderzoekslocatie Medpace Reference Laboratories Technologielaan 19, 3001 Leuven, Belgium. Het DNA-monster van het toestemmingsformulier optioneel voortgezet genetisch onderzoek wordt 20 jaar bewaard. Na deze periode wordt uw monster vernietigd.

Gebruik en bewaren van uw gegevens voor overig toekomstig onderzoek

Uw gegevens kunnen ook van belang zijn voor overig wetenschappelijk onderzoek op het gebied van uw aandoening en/of verdere ontwikkeling van Levosimendan (ODM-109). Hiervoor worden uw gegevens minimaal 15 jaar bewaard. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hiermee wel of niet akkoord gaat. Als u hier niet mee instemt, kunt u nog steeds deelnemen aan het huidige onderzoek.

Informatie over onverwachte bevindingen

Tijdens dit onderzoek kan er bij toeval iets gevonden worden dat niet van belang is voor het onderzoek maar wel voor u. Als dit belangrijk is voor uw gezondheid, dan zult u op de hoogte worden gesteld door uw onderzoeksarts. U kunt dan met uw huisarts of specialist bespreken wat er gedaan moet worden. Hiervoor geeft u ook toestemming.

Intrekken toestemming

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Dit geldt voor dit onderzoek en ook voor het bewaren en het gebruik voor toekomstig onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek. Uw lichaamsmateriaal wordt na intrekking van uw toestemming vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan, dan worden die gegevens nog wel gebruikt. Na voltooiing van het onderzoek of terugtrekking van de deelnemer zal Orion de dienstverlener verzoeken het e-mailadres voor de vragenlijsten met door de patiënt gemelde uitkomsten te verwijderen.

Doorgifte naar landen buiten de Europese Unie (EU)

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens en lichaamsmaterialen ook worden doorgestuurd naar landen binnen en/of buiten de EU, inclusief de VS en andere landen. In die landen zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. De persoonsgegevens worden veilig overgedragen naar de Verenigde Staten via een vertegenwoordiger van de sponsor voor centraal gegevensbeheer en worden opgeslagen in databases voor de duur van het onderzoek en gedurende de tijd vereist door de wetgeving op het gebied van klinisch onderzoek (Clinical Trials Law). Het doel van de overdracht door de sponsor is om ondersteuning te bieden aan de aanvragen die door de sponsor zijn gedaan voor het onderzoek bij de regelgevende instanties. De sponsor en zijn vertegenwoordigers zullen alle stappen ondernemen die redelijkerwijs van ze verwacht kunnen worden, om uw privacy te beschermen zoals wordt vereist door de landelijke wetgeving.

Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen.

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van uw persoonsgegevens. U kunt ook contact opnemen met de Orion Corporation of de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling zoals genoemd in bijlage A.

[Orion Corporation] Zie bijlage A voor contactgegevens.

Orion Corporation

Contactpersoon:

Merja Mäkitalo

Tel. + 358 10 4261

E-mail: merja.makitalo@orionpharma.com

Contactgegevens van de Functionaris voor gegevensbescherming:

Heidi Arala

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo, Finland

E-mail: privacy@orion.fi

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling (Bart van Rijn, Privacyfunctionaris UMCU) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

Registratie van het onderzoek

Een beschrijving van dit klinisch onderzoek is te vinden op <http://www.clinicaltrials.gov>, zoals is vereist op grond van de Amerikaanse wetgeving. Deze website bevat geen informatie aan de hand waarvan u kunt worden geïdentificeerd. De website bevat hooguit een samenvatting van de resultaten. U kunt deze website op elk gewenst moment bezoeken. Informatie over dit onderzoek wordt ook op andere websites gepubliceerd, maar u wordt niet persoonlijk geïdentificeerd op deze websites.

Raadpleeg de informatie betreffende het verwerken van persoonsgegevens om te zien welke veiligheidsmaatregelen genomen zijn om de veiligheid van uw persoonsgegevens te waarborgen.

Bijlage G REFALS Geïnformeerde toestemming van proefpersoon

REFALS Effecten van orale levosimendan (ODM-109) op de ademhalingsfunctie bij patiënten met ALS

- Ik heb de patiënteninformatie gelezen. Ik kon ook vragen stellen. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb voldoende tijd gehad om te beslissen of ik al dan niet wil deelnemen.
- Ik ben me ervan bewust dat de onderzoeksarts mij zal informeren over nieuwe bevindingen die in de loop van het onderzoek beschikbaar komen en die mijn bereidheid tot deelname kunnen beïnvloeden.
- Ik weet dat deelname vrijwillig is. Ik weet dat ik op elk gewenst moment kan besluiten om toch niet deel te nemen of om me terug te trekken uit het onderzoek. Ik hoef daarvoor geen reden op te geven.
- Ik stem ermee in dat mijn huisarts op de hoogte wordt gebracht van mijn deelname aan dit onderzoek en stem er tevens mee in dat mijn huisarts de onderzoeksarts informatie verschaft over mijn gezondheid.
- Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Deze mensen zijn vermeld in dit informatieformulier en bijlagen.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens/bloedmonsters te laten gebruiken op de manier en voor het doel die zijn aangegeven in het informatieformulier.
- Ik stem ermee in dat een genetisch monster van mij genomen wordt ter ondersteuning van het onderzoeksdoel.
- Ik geef toestemming dat mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmaterialen ook worden doorgestuurd naar landen binnen en/of buiten de EU, inclusief de VS en andere landen. Ik begrijp dat in die landen de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing zijn. Mijn privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. De persoonsgegevens worden veilig overgedragen naar de Verenigde Staten via een vertegenwoordiger van de sponsor voor centraal gegevensbeheer en worden opgeslagen in databases voor de duur van het onderzoek en gedurende de tijd vereist door de wetgeving op het gebied van klinisch onderzoek (Clinical Trials Law). Ik ben mij ervan bewust dat sponsor en zijn vertegenwoordigers alle stappen zullen ondernemen die redelijkerwijs van ze verwacht kunnen worden, om mijn privacy te beschermen zoals wordt vereist door de landelijke wetgeving.
- Ik geef toestemming om mijn arts te informeren over samenvallende bevindingen die (mogelijk) van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag raken tijdens het onderzoek. Ik zal de onderzoeksarts onmiddellijk informeren als ik/mijn partner zwanger word/wordt tijdens mijn deelname aan het onderzoek of binnen 1 maand na het onderzoek.
- De onderzoeksarts heeft de meest geschikte anticonceptiemiddelen voor mij en/of mijn partner met mij besproken.
- Ik begrijp dat er een verzekering is afgesloten voor het geval ik schade lijdt als gevolg van mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik begrijp dat ik geen wettelijke rechten verlies door dit toestemmingsformulier te tekenen.
- Ik ontvang een volledig ondertekende en gedateerde kopie van dit toestemmingsformulier. Iedereen die dit toestemmingsformulier ondertekent moet persoonlijk zijn/haar handtekening van datum voorzien.

- Ja, ik ga ermee akkoord dat mijn gegevens minimaal 15 jaar worden bewaard
 Nee, ik ga er niet mee akkoord dat mijn gegevens minimaal 15 jaar worden bewaard

Door hieronder te tekenen, geef ik aan dat ik aan dit onderzoek wil deelnemen.

Handtekening van de proefpersoon

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Uw handtekening

Datum

Handtekening van de persoon die de toestemming heeft verkregen

Ik verklaar hierbij dat ik de proefpersoon volledig heb geïnformeerd over dit onderzoek.
Als in de loop van het onderzoek gegevens naar voren komen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op de toestemming van de proefpersoon, zal ik hem/haar hiervan tijdig op de hoogte stellen.

Voornaam en achternaam van geautoriseerde persoon die de toestemming heeft verkregen
(in HOOFDletters)

Handtekening van geautoriseerde persoon die
de toestemming heeft verkregen

Datum

Naam van getuige (in blokletters), indien van toepassing

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Relatie tot proefpersoon

Getuige (handtekening)

Datum:

OPTIONELE SMS-SERVICE AFSpraakHERINNERING - TOESTEMMINGSFORMULIER

Als onderdeel van uw deelname aan dit onderzoek komt u in aanmerking om aan het onderzoek gerelateerde afspraakherinneringen en herinneringen aan het invullen van uw **Patiëntdagboek voor gezondheids- en thuiszorg** te ontvangen. Voor gebruik van deze service vragen we u om uw telefoonnummer aan het onderzoeksteam door te geven en om het onderzoeksteam te laten weten als uw telefoonnummer tijdens het onderzoek verandert.

Alle sms'jes via deze service hebben uitsluitend betrekking op het onderzoek. Als u op enig moment tijdens het onderzoek geen aan het onderzoek gerelateerde sms'jes meer wilt ontvangen, meldt u dat bij uw onderzoeksteam. De service zal direct worden stopgezet door het onderzoeksteam, en u zult niet langer aan het onderzoek gerelateerde sms'jes ontvangen.

De sms'jes zijn geautomatiseerd en de ontvangst ervan is gratis; er kunnen echter onvoorziene kosten zijn afhankelijk van uw telefoonprovider en uw servicecontract.

Tijdens het onderzoek zal uw telefoonnummer veilig worden bewaard en geheel vertrouwelijk worden gehouden. Zodra u het onderzoek hebt voltooid, krijgt u deze sms'jes niet langer en uw contactgegevens worden automatisch uit het afspraakherinneringssysteem verwijderd. Als u op enig moment besluit om het onderzoek te staken of overgaat op een ander behandelingschema voorafgaand aan uw laatste bezoek, zal het onderzoeksteam uw gegevens handmatig uit het afspraakherinneringssysteem verwijderen, waarna u deze sms'jes niet langer zult ontvangen.

Neem even de tijd om aan te geven aan welke van de onderstaande opties u de voorkeur geeft. Nadat u uw voorkeur hebt aangegeven, ondertekent en dateert u in de onderstaande ruimte. Als u vragen hebt over deze service, stel die dan aan uw onderzoeksarts.

Vink een van de volgende vakjes aan:

- Ja, ik wil graag aan het onderzoek gerelateerde sms'jes via mijn mobiele telefoon ontvangen
- Nee, ik wil geen aan het onderzoek gerelateerde sms'jes ontvangen

Handtekening van de proefpersoon

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Uw handtekening

Datum

Handtekening van de persoon die de toestemming heeft verkregen

Ik verklaar hierbij dat ik de proefpersoon volledig heb geïnformeerd over dit onderzoek.
Als in de loop van het onderzoek gegevens naar voren komen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op de toestemming van de proefpersoon, zal ik hem/haar hiervan tijdig op de hoogte stellen.

Voornaam en achternaam van geautoriseerde persoon die de toestemming heeft verkregen
(in HOOFDletters)

Handtekening van geautoriseerde persoon die
de toestemming heeft verkregen

Datum

Naam van getuige (in blokletters), indien van toepassing

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Relatie tot proefpersoon

Getuige (handtekening)

Datum:

TOESTEMMING VOOR OPTIONEEL VOORTGEZET GENETISCH ONDERZOEK

REFALS Effecten van orale levosimendan (ODM-109) op de ademhalingsfunctie bij patiënten met ALS

We vragen u om deel te nemen aan het optioneel voortgezet genetisch onderzoek. Als u beslist om niet deel te nemen aan dit optioneel voortgezet genetisch onderzoek, kunt u nog steeds deelnemen aan het hoofdonderzoek.

Er zijn geen extra bloedmonsters, bezoeken of procedures voor dit eventuele toekomstige genetische onderzoek nodig. Het is nog niet precies bekend welke analyse (indien van toepassing) zal worden uitgevoerd op uw genetische monsters, maar deze zullen beperkt zijn tot het onderzoeksgeneesmiddel en ALS. Tijdens het hoofdonderzoek is al een monster voor genetische analyse afgenomen. In dit onderzoek vragen we uw toestemming om dit monster te bewaren voor mogelijke toekomstige analyse over de rol die genen spelen bij ALS. Het is mogelijk dat de reacties van de proefpersonen op levosimendan (ODM-109) ook nader zullen worden geanalyseerd.

DNA wordt in een laboratorium uit uw bloedmonster geëxtraheerd. DNA is het materiaal in uw lichaamscellen (genen) dat kenmerken doorgeeft die van de ene generatie naar de volgende generatie overgaan (zoals de kleur van haar en ogen). Er kan een genetische analyse worden uitgevoerd om te onderzoeken of uw reactie op de behandeling met levosimendan (ODM-109) en elke mogelijke bijwerking die u eventueel hebt ontwikkeld te maken hebben met uw genen. Wij streven ernaar om inzicht te krijgen in de manier waarop genen van invloed zijn op de verschillende reacties van personen op hetzelfde geneesmiddel.

Als u toestemming geeft, wordt het genetische monster maximaal 20 jaar bewaard en gebruikt voor mogelijke toekomstige analyse. Na deze periode wordt uw monster vernietigd. U beslist of uw monster voor toekomstige analyse mag worden gebruikt of niet. Aan alle ongeveer 450 patiënten in het onderzoek wordt toestemming gevraagd om het monster te bewaren voor mogelijke toekomstige analyse. Het monster wordt verder gecodeerd voordat het voor opslag wordt verzonden. Uw naam is al vervangen door een deelnemersnummer. Voor dit onderzoek worden uw deelnemersnummer, fictieve (geen echte) initialen en geslacht vervangen door een nieuw monsternummer (de zogenoemde tweede code of dubbele codering van het monster). In het laboratorium kan het monster niet worden gekoppeld aan uw deelnemersnummer of aan uw naam. Het laboratorium beschikt alleen over de tweede code, het onderzoeksnummer en de datum van bemonstering. Alleen de onderzoeksarts en de sponsor van het onderzoek (of hun vertegenwoordigers) kunnen uw deelnemersnummer aan uw monster koppelen. U kunt altijd om vernietiging van uw genetische monster vragen als u dat wilt.

Uw monster wordt verzonden naar en tijdelijk bewaard door Orion Pharma, Espoo, Finland. Als het monster voor toekomstige analyse wordt gebruikt, wordt het geanalyseerd in een centraal laboratorium.

Het verstrekken van een genetisch monster kan verbonden zijn met gevoelige informatie over uw genen. De genetische resultaten van dit eventuele toekomstige genetische onderzoek kunnen echter niet worden vertaald naar voor u zinnige informatie en kunnen alleen worden gebruikt om trends in groepen te ontdekken. Daarom zullen de testresultaten (indien van toepassing) niet aan u noch aan uw onderzoeksarts worden meegedeeld. We geven zonder uw schriftelijke toestemming aan niemand buiten het eventuele toekomstige genetische onderzoek informatie door.

Ik weet dat ik op elk gewenst moment het recht heb om mijn gegeven toestemming in te trekken en dat ik via de onderzoekslocatie de sponsor hiervan op de hoogte moet brengen.

Vink een van de volgende vakjes aan:

- Ja, ik zou graag deelnemen aan het **optioneel voortgezet genetisch onderzoek**
- Nee, ik wil niet deelnemen aan het **optioneel voortgezet genetisch onderzoek**

Handtekening van de deelnemer

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Uw handtekening

Datum

Handtekening van de persoon die de toestemming heeft verkregen

Ik verklaar hierbij dat ik de proefpersoon volledig heb geïnformeerd over dit onderzoek.
Als in de loop van het onderzoek gegevens naar voren komen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op de toestemming van de proefpersoon, zal ik hem/haar hiervan tijdig op de hoogte stellen.

Voornaam en achternaam van geautoriseerde persoon die de toestemming heeft verkregen
(in HOOFDletters)

Handtekening van geautoriseerde persoon die
de toestemming heeft verkregen

Datum

Naam van getuige (in blokletters), indien van toepassing

Voor- en achternaam (in HOOFDLETTERS)

Relatie tot proefpersoon

Getuige (handtekening)

Datum: