

INFORMATIE –EN TOESTEMMINGSFORMULIER

Een multicenter, lange termijn opvolgingsstudie van de veiligheid en werkzaamheid van twee doseringsniveaus BOTOX® (botuline toxine type A) gezuiverd neurotoxinecomplex bij patiënten met urine-incontinentie als gevolg van neurogene overactiviteit van de detrusor

STUDIE NUMMER: 191622-094

1. INLEIDING

U hebt deelgenomen aan een door Allergan gesponsorde studie waarin de werking van Botox® op overactieve blaas werd onderzocht. U wordt nu uitgenodigd deel te nemen aan een vervolgstudie om de effecten van Botox® op de langere termijn te onderzoeken. De studie en dit toestemmingsformulier zijn goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het VUmc.

Het toestemmingsformulier beschrijft de studie en uw mogelijke deelname aan deze studie. Gelieve dit formulier zorgvuldig door te lezen en aarzel niet vragen te stellen over de informatie die hierin wordt gegeven. Indien u beslist om deel te nemen dan dient u dit formulier te ondertekenen. U krijgt zelf een kopie van het getekend exemplaar.

2. DOEL VAN DE STUDIE

Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van BOTOX®-injecties in de blaas bij patiënten met incontinentie als gevolg van een neurogene overactieve blaas. Er zullen ongeveer 170 studiecentra in Europa, Noord –en Zuid Amerika, Zuid-Afrika en Oceanisch Azië deel nemen aan dit onderzoek. Voor deze lange termijn opvolgingsstudie kunnen alle patiënten BOTOX® krijgen.

BOTOX® is in Nederland reeds op de markt als goedgekeurde behandeling voor blefarospasme; hemifacialisspasme; cervicale dystonie (spasmodische torticollis) bij patiënten van 12 jaar en ouder. Persistente primaire bilaterale hyperhidrose van de okselklieren die het dagelijks leven verstoort bij patiënten van 18 jaar en ouder. Focale spasticiteit geassocieerd met een spitsvoet, misvorming door spasticiteit bij ambulante kinderen (2 j. en ouder) met spastische verlamming. Focale spasticiteit van pols en hand na een CVA. Spasticiteit van de arm na een CVA. BOTOX® is momenteel reeds op de markt voor de behandeling van een overactieve blaas in Mexico, Colombia, Venezuela, Chili en Ecuador maar nog niet in Nederland.

3. AANTAL PATIËNTEN

Er zullen ongeveer 500 patiënten deelnemen aan deze studie.

4. DUUR VAN DE DEELNAME VAN DE PATIËNT

Uw deelname aan de studie kan tot 3 jaar duren. Gedurende deze periode zijn maximaal 32 kliniekbezoeken vereist afhankelijk van het aantal behandelingen met Botox dat u ondergaat, of wilt ondergaan. U dient wel minimaal elke 3 maanden naar de polikliniek te komen. Dus het minimum aantal bezoeken is 12. Als u voldoet aan de eisen, kunt u gedurende het onderzoek maximaal 11 behandelingen met Botox® krijgen. Er dient aan bepaalde criteria voldaan te zijn om een behandeling met Botox® te krijgen. Het bezoekschema wordt in de sectie studieprocedures hieronder verder in detail uitgelegd. Als u op voorhand weet dat u niet aan het minimum aantal bezoeken kunt voldoen, kunt u niet deelnemen aan deze studie.

5. WIE KAN ER DEELNEMEN

Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie moet u minstens 52 weken aan de voorgaande studie deelgenomen hebben met een minimum van 12 weken follow-up na uw laatste behandeling. Er mag niet meer dan 6 maand zijn verstreken tussen het beëindigen van de eerdere studie en het begin van deze studie. Ook dient u aan bepaalde criteria te voldoen. Dit wordt door de betrokken arts-onderzoeker bekeken. U dient bereid en in staat te zijn aan een aantal vereisten van deze follow-up studie te voldoen. U wordt gevraagd symptomen van een overactieve blaas (incontinentie, volume van urineren) te noteren in een

plasdagboekje dat u van ons ontvangt.. U dient bereid te zijn zelfcatheterisatie voor het ledigen van uw blaas te doen indien nodig. Als u momenteel reeds tussentijdse zelfcatherisatie gebruikt dan dient u bereid zijn hetzelfde patroon aan te houden gedurende de studie. Een verzorger mag de catheterisatie uitvoeren of u hierbij helpen. Als u een vrouw in vruchtbare leeftijd bent dan ondergaat u een zwangerschapstest. U kunt niet deelnemen indien u zwanger bent, borstvoeding geeft of een zwangerschap heeft gepland. Tenslotte dient u getekende informeerde toestemming te geven na het lezen van dit document en dit te ondertekenen.

6. STUDIE PROCEDURES

Studiebezoeken

De studie zal bestaan uit een reeks van regelmatige bezoeken zoals weergegeven in Schema 1 (in bijlage). Indien u denkt niet in staat te zullen zijn om al deze bezoeken bij te wonen dan kunt u niet aan de studie deelnemen.

Studie Start Bezoek: Op dit bezoek zal u gevraagd worden om het informatie –en toestemmingsformulier (document dat u nu aan het lezen bent) te ondertekenen, evenals het formulier voor gegevensbescherming.

Men zal u vragen stellen over uw medische voorgeschiedenis, uw blaasfunctie en gebruik van eventuele medicaties of behandelingen (bijv. dieet supplementen, geneesmiddelen op basis van kruiden, geneesmiddelen voor uw overactieve blaas, medicatie verkrijgbaar zonder voorschrift, enz). Indien u momenteel medicatie neemt of andere behandelingen krijgt, dan moet u dit melden. Tijdens de studie zal u uw routine medicatie verder mogen nemen. Echter elke wijziging van medicatie of van dosering (met inbegrip de dieet supplementen, geneesmiddelen op basis van kruiden, geneesmiddelen voor uw overactieve blaas en medicatie verkrijgbaar zonder voorschrift) dient u te rapporteren.

Op dit bezoek kunt u een lichamelijk onderzoek met meting van gewicht, vitale parameters (pols, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en temperatuur) ondergaan. Bloedmonsters met een hoeveelheid van totaal 20 ml (ongeveer 4 theelepels) en een urinemonsters zullen worden afgenomen voor veiligheidsmetingen. Indien u een vrouw bent die zwanger kan worden zal er bijkomend een urinemonster worden genomen om te bevestigen dat u niet zwanger bent.

Multiple sclerose (MS) patiënten ondergaan hun jaarlijkse EDSS-test bij een neurologe.

U moet blaasfunctie testen en onderzoeken ondergaan waaronder meting van urineresidu na blaaslediging , dit is hoeveelheid urine die in de blaas achterblijft nadat u heeft geplast, en echografie van blaas en nieren met het oog op opvolging van uw blaas en nieren.

U krijgt een plasdagboekje mee naar huis. U wordt gevraagd hierin gedurende 3 dagen voorafgaande aan een bezoek aan de polikliniek te noteren elke keer dat u katheteriseert, plast, of ongewild urineverlies heeft. U noteert ook gedurende een van die dagen alle urine die u loost hetzij door te plassen hetzij door te katheteriseren. Het is van groot belang dat u het plasdagboek bij **elk** bezoek aan de kliniek mee brengt.

Follow-up Bezoeken: vinden elke 12 weken na aanvang van deze studie plaats. Tijdens deze bezoeken zal men u vragen stellen over uw medische toestand, het gebruik van medicatie en behandelingen, en uw plasdagboek zal worden nagekeken.

Men zal u vragen om een urinemonster te leveren voor veiligheidsmetingen en , indien u een vruchtbare vrouw bent, zal er een urinemonster afgenomen worden om te controleren of u zwanger bent. Op deze bezoeken zullen een aantal vitale kenmerken (bloeddruk, hartslag) worden gemeten en zal uw residu na blaaslediging worden gemeten.

Indien u een herbehandeling met Botox® wilt , krijgt u een Kwalificatiebezoek voor Behandeling. We vestigen er de aandacht op dat u zelf om de herbehandeling moet vragen opdat u geëvalueerd wordt tijdens een kwalificatiebezoek voor herbehandeling. Noch de studie arts noch het onderzoekspersoneel zal u vragen of u herbehandeld wenst te worden.

Kwalificatiebezoek voor Behandeling:

Uw mictie dagboek zal worden nagekeken. U zal worden gevraagd of er nieuwe zaken zijn te melden omtrent uw gezondheid en of er enige veranderingen zijn geweest wat betreft medicatie of behandeling.

Tijdens dit bezoek worden de vitale kenmerken gemeten, bloedmonsters van in totaal 20 ml (ongeveer 4 theelepels) en een urinemonster zullen worden afgenomen voor veiligheidsmetingen. Indien u een vrouw bent die zwanger kan worden zal er bijkomend een bloedmonster worden genomen om te controleren of u zwanger bent. Het urineresidu na blaaslediging zal gemeten worden evenals een echografie van blaas en nieren.

Behandelingsbezoek: Indien u in aanmerking komt voor een behandeling, krijgt u deze binnen 3 weken na het Kwalificatiebezoek. U wordt behandeld met dezelfde dosis BOTOX[®] die u kreeg tijdens uw laatste behandeling in de vorige studie. Noch uzelf noch het onderzoekspersoneel zullen weten welke dosis u zult krijgen. Deze informatie kan wel verkregen worden in geval van nood.

Op dit bezoek dient u ook een aantal vragenlijsten over uw klachten in te vullen evenals welke impact deze hebben op uw dagelijks leven. Dit zal ongeveer 20 minuten in beslag nemen. Tijdens dit bezoek worden de vitale kenmerken gemeten, en indien u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd zal er een urinemonster worden genomen om te controleren of u zwanger bent.

Toediening van Studiemedicatie:

Teneinde urineweginfecties te voorkomen zal men u behandelen met antibiotica voor minstens 3 dagen onmiddellijk vòòr en 3 dagen na elke toediening van de studiemedicatie. In geval u een urineweginfectie heeft zal u met antibiotica behandeld worden voor minstens 5 dagen onmiddellijk vòòr toediening van studiemedicatie en erna voor zo lang uw arts dit nodig acht.

Uw arts zal beslissen of men u anestetica (medicatie ter voorkoming van ongemak bij de studie-injecties) zal geven. U kunt er één of meer van onderstaande ontvangen vóór de injectie van uw studiemedicatie:

Lokale anesthesie: uw blaas kan worden gevuld met een anesthetische oplossing die daar ongeveer 15 minuten wordt gelaten. De anesthetische oplossing wordt vóór de studiebehandeling uit uw blaas verwijderd.

Sedatie: er wordt mogelijks een kalmeermiddel in een armader ingespoten of u krijgt een tablet om u te laten ontspannen en pijn te voorkomen tijdens de procedure.

Algemene anesthesie: u kan mogelijks algemene anesthesie toegediend krijgen door een anesthesist. Zodra uw anesthesie zijn effect heeft bereikt, wordt uw blaas gevuld met een fysiologische zoutoplossing. Een cystoscoop (instrument waarmee de binnenkant van uw blaas te zien is) wordt dan in uw urethra ingebracht. Vervolgens wordt een naald door de cystoscoop gevoerd om zo de studiemedicatie te injecteren. U krijgt ongeveer 30 injecties in de binnenwand van uw blaas. Het duurt ongeveer 15 tot 20 minuten om de injecties toe te dienen.

Men zal u vragen om ten minste 30 minuten na de injectie ter observatie te blijven.

Follow-up Bezoeken op Week 2, 6 en 12: U komt terug voor een bezoek aan de kliniek 2, 6 en 12 weken na uw studiebehandeling. Men zal u vragen om voor de 3 dagen vòòr elk kliniekbezoek informatie over uw blaasfunctie te noteren in uw dagboek zoals voorheen beschreven.

Er zullen dezelfde studie procedures zoals beschreven voor de Follow-upbezoeken plaatsvinden. Daarenboven dient u ook de vragenlijsten over uw symptomen in te vullen evenals welke impact deze hebben op uw dagelijks leven op de bezoeken van week 6 en week 12. Op het bezoek van week 12 krijgt u eveneens een echografie van blaas en nieren, en bloedmonsters (20 ml – ongeveer 4 theelepels) zullen worden afgenomen voor veiligheidsmetingen.

Follow-up bezoeken: Na week 12 zult u elke 12 weken een follow-up bezoek hebben. Er zullen dezelfde onderzoeken en handelingen plaatsvinden zoals bovenstaand beschreven voor de Follow-up bezoeken.

Herbehandelingsbezoeken: Gedurende de studie kunt u in aanmerking komen voor verdere herbehandeling. U moet zelf om de herbehandeling vragen. De studie arts noch het onderzoekspersoneel zal

u vragen of u herbehandeld wenst te worden. Het kwalificatiebezoek voor herbehandeling kan plaatsvinden tijdens een regulier gepland bezoek of het kan tijdens een apart bezoek plaatsvinden. Als u voldoet aan de criteria, dan zal u verdere behandeling krijgen. U zult met dezelfde dosis BOTOX[®] worden behandeld die u kreeg tijdens uw laatste behandelingsessie.

De procedures op het herbehandelingsbezoek zullen dezelfde zijn als deze voorheen beschreven.

Indien u aan alle criteria voldoet, dan zal de behandelingsprocedure dezelfde stappen volgen als uw vorige behandeling met kliniekbezoeken op week 2, 6, en 12 na behandeling. Na het bezoek op week 12 zult u elke 12 weken een kliniek bezoek hebben zoals voorheen.

Er zijn nog verdere behandelingen mogelijk tijdens deze studie (aangevraagd op uw verzoek), afhankelijk of uw arts al dan niet vindt dat u voor herbehandeling in aanmerking komt op de kwalificatiebezoeken voor herbehandeling. Er moeten minstens 12 weken verstreken zijn sinds uw laatste injectie met studiemedicatie vooraleer u een herbehandeling kan aanvragen. Uw laatst mogelijke behandeling in deze studie is op week 144. U zal de studie afsluiten op het bezoek van week 156 rekening houdend met een follow-up van minimaal 12 weken na uw laatste studiebehandeling.

Afsluitend studiebezoek: Uw laatste studiebezoek zal plaatsvinden 156 weken na uw eerste bezoek in de studie. Men zal u vragen gedurende de 3 dagen vóór uw bezoek informatie te registreren in uw dagboek zoals eerder beschreven.

Mocht u vroegtijdig met de studie stoppen dan zal men u vragen om naar de kliniek te komen voor een afsluitend bezoek.

Op dit laatste bezoek zal men u vragen stellen omtrent uw gezondheid en gebruik van enige medicatie of behandeling, en uw mictie dagboek zal worden nagekeken. U zult een lichamenlijk onderzoek ondergaan, bloedmonsters (20 ml – ongeveer 4 theelepels) en een urinemonster zullen worden afgenomen voor veiligheidsmetingen evenals zal men een echografie van blaas en nieren uitvoeren. Er zal ook een meting van urineresidu na blaaslediging plaatsvinden. Indien u een vrouw bent die zwanger kan worden zal er bijkomend een urinemonster worden genomen om te controleren of u zwanger bent.

U dient de vragenlijsten over uw overactieve blaassymptomen in te vullen evenals welke impact deze symptomen hebben op uw dagelijks leven.

Mochten uw bloed, urine, of weefsel monsters die verzameld worden voor deze studie een onderdeel gaan uitmaken van een procedure of product die uiteindelijk commerciële waarde kan hebben; dan is het voor u niet mogelijk om rechten of aanspraken te doen op enige mogelijke winst die hieruit zou kunnen voortkomen.

7 VOOR DEZE STUDIE NIET TOEGESTANDE MEDICATIE EN BEHANDELINGEN

Er zijn bepaalde geneesmiddelen die u niet mag nemen tijdens het deelnemen aan deze studie. U wordt geïnformeerd welke medicatie het betreft. U wordt geacht niet te starten met enig nieuwe medische behandeling (met inbegrip van kruidenmedicatie of geneesmiddelen te verkrijgen zonder voorschrift) zonder uw studiearts of het onderzoekspersoneel hierover te raadplegen.

8 VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE PATIËNT

Als patiënt bent u verantwoordelijk voor het opvolgen van de studieaanwijzingen. Dit omvat ook het terugkomen voor alle noodzakelijke bezoeken, het rapporteren van elke wijziging in medicatie (al dan niet op voorschrift) en elke wijziging in hoe u zich voelt.

U bent ervoor verantwoordelijk dat u tussen alle studiebezoeken de informatie in uw dagboek met betrekking tot uw blaasactiviteit noteert. Als U incontinentieverbanden gebruikt tijdens de dagboekperiode dan zal men u vragen om natte verbanden zo snel mogelijk te verwisselen teneinde de incontinentie episodes accuraat op te kunnen meten.

Men zal u vragen om tussen elk studiebezoek voor één periode van 24 uur de hoeveelheid urine te noteren die u loost en er zal u een urine maatbeker worden meegegeven om deze hoeveelheid te meten.

Indien u een significante toename heeft van urine die in de blaas achterblijft na urineren of als u urineretentie zou ontwikkelen, dan kan het nodig zijn om zelf catheterisatie toe te passen voor het ledigen van uw blaas. Een verzorger mag ook de catheterisatie uitvoeren.

Als u tijdens de studie een ziekte of ongemak ervaart, dan dient u het onderzoekspersoneel hiervan op de hoogte stellen. Uw studiearts zal vervolgens bepalen of u door kunt gaan met de studie.

Voor vrouwelijke patiënten: als u tijdens deze studie zwanger raakt of uw anticonceptiemethode wijzigt, dan moet u het onderzoekspersoneel hiervan onmiddellijk op de hoogte stellen.

Tijdens deze studie moet u elke andere zorgverlener die u bezoekt op de hoogte brengen dat u deelneemt aan een wetenschappelijk onderzoek met BOTOX®

9 AANVAARBARE ANTICONCEPTIEMETHODEN

Als u een vrouw bent die kinderen zou kunnen krijgen, dan worden de volgende anticonceptiemethoden – mits correcte toepassing – als algemeen betrouwbaar beschouwd tijdens deelname aan de studie: oraal anticonceptiemiddel, anticonceptiepleister, prikpil, mannelijk condoom met intravaginaal spermicide, pessarium of cervixkapje met spermicide, vaginale anticonceptiering, spiraal, chirurgische sterilisatie (afbinding van beide eileiders), gesteriliseerde mannelijke partner(s) of totale seksuele geheelonthouding. Niet aanvaardbare methodes zijn enkelvoudige barrière methodes en periodieke onthouding.

10 REDELIJK TE VOORZIENE RISICO'S OF ONGEMAKKEN

A. De volgende voorvallen zijn waargenomen bij patiënten die behandeling met BOTOX® hebben gekregen voor hun overactieve blaas:

Naar aanleiding van het studiegeneesmiddel

- zwakte van de blaaspier resulterend in moeilijk kunnen plassen of niet meer kunnen plassen (urineretentie) gedurende een langere tijd (meestal minder dan een maand, maar kan langer zijn) na de behandeling
- algemene zwakheid

Naar aanleiding van andere mogelijke oorzaken (bv. naar aanleiding van de injectie)

- tijdelijke pijn
- tijdelijke bloeding bij de injectieplaats resulterend in een bloedstolsel binnenin de blaas
- bloed in de urine bij plassen
- moeilijke of pijnlijke mictie
- blaasinfectie

B. De volgende voorvallen zijn nog niet eerder waargenomen bij BOTOX® injecties, maar kunnen mogelijk optreden als u tijdens deze studie voor uw overactieve blaas wordt behandeld:

- blijvende weefselbeschadiging door herhaalde injecties
- het per ongeluk doorprikken van de blaaswand waardoor er BOTOX® in de lageregelegen buikholte streek terecht komt
- abnormale symptomen van de blaas
- reacties als gevolg van de lokale verdoving, bijvoorbeeld sufheid, zenuwachtigheid, stuipen, lagere bloeddruk, vertraagde hartslag of uitval van hart en longactiviteit (cardiorespiratoir arrest)
- reacties ten gevolge van gebruik van eventuele sedatieven, bijvoorbeeld slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, misselijkheid, braken, constipatie, droge mond of euforie
- reacties te wijten aan een eventuele algemene anesthesie, bijvoorbeeld bemoeilijkte ademhaling, veranderingen in de bloeddruk, of allergische reactie
- letsel door de cystoscopie resulterend in tijdelijke zwelling of letsel van de urethra, gedeeltelijke of volledige geblokkeerde urinedoorstroming, uitrekken van de blaas, bloeding of infectie van de blaas

- C. De volgende bijwerkingen en ongemakken zou u kunnen ervaren gezien deze zijn waargenomen bij BOTOX®, wanneer het wordt gebruikt om andere aandoeningen dan een overactieve blaas te behandelen:
- tijdelijke spierverzwakking bij het injectiegebied
 - lichte zwakte in andere nabijgelegen spieren
 - huiduitslag
 - wazig zicht
 - allergische reactie
 - jeuk, tintelingen of prikkelingen
 - afgenomen gevoeligheid bij aanraken
 - griepachtige symptomen zoals spierpijn, een onbehaaglijk gevoel op de borst, een gevoel van zwakte of ziek zijn, koorts, zweten
 - gastro-intestinale problemen zoals braken, misselijkheid, diarree, buikpijn en een gebrek aan eetlust
- D. Net als met elke andere injectie van medicatie zou u plaatselijk pijn/gevoeligheid, een bloeding, een blauwe plek, een infectie en/of een zwelling kunnen ervaren. Sommige mensen krijgen een flauwtegevoel of vallen flauw als ze worden geïnjecteerd met medicatie.
- E. Het afnemen van bloed ten behoeve van tests kan gepaard gaan met pijn van de naaldprik en er kan een blauwe plek ontstaan ter hoogte van de injectieplaats. De hoeveelheid bloed die gedurende deze studie wordt afgenomen bij een bezoek is relatief klein en daarom is het niet te verwachten dat dergelijke bloedafname schadelijk is voor uw gezondheid.
- F. Op basis van de resultaten van experimentele dierproeven kan er een risico bestaan op een miskraam of misvormingen bij de foetus (geboorteafwijkingen) als u zwanger bent of wordt gedurende de studie. De effecten van Botox® op een zwangerschap bij de mens zijn nog niet bestudeerd.
- G. Het is mogelijk dat er bijwerkingen of ongemakken zijn van de studiebehandeling die nog niet gekend zijn.
- I. Patiënten met een letsel van het ruggenmerg dat zich vaak voordoet op thoracaal niveau 5 (T-5) en hoger lopen een risico op het doormaken van autonome dysreflexie bij het vullen van de blaas gedurende de studiebehandeling procedures.
- Autonome dysreflexie kan zich plotseling ontwikkelen en is een mogelijke noodsituatie. Symptomen van autonome dysreflexie zijn onder andere: een verhoogde bloeddruk, hoofdpijn, kippenvel, zweten boven het letselniveau, verstopte neus, een trage hartslag, een vlekkerige huid en rusteloosheid. Als deze conditie niet onmiddellijk en juist wordt behandeld kan dit mogelijks leiden tot een attaque, beroerte en, in sommige gevallen, zelfs overlijden. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte stelt van eerder doorgemaakte episodes van autonome dysreflexie.
- J. Patiënten die zelfcatheterisatie toepassen kunnen mogelijks een urineweginfectie ontwikkelen, mogelijk een beschadiging oplopen tengevolge van de catheterisatie met bloed in de urine tot gevolg, of pijnlijk gevoel in de urethra krijgen te wijten aan de herhaalde catheterisaties.

11. ZELDZAME RISICO'S OF ONGEMAKKEN VOOR DE PATIËNT

A. Patiënten met een bepaalde spierverzwakkende neurologische aandoening (bijv. de ziekte van Lou Gehrig / ALS (amyotrofische laterale sclerose), myasthenia gravis, het syndroom van Lambert-Eaton of motorische neuropathie) kunnen extra gevoelig zijn voor de effecten van deze medicatie en zouden problemen kunnen ontwikkelen zoals ernstige moeite met slikken en/of ademen. In zeldzame gevallen kunnen deze problemen enkele maanden aanhouden en kan sondevoeding noodzakelijk zijn.

B. Na behandeling met medicatie die tot dezelfde groep behoren als deze medicatie, zijn er bijwerkingen gemeld te wijten aan het verspreiden vanaf de injectieplaats. Hierbij ervaren bepaalde patiënten spierslapt in spieren al dan niet dicht bij de injectieplaats. Er is ook sprake van zeldzame sterfgevallen, soms in verband gebracht met moeilijk slikken, pneumonie en/of significante verzwakking. Patiënten met ziektes van het zenuwstelsel die reeds slik- of ademhalingsproblemen hebben, hebben een verhoogd risico op deze bijwerkingen. U wordt aangeraden direct medische hulp in te roepen mocht u problemen met slikken, ademen of spreken ervaren.

C. Er zijn ook zeldzame gevallen van hartproblemen waargenomen (waaronder abnormaal hartritme en hartaanval, sommige met fatale afloop) na behandeling met dit geneesmiddel. Het is echter niet bekend of dit geneesmiddel deze problemen daadwerkelijk heeft veroorzaakt, sommige patiënten liepen al een verhoogd risico op hartziekte. Patiënten (met name deze die ernstig ziek zijn) kunnen dergelijke problemen zelfs zonder het gebruiken van dit geneesmiddel ontwikkelen.

D. Er zijn een paar gevallen van mogelijk levensbedreigende allergische reacties gemeld. In sommige gevallen kreeg de patiënt ook een ander product zodat de oorzaak van de allergische reactie moeilijk is uit te maken, zoals in het ene geval waar een patiënt overleed na injectie met studiemedicatie welke foutief was opgelost met lokaal anestheticum (lidocaïne) in plaats van zoutoplossing.

E. Botox® bevat albumine afkomstig van menselijk bloed. Hoewel het bloed uitvoerig wordt getest is er een uiterst kleine kans op overdracht van virussen en gelijksoortige besmettelijke organismen.

F. Hoewel het zelden voorkomt, is het mogelijk dat patiënten die dit geneesmiddel toegediend krijgen er antilichamen tegen ontwikkelen (een antilichaam is onderdeel van het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Dit zou latere behandelingen met dit geneesmiddel onwerkzaam kunnen maken.

G. Bij sommige patiënten met een verleden van gastro-intestinale klachten waarbij de maag en darmen niet op normale wijze worden geledigd van voedsel en afscheidingsproducten, is het mogelijk dat door het gebruik van de studiemedicatie een heropflakking van de symptomen van de ziekte veroorzaakt wordt. Gezien de resultaten van experimentele testen op dieren waarbij studiemedicatie werd ingespoten in de prostaat, is er mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van blaasstenen.

12. MEDISCHE VOORDELEN

Het is mogelijk dat u een vermindering van urine incontinentie episodes zal ervaren. Het is ook mogelijk dat u geen rechtstreeks medisch voordeel geniet van uw deelname aan deze studie. Echter, uw deelname kan anderen helpen als gevolg van de kennis die bij dit onderzoek wordt verworven. U hoeft niet deel te nemen aan dit onderzoek om een behandeling te krijgen voor uw aandoening.

13. ALTERNATIEVE BEHANDELINGEN

Er zijn alternatieve behandelingen beschikbaar om een overactieve blaas te behandelen waaronder orale geneesmiddelen, die werken door hun effect op de zenuwvoorziening van de blaas evenals chirurgische ingrepen, met inbegrip van implanteerbare apparaten. Als u dat wenst, kan uw studiearts de voor- en nadelen van alternatieve behandelingen met u bespreken.

14. VERTROUWELIJK

Het is mogelijk dat een rapport met de resultaten van deze studie wordt gepubliceerd of aan het desbetreffende ministerie van volksgezondheid van een land wordt gestuurd waar BOTOX® uiteindelijk op de markt kan worden gebracht, maar uw naam zal niet in deze documenten worden bekendgemaakt. Tijdens deze studie kan het gebeuren dat vertegenwoordigers van Allergan evenals auditoren, regelgevende overheden met inbegrip van de Amerikaanse FDA (Food & Drug Administration) en het Ethisch Comité toegang krijgen tot uw medische informatie, zoals toegestaan door de van toepassing zijnde wetten en regelgeving teneinde de klinische studie procedures en/of data te kunnen verifiëren. De nodige voorzorgsmaatregelen zullen worden genomen om de vertrouwelijkheid van uw medische dossiers en persoonsgegevens te garanderen.

15. VERZEKERING

Voor de deelnemers aan deze studie is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan de studie, en die zich gedurende de deelname aan de studie openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan de studie. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld. In geval van schade kunt u zich direct wenden tot:

Naam: Gerling Konzern Allgemeine Versicherungs-AG
Directie voor Nederland

Adres: Postbus 2636, 1000CP Amsterdam
Telefoonnummer: 020 –5.249.213
Contactpersoon: de heer Mr. P. Th. M. Oosterveen
In de bijlage vindt u meer informatie over de verzekering.

16. VERGOEDING

Als deelnemer van deze studie zult u een redelijke reisvergoeding ontvangen ter dekking van uw reiskosten naar en van elk studiebezoek. Er worden geen behandelingskosten in rekening gebracht. De instelling krijgt een vergoeding voor het uitvoeren van de studie.

17. NIEUWE INFORMATIE

De onderzoeker zal u op de hoogte brengen van eventuele nieuwe informatie over de studiemedicatie die tijdens het verloop van dit onderzoek bekend zou worden en die uw bereidheid om deel te nemen aan de studie zou kunnen beïnvloeden. Indien van toepassing kan uw studie arts u een herzien toestemmingsformulier geven dat is goedgekeurd door het desbetreffende Ethisch Comité.

18. BIJLAGEN Nadere informatie

Mocht u na het lezen van deze brief, voor of tijdens de onderzoeksperiode, nog nadere informatie willen ontvangen of komen er nog vragen bij u op dan kunt u altijd contact opnemen met de uitvoerder van het onderzoek, Dr. G.Beckers, telefonisch te bereiken via 020 – 44 40310.

In spoedeisende gevallen kunt u de dienstdoende arts van de afdeling Urologie in ons ziekenhuis bellen via het algemene telefoonnummer van het ziekenhuis: 020 - 444 4444.

Indien u er prijs op stelt informatie over dit onderzoek in te winnen bij een arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken maar wel over de gegevens ervan beschikt dan is drs. E. van der Horst bereid uw vragen te beantwoorden. Hij is te bereiken via 020 – 44 40272.

19. ONDERTEKENING INFORMED CONSENT

Als u besluit mee te werken dan zullen wij u vragen een formulier te ondertekenen. Hiermee bevestigt u uw voornemen om aan het onderzoek mee te werken. U blijft de vrijheid behouden om wegens voor u relevante redenen uw medewerking te stoppen. De onderzoeker, of Allergan, kan eveneens de studie stopzetten op gelijk welk moment omwille van redenen die men gegrond acht.

De arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat hij u heeft geïnformeerd over het onderzoek, de informatiebrief met bijlagen heeft overhandigd en bereid is om waar mogelijk in te gaan op nog opkomende vragen.

Brochure

Over het meewerken aan wetenschappelijk onderzoek in het algemeen is in ons ziekenhuis een brochure beschikbaar. Deze krijgt u tegelijk met deze informatiebrief uitgereikt.

Dr. G. Beckers, uroloog; via telefoon 020 – 44 40310 of 020 - 44 40272
Mevr. Michélie Kolff, coördinator klinische studies; telefoon 020 – 44 40310

bijlagen:

- informatie over de verzekering
- toestemmingsformulier
- schema 1 (studiebezoeken)
- gegevensbeschermingsformulier NL
- brochure (algemene informatie medisch-wetenschappelijk onderzoek op mensen)

Bijlage Verzekering

Voor de deelnemers aan deze studie is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan de studie, en die zich gedurende de deelname aan de studie openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan de studie. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld. In geval van schade kunt u zich direct wenden tot:

Naam: Gerling Konzern Allgemeine Versicherungs-AG

Directie voor Nederland

Adres: Postbus 2636, 1000CP Amsterdam

Telefoonnummer: 020 -5.249.213

Contactpersoon: de heer Mr. P. Th. M. Oosterveen

Polisnummer : 67 - 410473 - 16

Verzekeringnemer: Allergan Ltd.

Verzekerde studie:

Een multicentrum, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, parallel-groep studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een enkele behandeling met twee dosisniveaus BOTOX® (botulinetoxine type A) gezuiverd neurotoxinecomplex gevolgd door een behandeling met BOTOX® bij patiënten met urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor de gehele studie. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek:

www.ccmo.nl.

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

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

TOESTEMMINGSFORMULIER

**Titel van het project: een Multicenter, Lange Termijn Follow-up Studie van de Veiligheid en
Werkzaamheid van Twee Doseringsniveaus van BOTOX® (Botuline Toxine Type A)
Gezuiverd Neurotoxine Complex in Patiënten met Urinaire Incontinentie Tengevolge
Neurogene Detrusor Overactiviteit**

STUDIE NUMMER: 191622-094

**TOESTEMMINGSFORMULIER
(INFORMED CONSENT)**

Ik verklaar hierbij op voor mij duidelijke wijze, mondeling en schriftelijk, te zijn ingelicht over de aard, methode en doel van het onderzoek. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. De schriftelijke informatie, behorend bij deze verklaring, is mij overhandigd.

Ik stem geheel vrijwillig in met deelname aan dit onderzoek. Ik behoud daarbij het recht deze instemming weer in te trekken zonder dat ik daarvoor een reden behoeft op te geven.

naam:

..... (datum)

..... (handtekening)

Als vertegenwoordiger van

naam:

ga ik akkoord met diens deelname aan het bovengenoemde onderzoek. Deze toestemming geldt slechts voor de periode dat hij/zij niet in staat is zelf over de deelname of over de voortzetting daarvan te kunnen beslissen.

naam:

relatie tot de patiënt:

..... datum

..... (handtekening)

Ik heb mondelinge en schriftelijke toelichting verstrekt op het onderzoek. Ik verklaar mij bereid nog opkomende vragen over het onderzoek naar vermogen te beantwoorden.

Een eventuele voortijdige beëindiging van deelname aan dit onderzoek zal niet van invloed zijn op de behandeling.

naam onderzoeker:

.....(datum)

.....(handtekening onderzoeker)

Allergan – Confidential

Bijlage 'schema 1' Studiebezoeken

