

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Protocolnummer 20170625

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek ter beoordeling van de invloed van evolocumab op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico zonder doorgemaakt myocardiinfarct of CVA

Een onderzoek naar het effect van evolocumab op het optreden van hartaanvallen, beroertes en andere ernstige gebeurtenissen bij patiënten met een hoog risico op zulke gebeurtenissen

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. Dit is een klinisch onderzoek dat wordt gesponsord door Amgen Inc. en dat wetenschappelijk wordt geleid door de Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group van Brigham and Women's Hospital en Harvard Medical School in Boston, MA, VS. U ontvangt deze brief omdat uw arts denkt dat u een verhoogd risico heeft om een zogeheten 'cardiovasculaire gebeurtenis' (zoals een hartaanval of beroerte) mee te maken. Bij een hoog cholesterolgehalte, en dan vooral een hoog LDL-cholesterolgehalte (LDL staat voor 'low-density'-lipoproteïne), kunnen vetafzettingen de doorgang van bloedvaten vernauwen. Als dat gebeurt, heeft u een sterk vergrote kans een hart- en vaatziekte te krijgen of een cardiovasculaire gebeurtenis mee te maken.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeksarts om uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief wordt genoemd, om aanvullende informatie vragen. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door Amgen, een farmaceutisch bedrijf met winstoogmerk, en wordt gedaan door artsen in verschillende ziekenhuizen, onderzoekscentra en huisartspraktijken. Amgen vergoedt de kosten van dit onderzoek.

Voor dit onderzoek zijn minimaal 12.000 proefpersonen uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 1.250 proefpersonen meedoen.

De medisch-ethische toetsingscommissie van Isala heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over meedoen aan een onderzoek en de toetsing van het onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit wetenschappelijke onderzoek is erachter komen of verlaging van het cholesterolgehalte in uw bloed uw kans op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis (zoals een hartaanval of beroerte) kan verkleinen, wanneer u evolocumab gebruikt bovenop de medicatie die u nu op aanwijzing van uw arts gebruikt, zoals mogelijk statines. Statines zijn geneesmiddelen voor de behandeling van afwijkende cholesterolgehalten in het bloed.

3. Achtergrond van het onderzoek

Evolocumab, ontwikkeld door Amgen, is door instanties in verschillende landen goedgekeurd voor het verlagen van het LDL-C gehalte bij bepaalde patiënten, zolang het wordt gebruikt in combinatie met een dieet en statines. In sommige landen/regio's is evolocumab goedgekeurd voor het verlagen van het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten met een vastgestelde hart- en vaatziekte, zoals patiënten die een hartaanval, beroerte of problemen met bloedvaten in hun armen en benen hebben gehad.

Evolocumab wordt vergeleken met een placebo (beide worden onderzoeksmiddel genoemd in dit informatiedocument). De placebo ziet er hetzelfde uit als evolocumab, maar bevat geen werkzame bestanddelen. Een placebo innemen is hetzelfde als niets innemen voor uw medische aandoening behalve de standaardbehandeling die u op dit moment al krijgt.

4. Wat meedoen inhoudt

Uw deelname duurt ten minste 4 jaar of langer.

Geschiktheidsonderzoek

Er worden enkele testen gedaan om na te gaan of u aan de onderzoeksvoorwaarden voldoet, om te bevestigen of u aan het onderzoek mee kunt doen. Er wordt gevraagd naar uw medische voorgeschiedenis en etnische afkomst (belangrijk omdat mensen van verschillende etnische afkomst verschillend op behandeling kunnen reageren). Ook als u aan deze voorwaarden voldoet is het om verschillende redenen mogelijk dat u niet wordt geselecteerd om aan het onderzoek te beginnen. De onderzoeksarts bespreekt dan andere opties met u en/of verwijst u terug naar uw vaste arts.

Soms vinden we bij het geschiktheidsonderzoek iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering.

Behandeling

Als u dit document ondertekent, wordt u gekeurd voor dit onderzoek en als u aan de onderzoeksvoorwaarden voldoet, kunnen we u randomiseren naar 1 van de 2 behandelgroepen: ofwel de groep met evolocumab ofwel de groep met de placebo. De term 'randomiseren' wil zeggen dat u op basis van toeval bij een groep wordt ingedeeld. U heeft evenveel kans om bij de ene of bij de andere groep te worden ingedeeld. Uw onderzoeksarts en u kunnen dus niet kiezen en weten niet bij welke groep u wordt ingedeeld. In geval van nood kan de onderzoeksarts wel achterhalen welk middel u krijgt.

Bezoeken en metingen

U moet geregeld langskomen bij uw onderzoeksarts voor een gepland bezoek, volgens het onderstaande schema in tabel 1.

Tabel 1. Bezoekschema

Onderzoekperiode	Bezoekmomenten
Geschiktheidsonderzoek	1 keer (maximaal 21 dagen vóór de eerste dag van de toediening van onderzoeksmiddel)
Dag 1	Eerste dag van de toediening van onderzoeksmiddel (ziekenhuisbezoek)
Behandelingsperiode	
Toediening van onderzoeksmiddel	Elke 2 weken gedurende minimaal 4 jaar, beginnend op dag 1
Ziekenhuisbezoek	Elke 16 weken, beginnend op dag 1
Einde onderzoek	1 keer een kliniekbezoek aan het einde van het onderzoek. Er vindt 30 tot 33 dagen nadat u met het onderzoeksmiddel gestopt bent een follow-upbezoek voor de veiligheid plaats.

Uitgebreide informatie over de bezoeken en de metingen die daarbij plaatsvinden, staat in **bijlage C**.

Anders dan bij gebruikelijke zorg

Normaal komt u misschien één keer per jaar bij uw arts voor controle van uw hoge cholesterolgehalte. Uw arts laat dan bloed bij u afnemen om uw lipidenwaarden te controleren. De bezoeken die bij dit onderzoek horen, komen bovenop deze normale bezoeken aan uw arts en uw arts zal de onderzoeksarts moeten bellen voordat hij/zij de lipidencontrole aanvraagt.

5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te laten verlopen, is het belangrijk dat u zich aan de volgende afspraken houdt.

De afspraken zijn dat u:

- het onderzoeksproduct gebruikt volgens de uitleg;
- niet ook aan een ander wetenschappelijk onderzoek meedoet waarbij u behandeling krijgt;
- afspraken voor bezoeken nakomt;
- de deelnemerskaart van het onderzoek bij u draagt. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. Er staat ook op wie in geval van nood moet worden gewaarschuwd. Laat deze kaart zien als u bij een arts komt.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeksarts:

- voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken of iets verandert aan de geneesmiddelen die u nu gebruikt. Ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of geneesmiddelen van de drogist zijn;
- als u in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld;
- als u plotseling gezondheidsklachten krijgt;
- als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek;
- als uw contactgegevens wijzigen.

Nuchter blijven

We vragen u om voorafgaand aan uw bloedafnames voor bepaalde laboratoriumbepalingen nuchter te blijven. Nuchter blijven wil zeggen dat u vanaf de nacht vóór uw bezoek aan de onderzoekslocatie niets meer eet of drinkt (behalve water).

Andere medicatie

Tijdens uw deelname aan dit onderzoek moet u eventuele cholesterol verlagende medicatie die u heeft blijven gebruiken (waaronder de geneesmiddelen die statines heten). Het is belangrijk dat u de onderzoeksarts op de hoogte stelt van alle medicatie die u nu gebruikt en alle medicatie die u vroeger heeft gebruikt.

Toediening van onderzoeksmiddel

Evolocumab of de placebo wordt toegediend op dag 1 en daarna elke 2 weken, gedurende minimaal 4 jaar. De toediening bestaat uit 1 injectie. De injectie wordt gegeven met behulp van een voorgevulde auto-injector/pen (AI/pen) voor eenmalig gebruik. Evolocumab of de placebo wordt subcutaan (onder de huid) toegediend, door de deelnemer zelf. De toediening gebeurt op de onderzoekslocatie (dus in het ziekenhuis) of in een geschikte niet-klinische omgeving (bijvoorbeeld thuis). Zelftoediening onder toezicht in het ziekenhuis is verplicht voor de toediening op dag 1. Bij elk bezoek daarna kan de zelftoediening zo nodig onder toezicht in

het ziekenhuis plaatsvinden. Bij alle overige dosistoedieningen hoort de zelftoediening thuis plaats te vinden. U krijgt uitleg over hoe u de AI/pen moet gebruiken, en we controleren of u het goed doet.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is niet bekend of evolocumab schadelijk is voor een ongeboren baby of een baby die borstvoeding krijgt. Als u tijdens dit onderzoek of binnen 15 weken nadat u met evolocumab gestopt bent, zwanger raakt, behoren complicaties zoals een miskraam (het verlies van uw ongeboren baby) of aangeboren afwijkingen tot de mogelijke risico's.

Het is niet bekend of evolocumab in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft en aan dit onderzoek wilt meedoen, moet u het geven van borstvoeding onderbreken gedurende de behandeling met evolocumab en gedurende de eerste 15 weken na afloop van de behandeling met evolocumab.

Zwangerschap van u of uw partner

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, moet u ermee akkoord gaan niet zwanger te worden en geen borstvoeding te geven.

Zie **bijlage D** voor meer informatie over zwangerschap, borstvoeding en de meest geschikte voorbehoedmiddelen.

6. Mogelijke bijwerkingen/ongemakken

Meedoen aan dit onderzoek kan risico's met zich meebrengen. Deze risico's kunnen te maken hebben met evolocumab, de AI/pen, of sommige handelingen of metingen die bij dit onderzoek plaatsvinden. Uw toestand kan verbeteren, maar ook hetzelfde blijven of zelfs verslechteren.

Als u aan dit onderzoek meedoet, moet u of moeten uw familieleden het onderzoeksteam onmiddellijk inlichten als u ongebruikelijke gezondheidsproblemen, letsel of bijwerkingen krijgt, ook als u denkt dat deze problemen niet worden veroorzaakt door het onderzoek of door het onderzoeksmiddel.

In deze paragraaf staat een beschrijving van de meest voorkomende bijwerkingen van evolocumab. Er kunnen ook ongebruikelijke en mogelijke bijwerkingen zijn. U leest daarover meer in **bijlage D**. Evolocumab kan elk, enkele of geen van de hieronder genoemde bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen licht zijn, maar ook ernstig of levensbedreigend, of zelfs overlijden tot gevolg hebben. Het is ook mogelijk dat u een allergische reactie krijgt die nog niet eerder is waargenomen.

Tot juli 2017 hebben ongeveer 26.106 onderzoeksdeelnemers evolocumab gekregen bij wetenschappelijke onderzoeken. Sinds het middel in juli 2015 voor het eerst voor de verkoop werd goedgekeurd, hebben ongeveer 235.375 mensen evolocumab (Repatha®) voor behandeling voorgeschreven gekregen.

Hieronder staan bijwerkingen die bij mensen zijn opgetreden en waarvan gedacht wordt dat ze veroorzaakt zijn door evolocumab:

Vaak voorkomende bijwerkingen (die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen voorkomen):

- verkoudheid, zoals loopneus, keelpijn of infecties van de bijholten (nasofaryngitis of bovenste-luchtwegklachten);
- rugpijn;
- misselijkheid;
- griep (influenza);
- gewrichtspijn (artralgie);
- reacties op de plaats van de injectie (pijn, roodheid, bloeduitstorting, zwelling en bloeding);
- huiduitslag.

In **bijlage D** staat ook een beschrijving van de risico's van het gebruik van de auto-injector/pen en de risico's van het gebruik van de placebo.

Metingen

U vindt informatie over risico's van metingen in **bijlage D**.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. Niemand weet of meedoen aan dit onderzoek u zal helpen. Uw toestand kan verbeteren, maar ook hetzelfde blijven of zelfs verslechteren. De informatie die dit onderzoek oplevert, kan in de toekomst helpen bij de ontwikkeling van aanvullende behandelingen voor hart- en vaatziekte.

Alle mogelijke voor- en nadelen zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 behandeld. Hieronder vindt u een beknopt overzicht.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen;
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- (extra) testen;
- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.

8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw hoge cholesterolgehalte. De onderzoeksarts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en de voor- en nadelen daarvan.

De onderzoeksarts of Amgen kan uw deelname aan dit onderzoek op elk moment stopzetten. De onderzoeksarts vertelt het u als dit gebeurt. Het stopzetten van uw onderzoeksdeelname kan bijvoorbeeld gebeuren als:

- doorgaan met het onderzoek schadelijk voor u kan zijn;
- u een behandeling nodig heeft die bij het onderzoek niet is toegestaan;
- u niet in staat bent om de benodigde onderzoeksprocedures te ondergaan;
- u zwanger wordt;
- het onderzoek door Amgen wordt stopgezet vanwege redenen die niets met u te maken hebben.

Er kunnen wellicht nog andere, op dit moment nog niet bekende, redenen zijn om uw deelname aan dit onderzoek stop te zetten.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld voor uw hoge cholesterolgehalte. U wordt gevraagd de reden van uw beslissing aan te geven en om mee te doen aan de benodigde terugtrekkingsprocedures. U kunt 'Nee' zeggen, maar u moet het onmiddellijk aan de onderzoeksarts vertellen. Er vindt dan verder geen onderzoeksgelateerd contact of verzamelen van gegevens plaats, behalve zoals beschreven in dit toestemmingsformulier.

Als u uw toestemming voor alle onderzoeksprocedures en follow-up intrekt, zal de onderzoeksarts uw gezondheidsinformatie niet langer gebruiken of aan anderen doorgeven, tenzij de onderzoeksarts dit moet doen om de onderzoeksgegevens en de onderzoeksresultaten te beschermen. Alle informatie die over u is verzameld voordat u met het onderzoek stopte, kan echter nog steeds door Amgen en onderzoeksbedrijven en onderzoekers waarmee/met wie Amgen samenwerkt worden gebruikt of vrijgegeven om meer inzicht te krijgen in evolocumab en/of LDL C (verhoogd cholesterolgehalte) bij hart- en vaatziekte, voor zover toegestaan volgens de lokale wetgeving.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeksarts dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

Als u wilt stoppen met het onderzoek, vragen we u terug te komen voor een aantal aanvullende metingen en handelingen. Als u wilt stoppen met het onderzoek, bespreekt de onderzoeksarts de volgende keuzemogelijkheden met u:

- u stopt met het gebruik van onderzoeksmiddel, maar gaat door met alle andere metingen en handelingen voor het onderzoek;
- u stopt met het onderzoek, maar geeft de onderzoeksarts toestemming om informatie over uw gezondheid te verzamelen door uw medische dossiers in te zien, door contact op te nemen met u of een familielid of wettelijk vertegenwoordiger, of via andere manieren die zijn toegestaan volgens de lokale wetgeving, zoals door inzage van openbare dossiers (het helpt het onderzoek om betrouwbare resultaten op te leveren als we volledige informatie krijgen over de gezondheid van zoveel mogelijk deelnemers);
- u verlaat het onderzoek volledig en heeft vanaf de datum van uw verzoek geen contact meer met de onderzoeksarts voor procedures of vragen die te maken hebben met het onderzoek.

Als u met het onderzoek stopt of als het onderzoek vroegtijdig wordt beëindigd, krijgt u geen onderzoeksmiddel meer.

Ook als u besluit om het onderzoek helemaal te verlaten, kunnen we tot het onderzoek eindigt nog steeds gebruikmaken van openbare dossiers en/of openbaar toegankelijke bronnen voor het verzamelen van informatie over uw gezondheid, voor zover dat wettelijk is toegestaan.

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- u alle bezoeken volgens het schema/zoals beschreven onder punt 4 heeft gehad;
- u zelf kiest om te stoppen;
- u zwanger wordt;
- het einde van het hele onderzoek is bereikt;
- de onderzoeksarts het beter voor u vindt om te stoppen;
- Amgen, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

Zodra het onderzoek stopt (om wat voor reden dan ook), krijgt u geen onderzoeksmiddel meer. De onderzoeksarts zal met u praten over de mogelijkheden voor verdere medische zorg.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeksarts u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. De onderzoeksarts kan u ook vertellen welke behandeling u

heeft gehad/in welke groep u zat. Als u dit niet wilt, dan kunt u dit tegen de onderzoeksarts zeggen. Hij/zij mag het u dan niet vertellen.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek moeten uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal worden verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens die u direct kunnen identificeren, zoals uw naam of adres, en om gegevens over uw gezondheid. Voor dit onderzoek zijn bloedmonsters en urinemonsters nodig. Het gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is nodig om de wetenschappelijke vraag die in dit onderzoek wordt gesteld te kunnen beantwoorden, zodat het onderzochte middel op de markt gebracht kan worden. Wij vragen u hiervoor toestemming te geven. Als u dat niet wilt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Om uw privacy te beschermen, krijgen uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren, worden apart bewaard. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft bij de onderzoeksarts. Uw gegevens en uw lichaamsmateriaal worden alleen in gecodeerde vorm opgestuurd naar de opdrachtgever en andere partijen die bij het onderzoek betrokken zijn. Ook voor rapporten en publicaties over het onderzoek worden alleen uw gecodeerde gegevens gebruikt.

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 is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn de opdrachtgever, het onderzoeksteam, een controleur die voor de opdrachtgever van het onderzoek werkt, en de inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

De onderzoeksarts bewaart uw gegevens tot 15 jaar na het einde van het onderzoek. Amgen krijgt een kopie van de gegevens zonder uw naam, en bewaart deze tot 25 jaar na het einde van het onderzoek.

Uw lichaamsmateriaal

Amgen en onderzoeksbedrijven en onderzoekers die samenwerken met Amgen gebruiken uw monsters voor testen die in dit document beschreven zijn of voor testen die nodig zijn om uw veiligheid te waarborgen. Uw monsters worden aan het einde van de bewaarperiode vernietigd, nadat alle testen zijn afgerond of, als u instemt met toekomstig onderzoek, genetisch onderzoek of onderzoek naar biomarkerontwikkeling, 15 jaar nadat alle deelnemers het onderzoek hebben beëindigd.

Gebruik van monsters voor toekomstig onderzoek

Naast het hoofdonderzoek dat al is beschreven, wordt er aanvullend onderzoek uitgevoerd waaraan u kunt deelnemen. Als u daarmee instemt, kunnen we eventuele bloedmonsters die over zijn van de testen voor de optionele sub-onderzoeken (indien van toepassing), gebruiken voor toekomstig onderzoek door Amgen en onderzoeksbedrijven en onderzoekers die met Amgen samenwerken (inclusief de TIMI Study Group). We doen dit toekomstige onderzoek om meer te weten te komen over hart- en vaatziekte, over de manier waarop evolocumab werkt en/of over het aangrijpingspunt van evolocumab. Deze monsters kunnen ook worden gebruikt voor onderzoek om biomarkers te ontdekken. Een biomarker is een stofje in uw bloed dat kan worden gebruikt om de ziektestatus en/of de effecten van evolocumab op uw lichaam vast te stellen. Omdat het gaat om monsters die dan al zijn afgenomen, worden er geen extra risico's verwacht. Uw monsters worden bewaard zoals hierboven beschreven in de rubriek 'Uw lichaamsmateriaal'.

U hoeft niet akkoord te gaan met dit aanvullende onderzoek. U kunt er ook voor kiezen om alleen aan het hoofdonderzoek mee te doen. Als u tegen dit aanvullende onderzoek 'nee' zegt, worden uw monsters vernietigd zodra alle in het protocol aangegeven procedures zijn afgerond.

Dit onderzoek met uw monsters zal geen rechtstreeks voordeel voor u opleveren, en ook niets veranderen aan hoe uw ziekte wordt behandeld. Daarom worden de resultaten ervan niet aan u, uw familieleden, de onderzoeksarts, uw eigen arts of andere derden doorgegeven, behalve als dit in de hierboven genoemde subparagraaf van dit document is aangegeven.

Farmacogenetisch (genetisch) onderzoek

Bij farmacogenetisch (genetisch) onderzoek wordt gekeken naar uw genetisch materiaal, het DNA. DNA bevindt zich in lichaamscellen, zoals bloedcellen. Verschillen in genetisch materiaal kunnen van invloed zijn op de manier waarop een ziekte zich ontwikkelt, de manier waarop geneesmiddelen op het lichaam inwerken, of de manier waarop uw lichaam geneesmiddelen gebruikt. We doen dit farmacogenetische onderzoek om meer te weten te komen over genetische markers bij hart- en vaatziekte, zodat we kunnen vaststellen welke mensen baat kunnen hebben bij gebruik van evolocumab.

U hoeft niet akkoord te gaan met dit genetische onderzoek. Als u 'nee' zegt, kunt u gewoon deelnemen aan het hoofdonderzoek. Als u er wel mee akkoord gaat, nemen we op dag 1 van het hoofdonderzoek extra bloedmonsters voor dit farmacogenetische onderzoek (8,5 ml [circa 2 theelepels] bloed). Uw monsters worden bewaard zoals hierboven beschreven in de rubriek 'Uw lichaamsmateriaal'.

Dit onderzoek met uw monsters zal geen rechtstreeks voordeel voor u opleveren, en ook niets veranderen aan hoe uw ziekte wordt behandeld. Daarom worden de resultaten ervan niet aan u, uw familieleden, de onderzoeksarts, uw eigen arts of andere derden doorgegeven, behalve als dit in de hierboven genoemde rubriek van dit document is aangegeven.

Onderzoek naar biomarkerontwikkeling

We doen onderzoek naar biomarkerontwikkeling om meer te weten te komen over hart- en vaatziekte, over de manier waarop evolocumab werkt en/of over het aangrijpingspunt van evolocumab. Een biomarker is een stofje in uw bloed dat kan worden gebruikt om de ziektestatus en/of de effecten van evolocumab op uw lichaam vast te stellen. Voor het onderzoek naar biomarkerontwikkeling door Amgen en onderzoeksbedrijven en onderzoekers die met Amgen samenwerken (inclusief de TIMI Study Group) gebruiken we bloedmonsters. Hiervoor nemen we op dag 1 van het hoofdonderzoek extra bloedmonsters. Voor deze bloedmonsters wordt in totaal 11 ml (circa 2,5 theelepels) bloed afgenomen.

U hoeft niet akkoord te gaan met dit biomarkeronderzoek. Als u 'nee' zegt, kunt u gewoon deelnemen aan het hoofdonderzoek. Uw monsters worden bewaard zoals hierboven beschreven in de rubriek 'Uw lichaamsmateriaal'.

Dit onderzoek met uw monsters zal geen rechtstreeks voordeel voor u opleveren, en ook niets veranderen aan hoe uw ziekte wordt behandeld. Daarom worden de resultaten ervan niet aan u, uw familieleden, de onderzoeksarts, uw eigen arts of andere derden doorgegeven, behalve als dit in de hierboven genoemde rubriek van dit document is aangegeven.

Andere situaties?

Er kunnen gegevens en lichaamsmateriaal doorgestuurd worden naar landen buiten de Europese Unie, om daar te worden bewaard. De Europese richtlijnen voor bescherming van persoonsgegevens gelden daar niet. We zullen uw betreffende gegevens of uw betreffende lichaamsmateriaal alleen in gecodeerde vorm doorsturen. Amgen is een multinationale onderneming die datacentra in de gehele wereld onderhoudt, waaronder in de Europese Unie en de Verenigde Staten (waar het internationale hoofdkantoor van Amgen Inc. gevestigd is). Uw gecodeerde medische informatie kan worden doorgegeven aan andere ondernemingen van Amgen of aan ondernemingen die Amgen bij het onderzoek ondersteunen en in het buitenland zijn gevestigd. Een aantal van deze andere landen schrijft wellicht niet hetzelfde niveau van gegevensbescherming voor als het land waarin u woont. We zullen uw medische informatie echter alleen doorgeven nadat we passende voorzorgsmaatregelen hebben getroffen om zulke informatie te beschermen (gebruik van zogeheten 'standaardcontractbepalingen' in een door de Europese Commissie goedgekeurd formulier). De doorgifte van persoonlijke informatie tussen Amgen en Amgens groepsmaatschappijen is gebonden aan de toepasselijke wetgeving en onze bindende bedrijfsvoorschriften (BCR). Voor

meer informatie over de BCR, inclusief uw mogelijkheden om een klacht in te dienen over verwerking van uw persoonlijke informatie in strijd met de BCR, kunt u terecht op <http://www.amgen.com/bcr/>.

Tot slot willen we u erop wijzen dat uw medische informatie kan worden geanonimiseerd en aan andere onderzoekers kan worden doorgestuurd of doorgegeven voor andere onderzoeksdoeleinden dan die van dit onderzoek en buiten Amgen om. Anonimiseren betekent dat uw informatie zodanig verder wordt aangepast dat het heel moeilijk of zelfs onmogelijk is om u te identificeren.

11. Verzekering voor proefpersonen

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

12. Informeren huisarts

Wij sturen uw huisarts altijd een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

13. Geen vergoeding voor meedoen

De onderzoeksmedicatie (evolocumab), extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek of voor het gebruik van uw lichaamsmateriaal of uw gegevens, of voor de informatie of bijproducten die dit eventueel oplevert. Wel krijgt u een vergoeding voor redelijkerwijs gemaakte reiskosten in verband met het onderzoek.

14. Heeft u vragen?

In geval van verzoeken of vragen die te maken hebben met het uitoefenen van uw recht op het inzien, corrigeren of verwijderen van persoonlijke informatie over u of het ontvangen van een afschrift van persoonlijke informatie over u, kunt u contact opnemen met de onderzoeksarts. Zolang het onderzoek nog bezig is, kunt u echter geen informatie krijgen over resultaten van onderzoeksprocedures. De Functionaris voor de Gegevensbescherming van Amgen kunt u bereiken op privacyoffice@amgen.com. U kunt ook een klacht indienen bij uw plaatselijke gegevensbeschermingsautoriteit of bij de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling. Bij klachten kunt u contact opnemen met de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage A**: contactgegevens.

Meer informatie over uw rechten bij de verwerking van uw persoonsgegevens is te vinden op <https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/avg-nieuwe-europese-privacywetgeving/controle-over-je-data>.

Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts. Hij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Er komt een beschrijving van dit klinische onderzoek te staan op <http://www.ClinicalTrials.gov>, zoals vereist door de Amerikaanse wet. Op deze website komt geen informatie te staan waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt. Op de website komt hooguit een samenvatting van de onderzoeksresultaten te staan. U kunt deze website op elk moment doorzoeken. Algemene informatie over de registratie van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'. Informatie over dit onderzoek zal ook in vergelijkbare vorm worden gepubliceerd op de Europese EMA-website <http://www.clinicaltrialsregister.eu> en worden gepubliceerd in medische vaktijdschriften.

Informatie over onverwachte bevindingen

Dit onderzoek kan onverwachte bevindingen met betrekking tot uw gezondheid opleveren. Dat zijn bevindingen die toevallig worden gedaan tijdens de uitvoering van dit onderzoek. Als hier informatie bij is die van belang kan zijn voor uw gezondheid, wordt u hiervan op de hoogte gesteld. Als u dat niet wilt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

15. Ondertekening van het toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende tijd heeft gehad om na te denken, vragen we u om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Als u instemt met deelname, vragen we u om dit schriftelijk te bevestigen op het bijgevoegde toestemmingsformulier. Met uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een exemplaar of een kopie van dit toestemmingsformulier.

Dank u voor uw aandacht.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Overzicht onderzoeksprocedures
- D. Bijwerkingen/risico's
- E. Toestemmingsformulier

Bijlage A: Contactgegevens voor Albert Schweitzer Ziekenhuis

Contactgegevens:

Meer informatie

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de onderzoeker:

Dr. S.C.C. Hartong, internist – vasculair geneeskundige tel. 078-654 6464

Drs. R.J.M. van Leendert, internist tel. 078-654 6464

Dr. J.B. van der Net, internist tel. 078-654 6464

Joyce Olsthoorn, clinical research coordinator tel. 078-654 5134

Anita Vogelesang, researchverpleegkundige tel. 078-654 2817

In spoedeisende gevallen is de dienstdoende hematoloog in ons ziekenhuis 24 uur per dag bereikbaar via telefoonnummer 078-654 1111.

Onafhankelijk arts:

Dr. A.F.M. Kuijper, cardioloog

SpaarneGasthuis, Boerhaavelaan 22, 2035 RC Haarlem

Telefoonnummer: 023-224 5051, Bereikbaar gedurende kantoortijden.

Functionaris voor de gegevensbescherming

Privacy

Neem bij vragen over het gebruik of de verwerking van uw gegevens contact op met functionaris voor de gegevensbescherming (FG) van het Albert Schweitzer ziekenhuis op: mr. L. de Waal op 078-652 3479 of l.dewaal@asz.nl.

De plaatselijke gegevensbeschermingsautoriteit is: Autoriteit Persoonsgegevens, t.a.v. de klachtencoördinator, postbus 93374, 2509 AJ Den Haag.

Klachten

Als u klachten heeft over de uitvoering van het onderzoek, bespreekt u deze dan met de onderzoeksarts. U kunt ook contact opnemen met de klachtencommissie van het Albert Schweitzer ziekenhuis:

Deze is bereikbaar van maandag tot en met vrijdag tussen 8.30 uur en 16.30 uur op telefoonnummers 078-654 2907, 078-654 1508 of 078-652 3585, of via het klachtenformulier op de website www.asz.nl/klachten.

Bijlage B: Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek heeft Amgen 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 van uw deelname aan het onderzoek. 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 is te vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl (ga naar 'Onderzoekers' en dan achtereenvolgens naar 'Standaardonderzoeksdossier', 'G. Verzekeringen' en 'G1. WMO-proefpersonenverzekering').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekerde moet zo snel mogelijk de verzekeraar schriftelijk inlichten over eventuele schade of eventueel verlies en de verzekeraar, of door de verzekeraar aangewezen deskundige, voorzien van alle informatie die door de verzekeraar nodig wordt geacht (of regelen dat deze informatie aan de verzekeraar of aangewezen deskundige wordt verstrekt) en mag geen feiten of omstandigheden achterhouden die van belang kunnen zijn bij het vaststellen van de schade of het verlies.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	Chubb European Group Limited
Adres:	Marten Meesweg 8-10, 3068 AV Rotterdam
Telefoonnummer:	010 289 3545
E-mail:	beneluxclaims@chubb.com
Polisnummer:	NLCANY00614

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek (en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever).

De verzekeringspolis 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 onderzoeksprocedures

Tabel 2. Metingen en handelingen

Meting/handeling	Geschiktheids onderzoek	Dag 1 (dag van eerste toediening van Behandelingsperiode)	Behandelingsperiode	Einde onderzoek (laatste bezoek)
Lichamelijk onderzoek	1 keer	--	--	--
Lichaamsmetingen	1 keer	--	--	--
Medische voorgeschiedenis	1 keer	--	--	--
Voorgeschiedenis wat betreft middelengebruik	1 keer	--	--	--
Controle van lichaamsfuncties	1 keer	--	--	1 keer
Doornemen van therapietrouw	--	--	Elke 16 weken	1 keer
Bespreken van eventuele medische gebeurtenissen die u heeft meegemaakt	1 keer	Elke keer	Elke keer	1 keer
Bespreken van uw medicatiegebruik	1 keer	1 keer	Elke 16 weken	1 keer
Registratie van uw vitale status	--	1 keer	Elke 16 weken	1 keer
Training in gebruik van het injectiehulpmiddel	--	1 keer	Zo nodig bij geplande bezoeken	--
Zwangerschapstest met urine of serum (voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen)	1 keer	1 keer	--	1 keer
Bloedafname voor controle van uw gezondheidstoesta	1 keer	--	--	--

nd en uw nuchtere of niet-nuchtere cholesterolwaarde n				
Placebo-injectie (inloop injectie)	1 keer	--	--	--
Toediening van evolocumab of de placebo	--	1 keer	Eens per 2 weken gedurende minimaal 4 jaar	--
Optionele metingen				
Bloedafname voor biomarkeronderzoek	--	1 keer	--	--
Bloedafname voor genetisch onderzoek	--	1 keer	--	--

Contact tijdens het onderzoek

Bij elk bezoek neemt de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel uw contactgegevens door en worden deze indien nodig bijgewerkt. Als tijdens het onderzoek uw onderzoeksarts het contact met u verliest (als bijv. onderzoeksafspraken worden gemist of de onderzoeksarts follow-upinformatie van u nodig heeft en het onderzoeksteam u niet heeft kunnen bereiken), dan zal de onderzoeksarts proberen om bijgewerkte contactgegevens voor u te verkrijgen. Wij kunnen dit doen door contact op te nemen met personen van wie u de gegevens hebt verstrekt, door contact op te nemen met uw huisarts of door het doorzoeken van openbare bronnen, zoals informatie in registers of andere openbare databases. Als er geen bijgewerkte contactgegevens beschikbaar zijn, kan uw persoonlijk informatie (naam, adres, telefoon en geboortedatum) aan een vertegenwoordiger of zoek-service of andere vertegenwoordiger van de onderzoeksarts worden doorgegeven om te helpen contact met u op te nemen (voor zover dit volgens lokale regelgeving is toegestaan).

Zij zullen dergelijke informatie op een beveiligde plaats bewaren om onbevoegd(e) gebruik, inzage of vrijgave te voorkomen. De doorgegeven informatie zal beperkt zijn tot informatie die nodig is om contact met u te leggen. Er zal geen informatie over uw gezondheid worden vrijgegeven.

Bijlage D: Bijwerkingen/risico's

In paragraaf 6 van de informatiebrief staat een beschrijving van de meest voorkomende bijwerkingen van evolocumab.

Soms voorkomende bijwerkingen (die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen voorkomen):

- netelroos (urticaria);
- zwelling van het gezicht, de mond, de tong of de keel (angio-oedeem);
- griepachtige klachten (verhoogde temperatuur, keelpijn, loopneus, hoesten en koude rillingen).

Mogelijke bijwerkingen van evolocumab

Laag cholesterolgehalte

Het is mogelijk dat evolocumab het cholesterolgehalte in uw bloed verlaagt tot een zeer laag niveau. In klinische onderzoeken met evolocumab was er geen verschil in bijwerkingen tussen patiënten die een zeer laag cholesterolgehalte bereikten en patiënten bij wie dat niet het geval was. Het is niet bekend wat de effecten op lange termijn zijn van een zeer laag cholesterolgehalte. Er zijn mensen met een zeer zeldzame erfelijke aandoening die het eiwit propteïneconvertease subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) missen (dit is het eiwit dat geblokkeerd wordt door evolocumab) en een zeer laag cholesterolgehalte in hun bloed hebben. Deze mensen lijken gezond te zijn.

Allergische reacties

Er zijn allergische reacties op evolocumab gemeld, waaronder huiduitslag, netelroos en zwelling van het gezicht, de mond, de tong of de keel. U zou ook andere symptomen van een allergische reactie kunnen krijgen, zoals hoofdpijn, jeuk, rood worden, zwelling, kortademigheid, misselijkheid en (in sommige gevallen) braken. Ernstige allergische reacties kunnen leiden tot duizeligheid, ernstige huidreacties, problemen met ademen of slikken en daling van de bloeddruk. Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn of zelfs overlijden tot gevolg hebben.

Antistoffen

Nadat u met het gebruik van evolocumab bent begonnen, kan het zijn dat uw lichaam antistoffen gaat aanmaken. Antistoffen zijn eiwitten die ervoor kunnen zorgen dat evolocumab niet meer werkt of die bijwerkingen kunnen veroorzaken. In klinische onderzoeken met evolocumab is het tot nu toe niet voorgekomen dat patiënten antistoffen aanmaakten die ervoor zorgden dat evolocumab niet werkte of die bijwerkingen veroorzaakten.

Wat zijn de risico's als evolocumab in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gebruikt?

Stel de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel op de hoogte van alle geneesmiddelen die u gebruikt, onlangs heeft gebruikt of van plan bent te gebruiken. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen, supplementen, experimentele middelen en geneesmiddelen die u zonder recept gebruikt. De bijwerkingen van het gebruik van evolocumab in combinatie met andere geneesmiddelen zijn op dit moment onbekend. Bespreek het met de onderzoeksarts als u zich ergens zorgen over maakt.

Wat zijn de risico's van het gebruik van de andere geneesmiddelen die nodig zijn voor dit onderzoek?

De volgende geneesmiddelen worden niet door Amgen onderzocht, maar u moet deze wel gebruiken als onderdeel van dit onderzoek. Deze geneesmiddelen worden vaak gebruikt voor de behandeling van uw aandoening. De onderzoeksarts zal met u praten over de risico's van het gebruik van deze geneesmiddelen.

Cholesterolverlagende medicatie

Als u dit verdraagt, moet u een statine gebruiken om in aanmerking te komen voor dit onderzoek en deze gedurende dit gehele onderzoek gebruiken. Als u statines niet verdraagt, moet u dit aan uw onderzoeksarts vertellen. Als u een lage dosering statines wel verdraagt, maar een hoge dosering niet, dan kunt u nog steeds deelnemen aan dit onderzoek. Statines worden niet door Amgen onderzocht, maar worden vaak gebruikt voor de behandeling van uw aandoening. De onderzoeksarts zal de risico's van het gebruik van cholesterolverlagende medicatie (statines) met u bespreken.

U kunt ook andere lipidenregulerende geneesmiddelen gebruiken die door de toezichthoudende instanties zijn goedgekeurd.

Wat zijn de risico's van het gebruik van de voorgevulde auto-injector/pen (AI/pen) waarmee evolocumab of de placebo in het onderhuidse weefsel wordt geïnjecteerd?

Als u met deelname aan dit onderzoek akkoord gaat, wordt evolocumab of de placebo met behulp van een voorgevulde auto-injector/pen (AI/pen) geïnjecteerd in het zachte weefsel onder uw huid.

Bij gebruik van de voorgevulde AI/pen kunt u last krijgen van elk, sommige of geen van de volgende bijwerkingen:

- pijn of ongemak op de injectieplaats tijdens of na de injectie;
- bloedingen, bloeduitstortingen, roodheid, een warm gevoel, jeuk, zwellingen of verharding van de huid in de buurt van de injectieplaats;
- infectie op de injectieplaats.

Bij gebruik van de voorgevulde Al/pen zou u last kunnen krijgen van het volgende:

- een allergische reactie op het droge natuurrubber in een bepaald gedeelte van de Al/pen. De naaldbeschermer bevat droog natuurrubber, dat is vervaardigd uit latex. Vertel het uw onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel als u een latexallergie heeft.

Het is mogelijk dat de Al/pen tijdens de injectie niet goed werkt. Als dit gebeurt, kan het zijn dat u een onvolledige dosis of zelfs helemaal geen dosis evolocumab krijgt toegediend. Neem onmiddellijk contact op met uw onderzoeksarts als u denkt dat uw Al/pen tijdens de injectie niet goed werkte.

Om erachter te komen of u met behulp van de Al/pen gegeven injecties kunt verdragen, krijgt u tijdens het geschiktheidsonderzoek een placebo-injectie die gegeven wordt met behulp van de Al/pen.

Welke risico's brengt de toediening van de placebo-oplossing waarschijnlijk met zich mee?

Een van de bestanddelen van de placebo-oplossing is natriumcarboxymethylcellulose (ook wel 'cellulosegom' genoemd). Dit bestanddeel wordt in een groot aantal producten gebruikt. Het wordt in veel medicatie en in cosmetica aangetroffen. In de medische literatuur is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van ernstige allergische reacties, die optraden bij ongeveer 1 op de 750.000 doses van middelen die mogelijk natriumcarboxymethylcellulose bevatten. Over het algemeen kunnen symptomen van een allergische reactie bestaan uit hoofdpijn, huiduitslag, jeuk, rood worden, zwelling, kortademigheid, misselijkheid en (in sommige gevallen) braken. Ernstige allergische reacties kunnen leiden tot duizeligheid, ernstige huidreacties, problemen met ademen of slikken en daling van de bloeddruk. Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn of zelfs overlijden tot gevolg hebben. Als u symptomen van een allergische reactie krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel.

Informatie over zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie

Vrouwelijke deelnemers

Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, mogen niet meedoen aan dit onderzoek.

U hoeft tijdens dit onderzoek geen anticonceptiemethoden te gebruiken als u om een van de volgende redenen niet zwanger kunt worden:

- u bent postmenopauzaal en uw zorgverlener heeft dit bevestigd;
- uw baarmoeder, beide eierstokken of beide eileiders zijn verwijderd.

Als u wel zwanger kunt worden, moet u:

- akkoord gaan met het gebruik van een geschikte effectieve anticonceptiemethode tijdens de behandeling en tot 15 weken na de laatste dosis evolocumab;
- uw methode om zwangerschap te voorkomen bespreken met de onderzoeksarts om zeker te weten dat deze methode geschikt is. We wijzen u erop dat totale seksuele onthouding de enige 100% effectieve manier is om niet zwanger te worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. vrouwen die hun eerste menstruatie hebben gehad en seksueel actief zijn), moeten een geschikte effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot 15 weken na de laatste dosis evolocumab. U moet uw anticonceptiemethode met de onderzoeksarts bespreken om zeker te weten dat deze methode geschikt is.

Geschikte effectieve anticonceptiemethoden voor vrouwelijke deelnemers omvatten:

- hormonale anticonceptiemethoden (oestrogeen in combinatie met progestageen, of alleen progestageen): pillen, injecties, implantaten (onder de huid aangebracht door een zorgverlener), vaginale ringen of huidpleisters;
- intra-uterien koperspiraaltje;
- intra-uterien hormoonspiraaltje;
- operatieve sterilisatie waarbij uw beide eileiders worden afgesloten (bilaterale tubaligatie/occlusie);
- uw mannelijke partner heeft een vasectomie (sterilisatie) ondergaan en uit testen blijkt dat er geen zaadcellen in het ejaculaat aanwezig zijn;
- seksuele onthouding (geen seks hebben);
- u gebruikt een vrouwencondoom met of zonder zaaddodend middel;
- uw mannelijke partner gebruikt een mannencondoom met of zonder zaaddodend middel;
- u gebruikt een cervixkapje, pessarium of anticonceptiesponsje met zaaddodend middel;
- dubbele barrièremethode: de man gebruikt een condoom en de vrouw kiest voor het gebruik van een cervixkapje, pessarium of anticonceptiesponsje met zaaddodend middel (een vrouwencondoom is geen optie, vanwege het risico op scheuren wanneer beide partners een condoom gebruiken).

Ongeschikte anticonceptiemethoden omvatten:

- periodieke onthouding (kalendermethode), terugtrekking of alleen zaaddodend middel.

Als u tijdens het onderzoek of in de 15 weken na stopzetting van evolocumab toch zwanger wordt, denkt dat u zwanger bent of borstvoeding geeft, dient u dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts te vertellen. De behandeling met evolocumab kan dan worden stopgezet.

Mannelijke deelnemers

Mannelijke deelnemers hoeven geen anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling met evolocumab. U moet uw vrouwelijke partner wel laten weten dat u meedoet aan dit onderzoek. Afgaande op resultaten van langdurig onderzoek bij apen heeft evolocumab geen schadelijke gevolgen voor sperma. Resultaten van onderzoek bij mensen die een andere monoklonale antistof kregen, wijzen erop dat de concentratie evolocumab in sperma naar verwachting zo laag is dat deze niet schadelijk zal zijn voor uw partner of een ongeboren baby.

Als uw partner wanneer u aan dit onderzoek begint, tijdens behandeling met evolocumab of in de 15 weken na stopzetting van evolocumab zwanger wordt, vraag haar dan om toestemming om de onderzoeksarts te informeren. De zwangerschap kan dan nauwlettender worden gecontroleerd en aan de sponsor van dit onderzoek worden gemeld. Er zal apart toestemming worden gevraagd voor controle van de zwangerschap (en voor het verzamelen van informatie van andere zorgverleners over het klinische verloop en de uitkomst van de zwangerschap).

Vrouwelijke en mannelijke deelnemers

De informatie over zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie in dit document geldt specifiek voor evolocumab. Andere geneesmiddelen die u tijdens dit onderzoek kunt krijgen, zoals cholesterolverlagende medicatie (statines), kunnen bijkomende risico's met zich meebrengen voor een ongeboren kind of een baby die borstvoeding krijgt. Hierdoor kan een verandering nodig zijn in het type anticonceptiemethode dat u gebruikt en/of in hoelang u een anticonceptiemethode moet gebruiken of in hoelang u geen borstvoeding mag geven. Bespreek dit met de onderzoeksarts.

Metingen

Hieronder vindt u de bekende risico's en bijwerkingen van onderzoeksgelateerde metingen of handelingen (vermeld in **bijlage C**).

Tijdens het onderzoek nemen we bloed bij u af. Mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn gevoeligheid, pijn, bloeduitstortingen, bloedingen en/of infectie op de plaats waar de naald in de huid en de ader wordt ingebracht. Bloedafname kan er ook voor zorgen dat u zich misselijk voelt en/of een licht gevoel in het hoofd krijgt.

Als u het hele onderzoek afmaakt, nemen we alles bij elkaar ongeveer 8,5 ml (circa 2 theelepels) bloed bij u af. Er kan meer bloed bij u worden afgenomen als er voor uw gezondheid en veiligheid extra bloedtesten nodig zijn. Als u instemt met de optionele onderdelen van dit onderzoek, kan er extra bloed bij u worden afgenomen. Verderop in dit

document leest u hier meer over. De hoeveelheid bloed die we afnemen geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

Bijlage E: Toestemmingsformulier proefpersoon

Een onderzoek naar het effect van evolocumab op het optreden van hartaanvallen, beroertes en andere ernstige gebeurtenissen bij patiënten met een hoog risico op zulke gebeurtenissen

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief.
- Ik geef toestemming voor het gebruiken van mijn gegevens en lichaamsmateriaal op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens nog 15 jaar nadat dit onderzoek is beëindigd te bewaren op de onderzoekslocatie.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden tijdens het onderzoek en tot 15 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- De onderzoeksarts heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.
- Er worden ook gegevens verzameld over uw etnische afkomst en uw seksuele leven, voor zover deze nodig zijn voor dit onderzoek.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens/lichaamsmateriaal voor dit onderzoek door te sturen naar landen buiten de Europese Unie waar de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens niet gelden. Mijn gegevens/lichaamsmateriaal moeten in gecodeerde vorm worden doorgegeven, zonder vermelding van mijn naam of andere persoonsgegevens die mijn identiteit rechtstreeks zouden kunnen onthullen.
- Ik geef **wel**
 geen toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- Ik wil **wel**
 niet geïnformeerd worden over welke behandeling ik heb gehad/in welke groep ik zat.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeksarts (of zijn of haar vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

<indien van toepassing>

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een kopie van het getekende toestemmingsformulier.

Toestemming voor het gebruik van monsters voor toekomstig onderzoek

Amgen en onderzoeksbedrijven en onderzoekers die met Amgen samenwerken mogen mijn monsters die zijn overgebleven van de testen voor het hoofdonderzoek (inclusief bloed- en biomarkermonsters) gebruiken en bewaren voor toekomstig onderzoek naar hart- en vaatziekte of het werkingsmechanisme/aangrijpingspunt van evolocumab.

- Ja, ik ga ermee akkoord dat mijn monsters kunnen worden gebruikt voor toekomstig onderzoek.
- Nee, ik wil niet dat mijn monsters worden gebruikt voor toekomstig onderzoek.

Door hieronder te tekenen, geeft u aan dat u zowel de informatie over 'Gebruik van monsters voor toekomstig onderzoek' als paragraaf 10 over het bewaren en het beheer van onderzoeksmonsters heeft gelezen en uw keuze heeft aangegeven.

Naam deelnemer IN BLOKLETTERS

Datum¹

Handtekening deelnemer

¹Iedereen die het toestemmingsformulier ondertekent, moet zelf de datum bij zijn/haar handtekening zetten.

Toestemming om monsters te gebruiken voor farmacogenetisch (genetisch) onderzoek

- Ja, ik ga ermee akkoord dat mijn monsters kunnen worden gebruikt voor farmacogenetisch (genetisch) onderzoek.
- Nee, ik wil niet dat mijn monsters worden gebruikt voor farmacogenetisch (genetisch) onderzoek.

Door hieronder te tekenen, geeft u aan dat u zowel de informatie over 'Farmacogenetisch (genetisch) onderzoek' als rubriek 10 over het bewaren en het beheer van onderzoeksmonsters heeft gelezen en uw keuze heeft aangegeven.

Naam deelnemer IN BLOKLETTERS Datum¹ Handtekening deelnemer

¹Iedereen die het toestemmingsformulier ondertekent, moet zelf de datum bij zijn/haar handtekening zetten.

Toestemming voor het gebruik van bloedmonsters voor onderzoek naar biomarkerontwikkeling

- Ja, ik ga ermee akkoord dat mijn monsters kunnen worden gebruikt voor onderzoek naar biomarkerontwikkeling.
- Nee, ik wil niet dat mijn monsters worden gebruikt voor onderzoek naar biomarkerontwikkeling.

Door hieronder te tekenen, geeft u aan dat u zowel de informatie over 'Onderzoek naar biomarkerontwikkeling' als rubriek 10 over het bewaren en het beheer van onderzoeksmonsters heeft gelezen en uw keuze heeft aangegeven.

Naam deelnemer IN BLOKLETTERS Datum¹ Handtekening deelnemer

¹Iedereen die het toestemmingsformulier ondertekent, moet zelf de datum bij zijn/haar handtekening zetten.

Bijlage E: Toestemmingsformulier wilsonbekwame proefpersoon

Dr. Hartong heeft het onderzoek met als titel: “Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek ter beoordeling van de invloed van evolocumab op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico zonder doorgemaakt myocardinfarct of CVA” aan mij uitgelegd. Ik stem toe om deel te nemen aan dit onderzoek.

Naam deelnemer IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening deelnemer

Naam wettelijk voogd IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening wettelijk voogd

Naam persoon die toestemming heeft gegeven IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening persoon die toestemming heeft gegeven

Naam getuige IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening getuige

OF

_____ (*naam*) is niet in staat toestemming te geven vanwege de volgende reden(en) _____ en ik, de wettelijke voogd, stem toe dat _____ (*naam*) deel kan nemen aan dit onderzoek.

Naam	wettelijk	voogd	IN	Datum ¹	Handtekening wettelijk voogd
------	-----------	-------	----	--------------------	------------------------------

BLOKLETTERS

Naam persoon die toestemming heeft gegeven	IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening	persoon die toestemming heeft gegeven
---	----------------	--------------------	--------------	--

Naam getuige	IN BLOKLETTERS	Datum ¹	Handtekening getuige
--------------	----------------	--------------------	----------------------

¹ Iedereen die het toestemmingsformulier ondertekent, moet zelf de datum bij zijn/haar handtekening zetten.