

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Officiële titel: Een prospectieve, niet-geblindeerde, multicenter fase 2 studie om de effectiviteit en veiligheid te evalueren van obinutuzumab (Gazyvaro), gevolgd door obinutuzumab en venetoclax, gevolgd door standaard venetoclax onderhoudsbehandeling of MRD gestuurde venetoclax onderhoudsbehandeling in eerstelijns patiënten met CLL, die niet in aanmerking komen voor FCR behandeling.

(GIVE onderzoek: Gazyvaro In combinatie met VEnetoclax bij patiënten met CLL)

Engelse titel: A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Gazyvaro (obinutuzumab) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens
Acronym: GIVE trial (Gazyvaro In combination with VEnetoclax in Elderly CLL)

Geachte heer, mevrouw,

Uw behandelend arts heeft u gevraagd aan het hierboven genoemde medisch wetenschappelijk onderzoek deel te nemen, omdat u behandeld gaat worden voor chronisch lymfatische leukemie (CLL). Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland worden uitgevoerd. In totaal zullen 70 patiënten meedoen.

U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Lees ook de algemene brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (bijlage 2). Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij uw arts of een van de andere artsen die in bijlage 1 vermeld staan.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

De huidige standaardbehandeling van CLL, bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld, is een combinatie van chemotherapie (cel-dodende middelen) en behandeling met een specifieke stof (ook wel antilichaam genoemd), die direct tegen de kankercellen is gericht (immunotherapie). Recent is een effectievere antilichaam beschikbaar gekomen (obinutuzumab), die er mogelijk voor zorgt dat het langer duurt voordat patiënten met CLL opnieuw moeten worden behandeld. Ook is er recent een nieuw medicijn ontwikkeld, dat specifiek ingrijpt op de overleving van de kanker cel. Dit medicijn, venetoclax, behoort tot een nieuwe klasse van medicijnen, die mogelijk chemotherapie kunnen vervangen.

Er zijn aanwijzingen dat deze nieuwere medicijnen effectiever zijn en minder bijwerkingen hebben dan de standaard chemotherapie. De combinatie van obinutuzumab en venetoclax wordt op dit moment in verschillende klinische studies onderzocht. Venetoclax is nog niet geregistreerd en is daarom nog niet beschikbaar voor behandeling buiten studieverband. Obinutuzumab is wel

geregistreerd in Nederland voor behandeling van CLL. Buiten studieverband is chemotherapie vrije behandeling niet mogelijk met uitzondering van een kleine groep patiënten met specifieke DNA afwijkingen in de leukemie cellen. Er lopen op dit moment verschillende studies die chemotherapie vrije behandelingschema's onderzoeken.

Dit onderzoek probeert antwoord te geven op de vraag of de combinatie van venetoclax en obinituzumab gevolgd door een onderhoudsbehandeling met venetoclax voor patiënten met CLL een effectieve behandeling is en goed verdragen wordt. Daarnaast wordt onderzocht of het mogelijk is de onderhoudsbehandeling eerder te staken als er met behulp van een zeer nauwkeurige meting in het bloed geen enkele aanwijzing meer is voor CLL .

2. Welk(e) behandeling wordt onderzocht?

Een combinatie van de medicijnen obinituzumab en venetoclax zal worden onderzocht.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Onderzoek en controle voorafgaande aan de behandeling

Voordat de behandeling kan starten zal er onderzoek gedaan worden om uw ziekte optimaal in beeld te brengen. De meeste van deze onderzoeken vinden bij alle patiënten met CLL plaats, maar een aantal extra onderzoeken zijn specifiek voor dit onderzoek.

Behandeling

In dit onderzoek wordt u behandeld met kuren obinituzumab en venetoclax gedurende 1 jaar. Iedere kuur duurt 28 dagen. Daarna krijgt u een onderhoudsbehandeling met venetoclax. Door loting zal worden bepaald of u de onderhoudsbehandeling krijgt gedurende een jaar **of** dat de onderhoudsbehandeling voortijdig zal worden gestaakt als er met behulp van zeer nauwkeurig bloedonderzoek geen rest ziekte meer aantoonbaar is. Uw arts heeft geen invloed op de loting. Zowel u als uw arts krijgt de uitslag van de loting te horen. De loting (ook wel randomisatie genoemd) is nodig om de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek op onafhankelijke wijze over de twee behandelingen te verdelen. De kans om voor een bepaalde wijze van behandeling in aanmerking te komen, is voor iedere mogelijkheid even groot.

U start de behandeling met 4 giften obinituzumab (verdeeld over twee kuren) via het infuus. Een infuus duurt tussen 2½ en 4 uur. Het doel hiervan is om de hoeveelheid tumor cellen snel te laten afnemen. Dit vermindert met name de bijwerkingen van de venetoclax behandeling. Daarna zal de behandeling worden voortgezet met 6 kuren, die bestaan uit een combinatie van obinituzumab via het infuus en venetoclax tabletten, die u dagelijks slikt. De dosering van venetoclax wordt langzaam opgehoogd om bijwerkingen te voorkomen, totdat u uiteindelijk op de volledige dosering van 400 mg zit. Hierna krijgt u nog 6 kuren met alleen venetoclax. Iedere kuur duurt 4 weken. Na deze kuren wordt het effect van de behandeling onderzocht. Indien de behandeling voldoende effect heeft gehad krijgt u onderhoudsbehandeling volgens de behandelwijze waarvoor u loot. Wanneer uw ziekte onvoldoende heeft gereageerd op de behandeling, zal u niet verder gaan met de behandeling. U komt dan ook niet in aanmerking voor de loting. De arts zal dan met u het verdere verloop van uw behandeling bespreken.

Follow up periode

Na de behandeling start de zogenaamde follow-up periode. Tijdens deze periode wordt gekeken naar het effect en de veiligheid van de behandeling op de langere termijn. Deze periode duurt tot 7 jaar nadat u met de behandeling met begonnen. U komt in de follow up elke 3 maanden voor controle op de polikliniek. Dit is niet vaker dan wat gebruikelijk is na behandeling voor CLL.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen of aan een ander onderzoek deelneemt. Daarnaast is het ook van belang dat u uw afspraken nakomt.

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u niet aan dit onderzoek meedoen. Bent u in de vruchtbare leeftijd? Dan moet u voorkomen dat u zwanger wordt tijdens het onderzoek en tot 1½ jaar na einde van het onderzoek.

Bent u een man? Dan mag u tijdens en tot 1 jaar na einde van dit onderzoek geen kind verwekken. Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedsmiddelen bespreken. Deze moeten worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 1 jaar daarna.

Wordt u of uw partner toch zwanger in de onderzoeksperiode? Neem dan direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor uw ongeboren kind. De effecten van obinutuzumab en venetoclax op een ongeboren baby zijn onbekend en kunnen schadelijk zijn. U zult in het geval dat u zwanger wordt uit het onderzoek worden teruggetrokken en tegelijkertijd in de gaten worden gehouden.

5. Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht. Gedurende het hele onderzoek moet u ongeveer 12 keer vaker naar het ziekenhuis komen dan bij een reguliere behandeling met deze medicijnen. Ook is mogelijk dat u tijdens de eerste kuren 2 nachten in het ziekenhuis wordt opgenomen.

Aanvullend laboratorium onderzoek

Om meer te weten te komen over uw ziekte en over de invloed van bovengenoemde behandeling op de ziekte, is wetenschappelijk onderzoek zeer belangrijk. Voor dit onderzoek is lichaamsmateriaal zoals bloed, beenmerg en lymfeklierweefsel nodig. Er is namelijk gebleken dat er tussen patiënten met CLL grote onderlinge verschillen zijn in de kwaadaardige cellen maar ook de goedaardige cellen die bijvoorbeeld betrokken zijn bij de normale lymfklierfunctie.

De volgende handelingen worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

- **Afname van extra beenmerg tijdens een voor reguliere zorg geplande punctie.** Tijdens het onderzoek wordt 2 maal een beenmerg onderzoek gedaan om heel nauwkeurig de aanwezigheid van leukemie cellen te bepalen. Bij de beenmergpunctie wordt dan 10 ml beenmerg voor het onderzoek afgenomen.
- **Afname van extra bloed tijdens een voor reguliere geplande punctie.** Er wordt gedurende het onderzoek op zo'n 13 verschillende tijdstippen extra bloed (± 30 ml per keer) afgenomen voor aanvullend laboratorium onderzoek.

- **Afname van lymfklierweefsel.** Voor start van de behandeling wordt lymfklierweefsel afgenomen indien er vergrote klieren op een goed bereikbare plek zijn. Bij deze punctie wordt 2x met een zeer dunne injectienaald in de klier geprikt. Hiermee kunnen cellen van het lymfoom en omgevingscellen worden opgezogen. Om de plaats van de punctie zo goed mogelijk te bepalen en de ingreep maximaal veilig te verrichten zal deze punctie onder echo plaatsvinden. Het is niet nodig om dit van tevoren te verdoven. Als afname van lymfklierweefsel niet mogelijk is (b.v. doordat de klier op een moeilijk bereikbare plek ligt) kunt u toch meedoen aan dit onderzoek.
- **CT scan.** Voor start van de behandeling, na 2 kuren, voor start van de onderhoudsbehandeling en aan het eind van de behandeling wordt een CT scan gemaakt om de respons op uw ziekte goed in kaart te brengen. Gedurende het hele onderzoek zullen in totaal maximaal 4 CT scans worden gedaan. Ten opzichte van de standaardbehandeling zullen er 3 extra CT-scans (maximaal 50 mSv) worden gemaakt. Wanneer u niet aan het onderzoek zou deelnemen, wordt er namelijk één CT-scan gemaakt. Ter vergelijking, de jaarlijkse natuurlijke achtergrondstralenbelasting in Nederland (hoeveelheid stralen in de lucht e.d. is 2.4 mSv.
- **Vragenlijsten voor de kwaliteit van leven.** Het is belangrijk om te weten of de behandeling uw kwaliteit van leven verbetert. Vandaar dat u bij aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en na afsluiten van de behandeling gevraagd zal worden meerdere vragenlijsten in te vullen, die inzicht geven in de kwaliteit van leven. U zult 4 maal gedurende het onderzoek gevraagd worden deze lijsten in te vullen. De lijsten zijn in ongeveer 15 minuten in te vullen.
- **Vragenlijsten en testen voor het bepalen van uw biologische leeftijd.** De ene patiënt heeft veel minder bijkomende ziekten of is minder fragiel dan de andere patiënt. De biologische leeftijd kan dus veel lager zijn dan de kalenderleeftijd ("U ziet er jaren jonger uit"), maar ook hoger ("U ziet er veel ouder uit"). De testen en het afnemen van vragenlijsten gebeurt op 3 tijdstippen: voor start van de behandeling, na 12 kuren en na de onderhoudsbehandeling. Deze testen samen met de vragenlijsten zullen ons hopelijk in de toekomst de mogelijkheid geven om beter in te schatten hoe zwaar de therapie voor een patiënt zal zijn. Dan kunnen we op basis daarvan beslissen om de behandeling in een andere dosering te geven of om helemaal niet met de behandeling te starten.
Het betreft de volgende testen en vragenlijsten welke door het onderzoeksteam met u worden doorgenomen (totale duur ongeveer 45 minuten):
 - een knijpkracht meting met uw handen
 - 4 meter lopen waarbij de tijd gemeten wordt hoe lang u daarover doet
 - een vragenlijst die uw voedingssituatie (uw eetlust en gewicht) in beeld brengt
 - een vragenlijst die inzicht geeft in de activiteiten die u in het dagelijks leven kunt verrichten
 - een vragenlijst die inzicht geeft in uw gemoedstoestand en uw geheugen
- **Afname van huidbiopt.** Aangezien de vragenlijsten en hierboven beschreven functionele testen subjectief en tijdrovend zijn, wordt er gezocht naar een objectievere en eenvoudige bepaling van de biologische leeftijd. In dit onderzoek wordt een huidbiopt van 4mm afgenomen om te bevestigen of veroudering in een huidbiopt een goede maat voor de biologische leeftijd is.

- **Zwangerschapstest.** Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent zal voor start van de behandeling een zwangerschapstest worden verricht.

Een overzicht met alle onderzoeken staat in bijlage 3

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal met u eventuele andere behandelingsmogelijkheden bespreken.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

De belangrijkste bijwerkingen van venetoclax zijn een snelle afbraak van leukemiecellen met name aan het begin van de behandeling. Hierdoor kunnen stoffen in het bloed komen wat een nadelig effect op met name de nierfunctie kan hebben. Om de kans hierop zeer klein te maken worden uitgebreide voorzorgsmaatregelen genomen. Een andere bekende bijwerking is tijdelijk optreden van een tekort aan witte bloedcellen. Dit kan voorkomen worden door zo nodig medicatie hiervoor te geven. Obinutuzumab kent als belangrijkste bijwerking een allergische reactie met name tijdens het eerste infuus. Een andere bijwerking kan ook een te snelle afbraak van leukemiecellen zijn zoals hierboven beschreven. Uitgebreide informatie over bijwerkingen van obinutuzumab en venetoclax kunt u terug vinden in bijlage 4. Niet alle bekende bijwerkingen staan daar vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen bij elke patiënt zullen optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt vragen wij u dit altijd aan uw arts te melden. Ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van het onderzoek is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate. De bijwerkingen van de obinutuzumab en venetoclax zijn over het algemeen mild.

8. Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Als u aan dit onderzoek mee doet, krijgt u een nieuwe behandeling die, in tegenstelling tot de standaardbehandeling voor uw ziekte, zonder chemotherapie zal zijn. Er is een kans dat u daardoor andere bijwerkingen ervaart dan met de standaard behandeling. De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met CLL.

Een mogelijk voordeel is dat de korte termijn maar met name de lange termijn effecten minder ernstig zijn dan na chemotherapie. Ook kan een voordeel zijn dat deze behandeling effectiever is dan de standaard behandeling waardoor u langer ziektevrij zult blijven.

Een mogelijk nadeel kan zijn dat u andere bijwerkingen ervaart. Ook kan een nadeel zijn dat de behandeling minder effectief is dan de standaard behandeling met als consequentie dat de ziekte eerder terugkomt. Een derde nadeel is dat u, in geval u sterk verhoogde kans hebt op het ontwikkelen van te snelle afbraak van de tumorcellen, u bij het starten van de venetoclax en bij de eerste ophoging tweemaal een nacht in het ziekenhuis wordt opgenomen. Het inschatten op het risico op te snelle afbraak geschiedt door middel van bloed onderzoek en een CT-scan. Ten slotte worden er extra onderzoeken verricht, zoals vermeld in deze informatiebrief.

9. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te ondertekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt dan de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek.

Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling en uw verzorging.

Als u tussentijds wilt stoppen, geef dit dan wel aan bij uw arts, zodat u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt afbouwen of stoppen.

Als u tussentijds stopt kan het voor de onderzoeker nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat u het onderzoek te belastend vindt (bijvoorbeeld te veel bijwerkingen). Maar als u dat niet wilt, hoeft u niet te zeggen waarom u stopt.

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Het onderzoek is voor u afgelopen als u de onderzoeksbehandeling gehad heeft en als de daar op volgende controlevisites afgelopen zijn. In het kader van dit onderzoek zult u tot 7 jaar na het starten van de behandeling onder controle blijven.

Het kan ook zijn dat uw arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen. Ook de stichting HOVON kan besluiten om het onderzoek te stoppen, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling.

11. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 5.

12. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over het onderzoek bekend wordt?

Het onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens protocol uitgevoerd. Het kan voorkomen dat uw arts op basis van medische redenen, zoals bijwerkingen, de behandeling aanpast of eerder stopt. Het kan ook zijn dat er nieuwe informatie over uw ziekte of de onderzoeksbehandeling bekend wordt. U moet dan vooral denken aan risico's op een aandoening die door medisch ingrijpen kunnen worden verkleind of tegengegaan, of aan een aandoening die behandeld moet worden. De kans dat zo'n resultaat bij dit onderzoek op uw bloed of lymfeklierweefsel gevonden wordt is heel klein. Wanneer wij zo iets vinden, zult u hierover door uw behandelend specialist worden geïnformeerd. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek. Met uw toestemming brengen we ook uw huisarts op de hoogte. Als u niet over dit soort resultaten geïnformeerd wil worden, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal en uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de onderzoeksgegevens komt te staan. Uw persoonsgegevens wordt weggelaten.

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoeker en de medewerkers van het ziekenhuis die de onderzoeker helpen met de uitvoering van het onderzoek weten welke code u heeft. In sommige ziekenhuizen zullen medewerkers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in de code en uw gegevens, om de onderzoeker te helpen onderzoeksgegevens te verzamelen voor dit onderzoek. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, nooit met uw persoonsgegevens. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeksteam. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, een kwaliteitscontroleur die voor de opdrachtgever van het onderzoek werkt, een kwaliteitscontroleur van het ziekenhuis, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de toetsingscommissie. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

Uw medische gegevens zullen tot 7 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard.

Het is mogelijk dat wij onderzoeksgegevens in de toekomst zullen gebruiken voor onderzoek dat niet in dit protocol beschreven staat. Het toekomstig onderzoek moet in het verlengde liggen van het huidige onderzoek.

Uw lichaamsmateriaal

Voor het aanvullende laboratorium onderzoek met uw lichaamsmateriaal dat bij dit onderzoek hoort wordt uw lichaamsmateriaal verstuurd naar een centraal laboratorium.

14. Overgebleven extra bloed en beenmerg of lymfeklierweefsel kan in de toekomst worden gebruikt voor onderzoek dat niet in het onderzoeksprotocol beschreven staat. Hiervoor zal het lichaamsmateriaal tot 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard worden. Hiervoor kunt u toestemming geven op de patiënten informatie en toestemmingsbrief voor de opslag van lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Indien u een huisarts en/of behandelend specialist heeft, informeert uw arts hen schriftelijk dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U geeft hiervoor toestemming op het toestemmingsformulier. Als u hiervoor geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

15. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn voor u geen extra kosten verbonden. Dat wil zeggen dat er geen extra kosten voor u of uw zorgverzekeraar zijn bovenop de kosten van de reguliere behandeling die u zou krijgen als u niet meedoet aan het onderzoek. Alleen de onderdelen van de behandeling in dit onderzoek, die hetzelfde zijn als een reguliere behandeling worden bij uw

zorgverzekering gedeclareerd, zoals dat anders ook zou gebeuren. U krijgt geen vergoeding voor deelname.

16. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de brochure medisch wetenschappelijk onderzoek.

17. Wilt u verder nog iets weten?

Natuurlijk heeft u tijd nodig om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meedoen. Ook zult u er waarschijnlijk met anderen over willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid.

Mocht u verdere vragen hebben, dan kunt u die voorleggen aan de onderzoeksarts, uw behandelende arts of andere artsen in uw ziekenhuis.

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, dan kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is. Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u een klacht indienen. In bijlage 1 vindt u alle contactgegevens en kunt u vinden waar u een klacht kunt indienen.

Als de resultaten van het hele onderzoek bekend zijn, wordt hierover een artikel geschreven en gepubliceerd via de patiëntenorganisatie Hematon (zie ook www.hematon.nl).

Ondertekening toestemmingsverklaring

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, vragen wij u het toestemmingsformulier te ondertekenen. Door ondertekening van deze toestemmingsverklaring stemt u in met deelname aan dit onderzoek.

U kunt altijd nog beslissen om met deelname te stoppen.

Uw arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat u bent geïnformeerd over het onderzoek en dat u deze informatiebrief met bijlagen heeft ontvangen.

***Bijlagen:**

1. Contactgegevens
2. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
3. Behandelprogramma en overzicht van onderzoeken
4. Bijwerkingen obinutuzumab en venetoclax
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens

Nadere Informatie

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

Dr. B.J. Biemond, Dr. M. J. A. G. Claessen, Dr. M.D. Hazenberg, Drs. K. de Heer, Drs. M. Jalink, Prof. Dr. A.P. Kater, Prof. Dr. M.J. Kersten, Dr. E. Nur, Prof. Dr. S.S. Zeerleder, en Dr. S.H. Tonino.

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

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

Onafhankelijk arts

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

Klachten

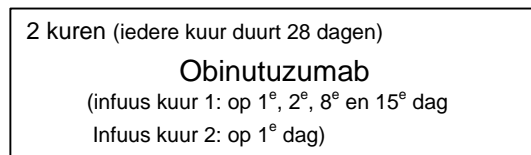
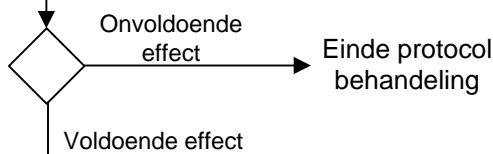
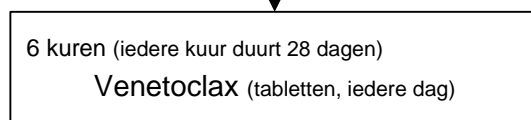
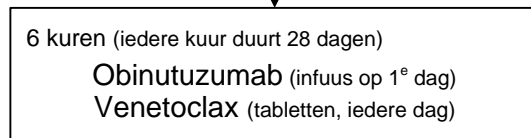
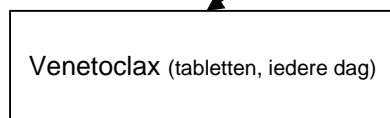
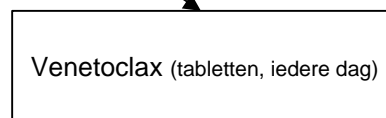
Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u dit melden aan uw arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u terecht bij de afdeling Patiëntenvoorlichting van het Academisch Medisch Centrum. De afdeling Patiëntenvoorlichting is te bereiken op telefoonnummer: 020-5663355.

Stichting HOVON

Voor meer informatie over de stichting HOVON kunt u ook kijken op de website: www.hovon.nl

Behandelschema en overzicht van onderzoeken**Behandelschema**

Patienten met actieve CLL die nog niet eerder behandeld zijn en niet in aanmerking komen voor behandeling met intensieve chemotherapie

Voorbehandeling**Inductie
behandeling****Loting****Onderhouds-
behandeling****Onderhoudsbehandeling
op basis van
aanwezigheid restziekte**

Maximaal
12 kuren
(iedere kuur duurt 28 dagen)

Einde
onderzoeksbehandeling

Overzicht van onderzoeken

	Bij start	Vóór start iedere kuur	Na eerste 2 kuren	Tijdens ophogen van venetoclax in de 1 ^e kuur (iedere week)	Na de 6 ^e kuur	Na de 12 ^e kuur	3, 6 en 9 maanden na loting	15 maanden na de loting	Tijdens follow up (iedere 3 maanden)	Bij evt. terugkeer van de ziekte
Poli controle	X	X		X				X	X	X
Afnemen toestemmingsverklaring	X									
Bloedonderzoek	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Beenmergonderzoek						X		X		
Aanvullend onderzoek										
Extra bloed	X		X	X		X	X	X		X
Extra beenmerg						X		X		
Lymfklierpunctie	X									
Huidbiopt	X									
CT scan	X		X			X		X		X (optioneel)
Evaluatie van uw ziekte			x			x		x	x	x
Evaluatie biologische leeftijd	X					X		X		
Vragenlijsten kwaliteit van leven	X					X		X	X*	
Bij vrouwen in vruchtbare leeftijd Zwangerschapstest	X									

* alleen 12 maanden na einde behandeling

X = extra voor dit onderzoek

Bijwerkingen

Bijwerkingen van obinutuzumab

Obinutuzumab

Er is veel bekend over de veiligheid van obinutuzumab. Een vaak voorkomende bijwerking van obinutuzumab is een infusie gerelateerde reactie (IRR). Een IRR kan optreden tijdens het infuus met obinutuzumab en kan zijn: lage of hoge bloeddruk, koorts, rillingen, opvliegers, misselijkheid, overgeven en vermoeidheid. Infusiegerelateerde ademhalingsreacties, zoals zuurstofgebrek, kortademigheid, samentrekking van de longwegen, irritatie of zwelling van het (strottenhoofd en keel, en zijn ook gemeld. Deze IRR's kwamen meestal voor tijdens het eerste infuus (met name in het begin van het infuus) of kort na het eerste infuus. Bij latere infusen kwam dit minder vaak voor en in minder ernstige vorm.

De mogelijkheid bestaat dat u een allergische reactie krijgt op obinutuzumab. Allergische reacties kunnen variëren van licht (zoals huiduitslag of netelroos) tot ernstig (zoals ademhalingsproblemen of shock). Een ernstige allergische reactie dient behandeld te worden en kan met zich meebrengen dat u kortdurend in het ziekenhuis opgenomen wordt. In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 op de 100.000) zou een zeer ernstige reactie fataal kunnen zijn. Dit is de reden dat uw arts u zorgvuldig zal observeren en waarom het belangrijk is dat u het uw arts onmiddellijk laat weten als u moeite hebt met ademen of een huidreactie bemerkt.

Uw arts kan u vragen om een dag vóór uw behandeling bepaalde medicatie die uw bloeddruk verhoogt of verlaagt, niet in te nemen. Voorafgaand aan de infusie kan uw arts u aanraden paracetamol te gebruiken, wat koorts en koude rillingen vermindert, en een antihistaminicum om allergische reacties te helpen voorkomen. Daarnaast zal u van de arts een corticosteroïd krijgen om infusiegerelateerde reacties te helpen voorkomen.

Er kan sprake zijn van een daling van het aantal witte bloedcellen (cellen die infecties bestrijden) of bloedplaatjes (cellen die helpen om bloedingen te stoppen). Uw bloedcellen zullen regelmatig worden gecontroleerd. Door uw ziekte kan het zijn dat uw beenmerg niet goed werkt. Als u een lage hoeveelheid neutrofielen hebt kan medicatie worden gegeven om het lichaam te helpen het aantal neutrofielen te verhogen. Als u een lage hoeveelheid bloedplaatjes hebt, kan een bloedtransfusie nodig zijn om het aantal bloedplaatjes te verhogen en om het risico op bloedingen te verminderen. Mocht dit bij u gebeuren, dan kan uw onderzoeksarts van u verlangen dat u in het ziekenhuis blijft om zo nodig vaker bloedonderzoek en transfusies te kunnen verrichten.

In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten, die obinutuzumab ontvingen, ernstige virus infecties ontwikkeld of incidenteel een opvlamming van een oude infectie gekregen. In sommige gevallen traden deze infecties zelfs meer dan 1 jaar na de behandeling met obinutuzumab op.

Bijwerkingen van venetoclax

Venetoclax

In sommige gevallen kan de behandeling van uw ziekte (met name venetoclax) ertoe leiden dat de tumorcellen zeer snel vernietigd worden. Wanneer uw lichaam probeert deze afbraakproducten uit te scheiden kan dit enkele schadelijke effecten tot gevolg kan hebben (dit heet het

tumorlyssyndroom). Om het risico op tumorlyssyndroom zo klein mogelijk te maken wordt het volgende gedaan:

- het onderzoek start met 4 giften obinutuzumab. Hierdoor wordt het aantal tumorcellen al verkleind voordat met venetoclax wordt begonnen,
- venetoclax wordt gestart in een lage dosis. De dosering wordt wekelijks opgehoogd, totdat u op de volledige dosis van 400 mg per dag zit,
- vanaf de eerste toediening van venetoclax tot de eerste week waarin u de volledige dosering van venetoclax heeft gebruikt, krijgt u extra medicijnen en zo nodig extra vocht via een infuus.

Mocht uw risico op een tumorlyssyndroom duidelijk verhoogd zijn, dan wordt u elke keer als de venetoclax opgehoogd wordt, 2 nachten in het ziekenhuis opgenomen. Voorafgaand en na de ophoging van de venetoclax zullen bloedwaardes worden gecontroleerd. Het is in ieder geval altijd goed om veel te drinken (minstens 2 liter per dag).

Tumorlyssyndroom kan tot ernstige problemen leiden, zoals gevolgen voor uw nieren en hart (waaronder een abnormaal hartritme) of toevallen. Deze bijwerkingen kunnen tot gevolg hebben dat u nierdialyse nodig hebt (een speciale machine verwijdert de afvalstoffen stoffen dan uit uw bloed), wat met venetoclax gelukkig nog nooit dodelijk is geweest. Uw arts zal u goed in de gaten houden en u met vloeistoffen en geneesmiddelen behandelen om het risico op ernstige laboratoriumveranderingen of complicaties van TLS te verminderen.

Ook behandeling met venetoclax kan afname van de witte bloedcellen en de rode bloedcellen tot gevolg hebben. Het kan erg lang duren (dat wil zeggen 6 maanden tot 1 jaar of langer) voordat de hoeveelheid witte bloedcellen in uw lichaam weer een normaal niveau heeft bereikt.

Als gevolg van de daling van het aantal witte bloedcellen, is er met behandeling met obinutuzumab en venetoclax een verhoogd risico op het krijgen van een infectie. Witte bloedcellen helpen het lichaam om infecties te bestrijden. Sommige infecties kunnen ernstig zijn, wat kan betekenen dat u in het ziekenhuis behandeld moet worden met antibiotica die via een infuus worden toegediend. Ernstige infecties kunnen soms fataal zijn. Het is zeer belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw onderzoeksteam als u symptomen hebt die zouden kunnen zijn veroorzaakt door een infectie (bijv. koorts, rillingen, keelpijn, ophoesten van slijm, pijn ter hoogte van de lendenen/nieren, pijn wanneer u plast, zwak, duizelig of algeheel erg onwel voelen).

Sommige patiënten met CLL die met venetoclax werden behandeld hebben een agressieve vorm van lymfoom ontwikkeld. Deze patiënten hadden eerder meerdere behandelingen met chemotherapie gehad. Sommige van hen hadden afwijkend DNA (genen) in de CLL-cellen, waardoor het risico om deze aandoening te krijgen verhoogd was. Het is niet bekend of venetoclax aan deze gevallen heeft bijgedragen. Agressieve lymfomen komen bij ongeveer 10% van de patiënten (1 op de 10) met voortgeschreden CLL voor.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

Naast de risico's van obinutuzumab en venetoclax kunnen de routinematige naaldenprikken voor bloedafnames pijn, blauwe plekken en, in zeldzame gevallen, infectie veroorzaken op de plaats waar bloed wordt afgenomen.

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft HOVON een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde ervan. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt.

Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Directie voor Nederland
Adres:	Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM
Telefoonnummer:	010 - 40.36.100
E-mail:	info@hdi-gerling.nl
Onderzoek:	HOVON 139
Contactpersoon:	hr. M. Wijnsma, kantoor Amsterdam 020 - 56.50.654

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek.

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.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Officiële titel: Een prospectieve, niet-geblindeerde, multicentrische fase 2 studie om de effectiviteit en veiligheid van achtereenvolgens Gazyvaro (obinutuzumab), gevolgd door obinutuzumab en venetoclax, gevolgd door standaard venetoclax onderhoudsbehandeling of MRD gestuurde venetoclax onderhoudsbehandeling te evalueren in eerstelijns patiënten met CLL, die niet fit genoeg zijn voor FCR behandeling.

Ik heb de informatie voor de proefpersoon met bijbehorende bijlagen gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat mijn deelname helemaal vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen, zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de Algemene Brochure (bijlage 2) en medewerkers van de stichting HOVON, het onderzoeksteam, de leden van de ethische toetsingscommissie en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens gedurende 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik geef toestemming voor de afname van een huidbiopt, lymfeklierpunctie, beenmerg en bloed zoals vermeld in deze informatiebrief.

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

Naam patiënt:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik deze patiënt volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker:

Handtekening:

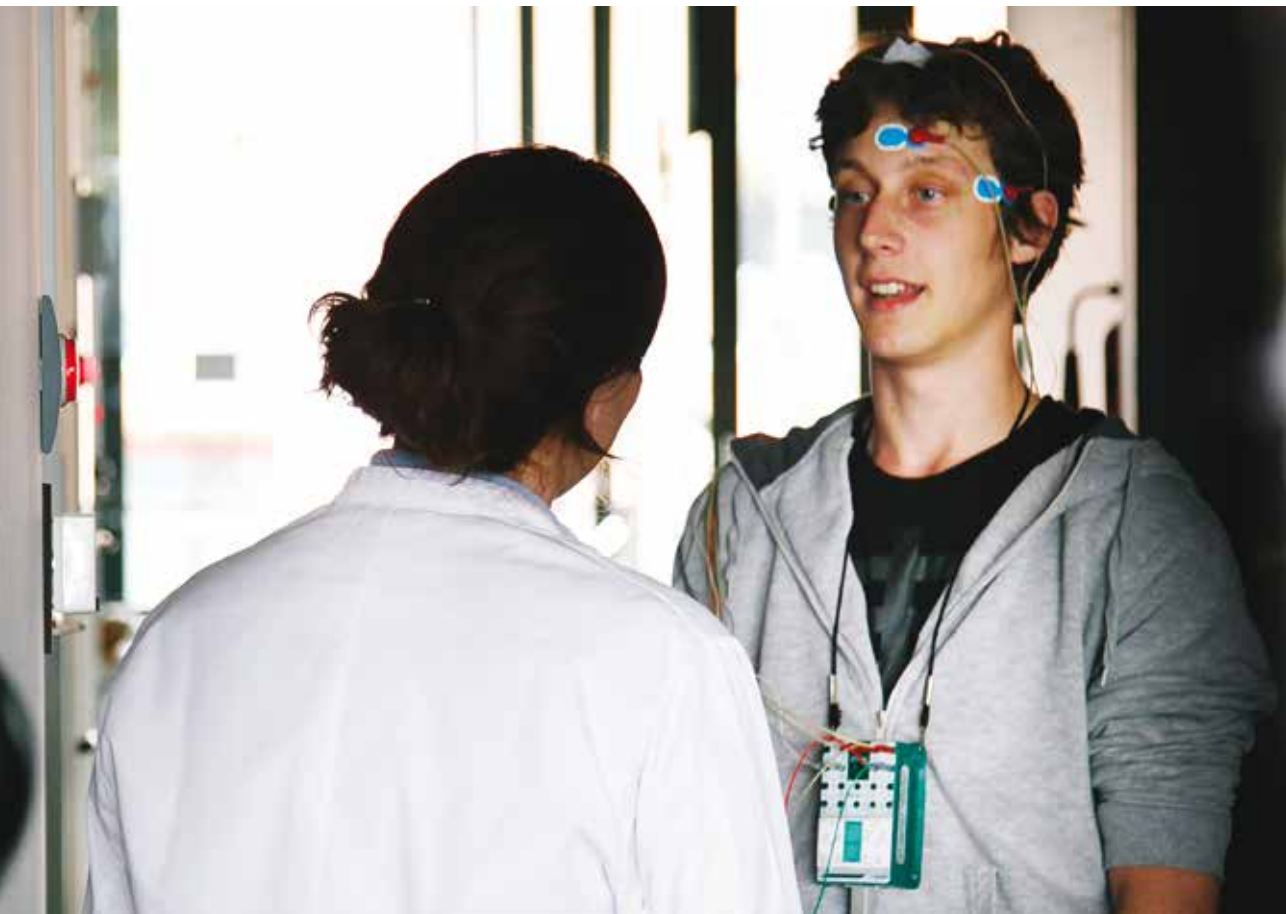
Datum: __ / __ / __



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Medisch- wetenschappelijk onderzoek

Algemene informatie voor de proefpersoon



Inhoud

Inleiding	3
Medisch-wetenschappelijk onderzoek	4
Wat is medisch-wetenschappelijk onderzoek?	
Wat zijn proefpersonen?	
Hoe gaat het onderzoek?	
Meedoen	6
Beslissing om mee te doen	
Wat levert medisch-wetenschappelijk onderzoek u op?	
Om rekening mee te houden	
Wat er gebeurt als u wel wilt meedoen	
Wat er gebeurt als u niet wilt meedoen	
Het kind als proefpersoon	
De wilsonbekwame proefpersoon	
Rechten en plichten	12
Uw rechten als proefpersoon	
Uw plichten als proefpersoon	
Controle	14
Wie controleert of het onderzoek goed gaat?	
Wat gebeurt er als iets misgaat?	
Meer informatie	15
Waar vindt u meer informatie?	
Waar kunt u terecht met klachten?	
Bijlage 1: Vragenlijst voor de proefpersoon	17
Bijlage 2: De ontwikkeling van een nieuw medicijn	18
Bijlage 3: Ruimte voor eigen vragen en aantekeningen	19



Inleiding

U bent gevraagd mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. In deze brochure leest u algemene informatie. De informatie helpt u te beslissen of u wilt meedoen aan het onderzoek. U mag dit zelf beslissen. Lees de brochure goed door voordat u beslist.

De onderzoeker voert het onderzoek uit. Hij is arts of wetenschapper en weet veel van het onderzoek af. U hebt met hem of een medewerker een gesprek over het onderzoek. Ook geeft hij u schriftelijke informatie over het onderzoek. Dit heet proefpersoneninformatie. Als iets niet duidelijk is, kunt u de onderzoeker altijd om extra uitleg vragen.

Bespreek de informatie met uw partner, familie, vrienden of (huis)arts. U kunt ook altijd terecht bij een *onafhankelijk deskundige*. Dit is een andere arts of onderzoeker die veel weet over het onderwerp, maar die niet betrokken is bij het onderzoek. De gegevens over deze onafhankelijke deskundige staan vermeld in de proefpersoneninformatie.

Neem de tijd. Meestal hoeft u niet meteen te beslissen. Op bladzijde 19 vindt u een vragenlijst. Deze vragen kunnen u helpen bij uw beslissing.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek

Wat is medisch-wetenschappelijk onderzoek?

Er zijn twee soorten medisch onderzoek. Als u gezondheidsklachten hebt, gaat u 'voor onderzoek' naar een arts. Die onderzoekt u om de oorzaak van uw klachten te vinden. Dit heet *diagnostisch* onderzoek. Het doel is om u beter te maken. Er is ook *medisch-wetenschappelijk* onderzoek. Dit gebeurt niet in de eerste plaats om u beter te maken. De mensen die eraan meedoen heten proefpersonen. Er zijn drie soorten medisch-wetenschappelijk onderzoek:

1. Onderzoek om betere behandelingen voor ziekten te vinden.

Voorbeelden: een beter medicijn tegen hoofdpijn, een nieuwe soort hartklep of een nieuwe behandeling bij depressie

2. Onderzoek om meer over een ziekte of de werking van het lichaam te weten te komen.

Voorbeelden: hoe reageert de huid op zonlicht? Krijg je van drop eten een hoge bloeddruk? Wat is de oorzaak van ADHD?

3. Onderzoek om betere manieren te vinden voor het opsporen of het vaststellen van een ziekte.

Voorbeelden: hoe kunnen we (borst)kanker eerder opsporen? Hoe stellen we vast dat iemand een hartziekte heeft?

Wat zijn proefpersonen?

Iedereen die meedoet aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, heet een proefpersoon. Er zijn twee soorten proefpersonen: gezonde vrijwilligers en patiënten. Patiënten kunnen soms voordeel hebben van het onderzoek.

Hoe gaat het onderzoek?

In veel onderzoeken worden alleen gegevens verzameld. Bijvoorbeeld over de lichaamstemperatuur, bepaalde bloedwaarden of hoe u zich voelt. U werkt dan mee aan bijvoorbeeld een lichamelijk onderzoek, een test of meting. Soms moet u zelf een lijstje bijhouden.

Er is ook onderzoek waarbij een nieuwe behandeling, operatie of medicijn wordt getest. We gebruiken voor het gemak hier het woord 'behandeling'.

Meestal vergelijkt de onderzoeker die nieuwe behandeling met de bestaande. Door loting bepaalt de onderzoeker wie welke behandeling krijgt. Dit heet randomisatie. Het hangt van het toeval af in welke groep u terecht komt. Vaak weet de onderzoeker zelf ook niet in welke groep u zit. Dat onderzoek heet dan dubbelblind: u en de onderzoeker weten allebei niet in welke groep u zit. Zo kan de onderzoeker de resultaten tussen de groepen eerlijker vergelijken.

Soms vergelijkt de onderzoeker een nieuwe behandeling met een 'nepbehandeling'. Zo'n nepbehandeling heet een placebo. De placebo lijkt in alles op de nieuwe behandeling. De ene groep proefpersonen krijgt dus de nieuwe behandeling en de andere groep proefpersonen de nepbehandeling: de placebo.



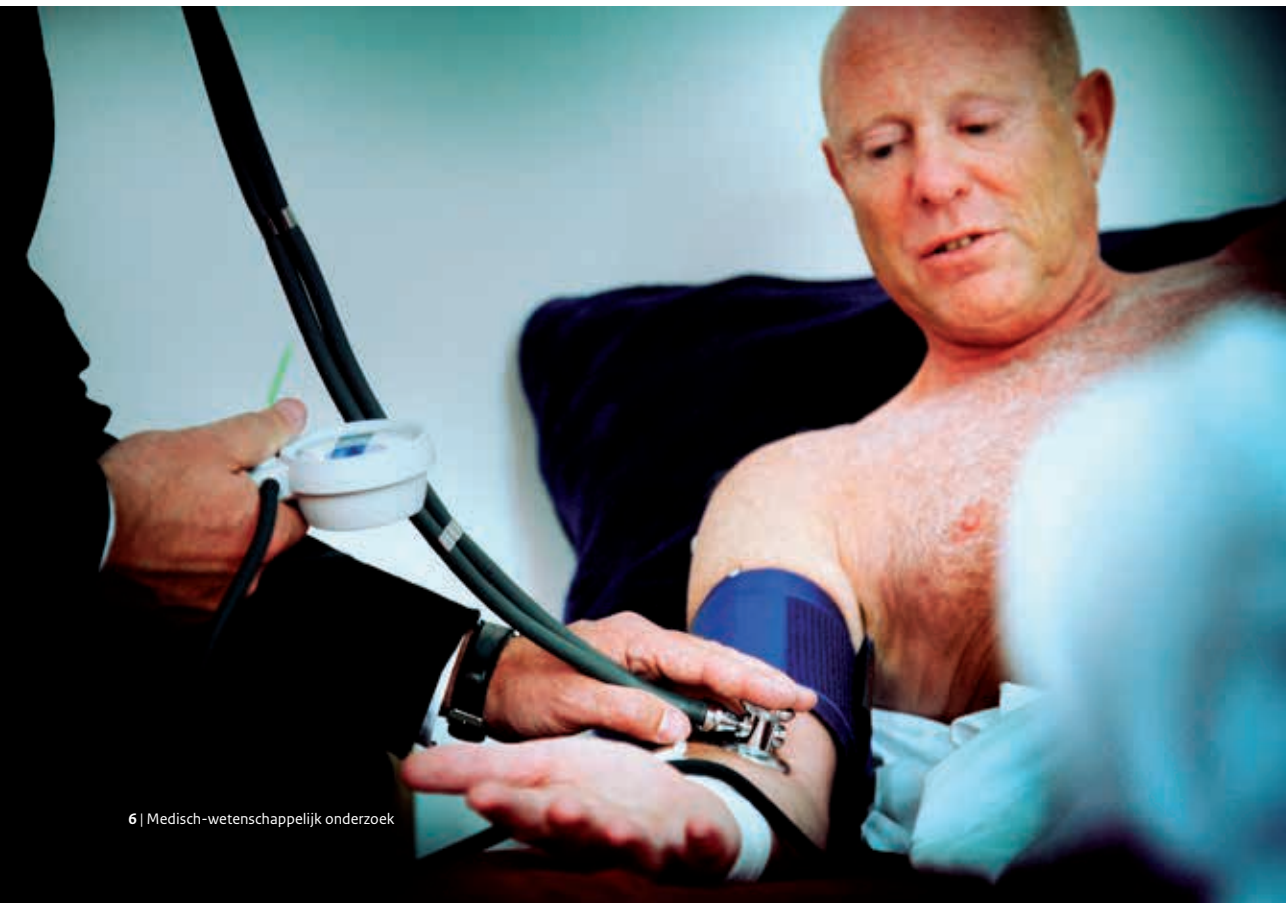
Meedoen

Beslissing om mee te doen

U beslist altijd zelf of u meedoet aan een onderzoek. Meedoen is *vrijwillig*. U bent dus nooit verplicht om mee te doen. Beslis daarom pas als u genoeg weet over de inhoud, eventuele risico's en voordelen van het onderzoek.

Wat levert medisch-wetenschappelijk onderzoek u op?

- U helpt mee aan de vooruitgang van de wetenschap.
- Bent u patiënt? Dan kunt u voordeel hebben van een nieuwe behandeling. Maar soms ook niet. Het onderzoek kan bijvoorbeeld ook bijdragen aan kennis over het ziekteproces. De onderzoeker zal u hier meer over vertellen. U verdient meestal geen geld met het onderzoek. U krijgt vaak wel de reiskosten vergoed.
- Bent u een gezonde vrijwilliger? Dan krijgt u vaak een financiële vergoeding. Meestal moet u hier wel nog zelf belasting over betalen. Reiskosten krijgt u bijna altijd vergoed.



Om rekening mee te houden

- Bent u patiënt? Als u meedoet, moet u meestal **vaker op controle komen**. Soms moet u een lijstje bijhouden. Meedoen kost soms dus extra inspanning en tijd.
- Bent u een gezonde vrijwilliger? Ook dan **kost meedoen tijd**. Bijvoorbeeld een halve dag, of een aantal korte bezoeken. Maar soms wordt u ook een paar dagen opgenomen.
- U loopt soms een **risico** als u meedoet aan onderzoek. Want de behandeling is nieuw en wordt nog onderzocht. Niet alle effecten en bijwerkingen zijn al bekend. Ook doet de onderzoeker vaak extra testen en neemt bloed af. Hoe groot het risico is, hangt af van het soort onderzoek en van uw gezondheid. De onderzoeker legt u dit uit.
- Meedoen aan onderzoek kan **zwaar of vervelend zijn**, want:
 - soms is extra lichamelijk onderzoek nodig
 - soms krijgt u vragen over nare ervaringen
 - soms moet u stoppen met de medicijnen die u zelf al gebruikt
 - soms zijn er speciale leefregels, bijvoorbeeld voor alcohol, roken of het gebruik van voorbehoedsmiddelen.

Wat er gebeurt als u *wel* wilt meedoen

Als u wilt meedoen, ondertekent u een verklaring. Dit heet het toestemmingsformulier. Met uw handtekening zegt u dat u vrijwillig meewerkt aan het onderzoek. U krijgt zelf ook een exemplaar.

Vaak wordt u voor het onderzoek gekeurd. De onderzoeker kijkt dan of u lichamelijk geschikt bent. Het kan zijn dat u uiteindelijk toch niet kunt meedoen. U hoort dit van de onderzoeker.

Bedenkt u zich? U hebt altijd het recht om toch niet mee te doen. Ook tijdens het onderzoek mag u altijd stoppen. U hoeft niet te vertellen waarom. Bent u patiënt? Dan krijgt u gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Wat er gebeurt als u *niet* wilt meedoen

Als u niet wilt meedoen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te vertellen waarom u niet wilt meedoen. Bent u patiënt? Dan krijgt u gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Het kind als proefpersoon

Ook kinderen en jongeren onder de 18 jaar kunnen deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. In deze brochure wordt voor het gemak het woord 'kind' gebruikt voor iedereen onder de 18 jaar.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen mag alleen als het aan strenge regels voldoet. Deze regels gaan bijvoorbeeld over de risico's waaraan het kind als proefpersoon mag worden blootgesteld. Die risico's mogen niet te groot zijn. Daarnaast gelden er aparte regels voor de toestemming. Deze staan hieronder vermeld.

Is uw kind gevraagd om mee te doen aan onderzoek? *

Wil uw kind meedoen aan het onderzoek? En stemt u ermee in dat uw kind meedoet? Dan tekent u een toestemmingsformulier. Dit moet altijd getekend worden door beide ouders (of voogd). Is uw kind tussen de 12 en 18 jaar, dan moet het zelf ook een handtekening zetten op een toestemmingsformulier. Pas dan mag het kind meedoen aan onderzoek.

Stoppen

Bedenkt u zich? Uw kind heeft altijd het recht om toch niet mee te doen. Ook tijdens het onderzoek mag u (of uw kind) altijd besluiten te stoppen. U hoeft niet te vertellen waarom. Is uw kind patiënt, dan krijgt het gewoon de behandeling die het anders ook zou krijgen.

Als uw kind zich tijdens het onderzoek verzet - denk hierbij aan sterke angst, verdriet of boosheid - dan mag uw kind niet langer meedoen. Voordat het onderzoek start, overlegt de onderzoeker met u wat als verzet wordt gezien.

Wat gebeurt er als u niet akkoord bent met deelname van uw kind?

Wilt u niet dat uw kind meedoet aan het onderzoek? Dan hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te vertellen waarom u niet wilt dat uw kind meedoet. Is uw kind patiënt? Dan krijgt het gewoon de behandeling die het anders ook zou krijgen.

* Bij het ter perse gaan van deze brochure staat de leeftijdsgrens waarbij ouders (of voogd) moeten instemmen met deelname van hun kind op 18 jaar. Het is mogelijk dat, op het moment dat u deze brochure leest, de wet is aangepast en er boven de 16 jaar geen toestemming van de ouders meer nodig is.

Ben je tussen de 12 en 18 jaar? En wil je meedoen aan onderzoek? *

Stemmen jouw ouders ermee in dat je meedoet? Dan teken je een toestemmingsformulier. Jouw ouders (of voogd) zetten ook hun handtekening op een toestemmingsformulier. Pas dan mag je meedoen aan het onderzoek.

Stoppen

Bedenk je je? Je hebt altijd het recht om toch niet mee te doen. Ook tijdens het onderzoek mag je altijd stoppen. Je hoeft niet te vertellen waarom. Ben je patiënt? Dan krijg je de normale behandeling die je anders ook zou krijgen.

Wat gebeurt er als je niet wilt meedoen?

Wil je niet meedoen aan het onderzoek? Dan hoeft je verder niets te doen. Je hoeft niets te tekenen. Je hoeft ook niet te vertellen waarom je niet wil meedoen. Ben je patiënt? Dan krijg je de normale behandeling die je anders ook zou krijgen.



De wilsonbekwame proefpersoon

Zowel volwassenen (alle mensen van 18 jaar en ouder) als kinderen kunnen wilsonbekwaam zijn. Het gaat bijvoorbeeld om ouderen met dementie, verstandelijk gehandicapten, comapatiënten of mensen met een ernstige psychische ziekte. Zij kunnen hun eigen belang niet altijd goed beoordelen. Voor wilsonbekwame personen worden belangrijke beslissingen door een vertegenwoordiger genomen. Dit kunnen de ouders, echtgenoot of kinderen van de wilsonbekwame zijn. Soms is iemand door de rechter hiervoor aangewezen.

Onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen mag alleen als het aan strenge regels voldoet. Deze regels gaan bijvoorbeeld over de risico's waaraan de wilsonbekwame proefpersoon mag worden blootgesteld. Die risico's mogen niet te groot zijn. Daarnaast gelden er aparte regels voor de toestemming. Deze staan hieronder vermeld.

Bent u vertegenwoordiger van een wilsonbekwame persoon?

Wil de onderzoeker dat de wilsonbekwame persoon meedoet aan een onderzoek? Als u ermee instemt dat deze meedoet, tekent u een toestemmingsformulier.

Stoppen

Bedenkt u zich? Ook tijdens het onderzoek mag u altijd besluiten dat de wilsonbekwame proefpersoon niet meer meedoet. U hoeft niet te vertellen waarom. Is de wilsonbekwame een patiënt, dan krijgt hij gewoon de behandeling die hij anders ook zou krijgen.

Als de wilsonbekwame proefpersoon zich tijdens het onderzoek verzet - denk hierbij aan sterke angst, verdriet of boosheid - mag deze niet langer meedoen. Voor het onderzoek start, overlegt de onderzoeker met u wat als verzet wordt gezien.

Wat gebeurt er als u niet akkoord bent met deelname van de wilsonbekwame persoon?

Wilt u niet dat de wilsonbekwame persoon meedoet aan het onderzoek?

Dan hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te vertellen waarom u dit niet wilt.

Is de wilsonbekwame een patiënt? Dan krijgt hij gewoon de behandeling die hij anders ook zou krijgen.



Rechten en plichten

Uw rechten als proefpersoon

Als proefpersoon hebt u rechten. Die zijn vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De belangrijkste zijn:

Recht om zelf te beslissen

U beslist zelf of u meedoet aan een onderzoek. Het is uw eigen keuze. Ook als uw arts u vraagt mee te doen, mag u altijd nee zeggen.

Recht op informatie en vragen stellen

De onderzoeker is verplicht vooraf een gesprek met u te voeren. Ook moet hij u schriftelijke informatie over het onderzoek geven. U mag altijd alle vragen stellen die bij u opkomen. Dat mag voor, tijdens en na het onderzoek. De onderzoeker moet uw vragen beantwoorden.

Er is ook een onafhankelijk deskundige. Die weet veel over het onderwerp, maar is niet betrokken bij het onderzoek. Aan hem kunt u ook vragen stellen over het onderzoek. Dit kan meestal telefonisch.

Recht op bedenktime

Meestal hoeft u niet meteen te beslissen of u aan het onderzoek meedoet. U hebt het recht om de informatie (thuis) rustig te bekijken. Soms moet u wel snel beslissen, bijvoorbeeld op de spoedeisende hulp.

Recht te stoppen met het onderzoek

U mag altijd zeggen dat u toch niet meedoet. Ook als het onderzoek al is begonnen. U hoeft niet te vertellen waarom. Als u stopt, heeft dat geen invloed op de behandeling die u voor het onderzoek kreeg. Soms kunt u niet direct stoppen, omdat dat slecht kan zijn voor uw gezondheid. Vertel de onderzoeker daarom altijd dat u wilt stoppen.

Recht op bescherming van uw gegevens

Tijdens het onderzoek verzamelt de onderzoeker gegevens over u. Deze gegevens blijven geheim en krijgen een code. Daarom komt u uw naam nooit tegen in een rapport over het onderzoek. In rapporten over het onderzoek wordt die code gebruikt. Behalve de onderzoeker kunnen ook andere mensen uw gegevens zien. In het toestemmingsformulier of de proefpersoneninformatie staat aangegeven welke mensen dat zijn. Deze mensen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Denk hierbij aan het onderzoeksteam en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). In onder andere de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp) is vastgelegd hoe dit moet.

De onderzoeker bewaart uw gegevens tijdens het onderzoek. U geeft alleen toestemming voor gebruik van uw gegevens voor dit onderzoek.

U kunt ook toestemming geven voor gebruik van uw gegevens voor later onderzoek. De onderzoeker bewaart dan uw gegevens. Als hij die gegevens dan later wil gebruiken voor een nieuw onderzoek, vraagt hij u opnieuw om toestemming. Hierover staat meer in de proefpersoneninformatie die u hebt gekregen van de onderzoeker.

Lichaamsmateriaal

Mogelijk wordt bij u bloed, speeksel of ander lichaamsmateriaal afgenomen.

Dit mag enkel gebruikt worden voor het onderzoek waar u toestemming voor hebt gegeven. Het kan zijn dat de onderzoeker het lichaamsmateriaal later ook wil gebruiken voor een ander onderzoek. Mocht hier sprake van zijn, dan moet de onderzoeker hier apart toestemming voor vragen. Hierover staat meer in de proefpersoneninformatie die u hebt gekregen van de onderzoeker.

Uw plichten als proefpersoon

U moet zich houden aan de regels van het onderzoek. Die regels zijn voor elk onderzoek verschillend. Soms moet u zonder dat u iets gegeten en gedronken hebt beginnen aan het onderzoek. Soms moet u elke dag op een vast tijdstip een pil innemen. Of bijvoorbeeld elke dag opschrijven hoe u zich voelt.

Het is belangrijk dat u zich aan deze regels houdt. Anders kan de onderzoeker het onderzoek niet goed uitvoeren en kloppen de uitkomsten niet meer. De onderzoeker kan dan beslissen dat u niet meer kunt meedoen aan het onderzoek.

Controle

Wie controleert of het onderzoek goed gaat?

In Nederland zijn er strenge regels voor onderzoek met proefpersonen. Die staan in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Een speciale commissie beoordeelt van tevoren elk onderzoek. Deze commissie heet de medisch-ethische toetsingscommissie. Hier gebruiken we voor het gemak enkel het woord 'toetsingscommissie'. Een onderzoek mag pas starten als de toetsingscommissie het heeft goedgekeurd. De toetsingscommissie beoordeelt onder andere:

- of het onderzoek nuttig is
- of het onderzoek goed is opgezet
- of alle informatie die u krijgt juist is
- of de risico's van het onderzoek niet te groot zijn
- of het onderzoek niet te veel van u vraagt.

De mensen in de toetsingscommissie hebben veel verstand van onderzoek. Zij zijn bijvoorbeeld arts of kennen de wetten en regels heel goed. Zij hebben zelf geen belang bij het onderzoek. Wilt u weten welke commissie uw onderzoek heeft beoordeeld? Dat staat in de proefpersoneninformatie van de onderzoeker.

Wat gebeurt er als iets misgaat?

Onderzoekers willen natuurlijk niet dat er tijdens het onderzoek iets misgaat. Maar er kan wel eens een probleem ontstaan. Daarom is er een verzekering voor proefpersonen afgesloten. Alleen bij onderzoek zonder risico's hoeft dat niet. Hebt u schade door het wetenschappelijk onderzoek? Dan kunt u contact opnemen met de onderzoeker of met de verzekeraar van het onderzoek. Hierover staat meer in de proefpersoneninformatie die u hebt gekregen van de onderzoeker.

Meer informatie

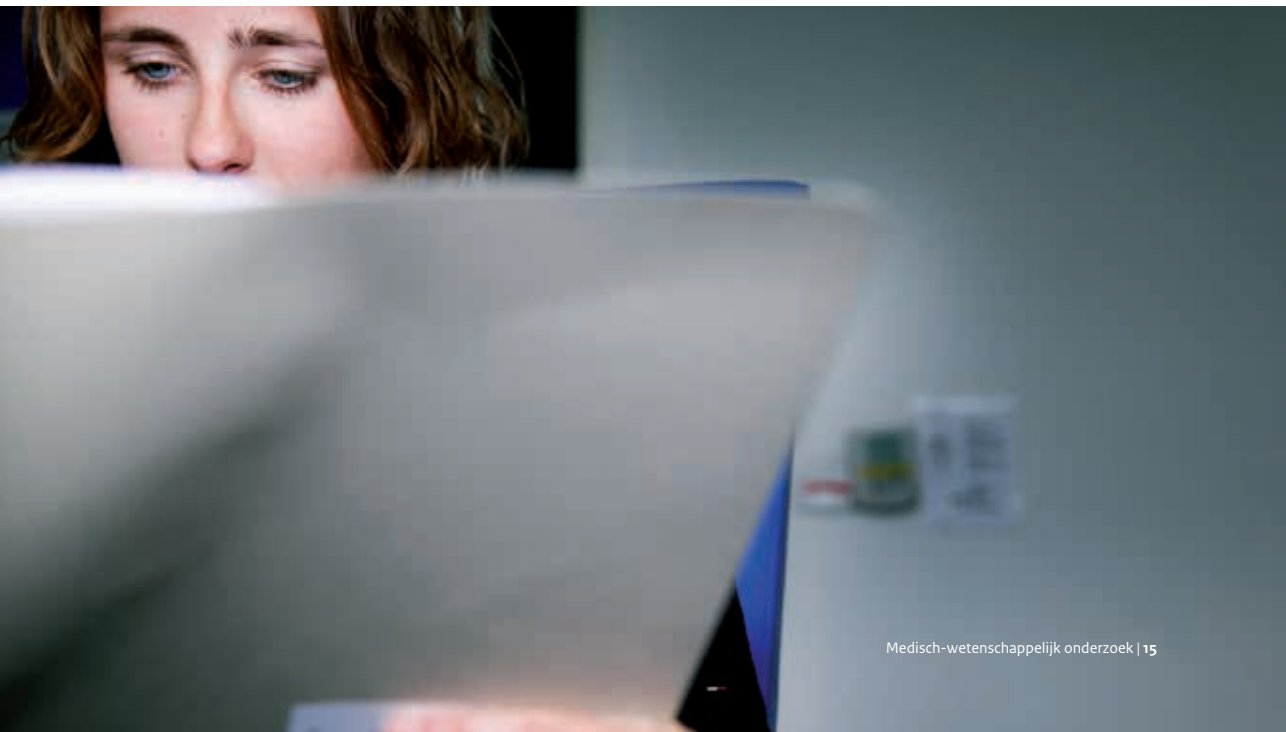
Waar vindt u meer informatie?

- Bij de **onderzoeker**. U krijgt schriftelijke proefpersoneninformatie van de onderzoeker. Die gaat speciaal over het onderzoek waarvoor u bent gevraagd. Ook kunt u de onderzoeker altijd vragen stellen.
- Bij de **onafhankelijk deskundige**. U vindt zijn naam en telefoonnummer in de informatie die u van de onderzoeker krijgt.
- Op **www.ccmo.nl**. Dit is de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, de CCMO. De CCMO houdt het wetenschappelijk onderzoek met mensen goed in de gaten. Op deze website vindt u algemene informatie.

Waar kunt u terecht met klachten?

Het onderzoek mag niet betekenen dat u aan onnodige (vermijdbare) risico's wordt blootgesteld. Klachten over het onderzoek kunt u het beste bespreken met de onderzoeker. Wilt u dit liever niet? Dan kunt u ook terecht bij de klachtencommissie van de instelling waar het onderzoek wordt gedaan. U vindt de telefoonnummers in de informatie van de onderzoeker.

Ook kunt u een melding doen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de IGZ (www.igz.nl). Op deze website staat wanneer de IGZ een melding onderzoekt en zo ja, hoe.



Tip

U mag iemand meenemen naar uw gesprek met de onderzoeker. Twee horen meer dan één. Ook kan het helpen om belangrijke dingen op te schrijven.



Bijlage 1: Vragenlijst voor de proefpersoon

Lees deze vragen voordat u beslist of u meedoet. De vragen kunnen u helpen bij uw beslissing. In de proefpersoneninformatie van de onderzoeker vindt u veel antwoorden. Deze informatie krijgt u van de onderzoeker. Hebt u vragen? Stel ze aan de onderzoeker.

1. Wat is het **doel** van het onderzoek?
2. Wat is het **nut** van het onderzoek voor mij?
3. **Waarom** vraagt de onderzoeker mij?
4. **Hoeveel tijd** kost het onderzoek mij?
5. Wat moet ik precies **doen en laten** voor het onderzoek?
6. Welke **risico's** of **bijwerkingen** zijn mogelijk?
7. Ik wil graag **zwanger** worden. Mag ik toch meedoen?
8. Moet ik **stoppen** met mijn **medicijnen**?
9. Bij wie kan ik terecht als er tijdens het onderzoek **iets misgaat**?
10. Is er een **proefpersonenverzekering** afgesloten voor het onderzoek?
11. Wat gebeurt er met mijn **gegevens**?
12. Krijg ik de **resultaten** van het onderzoek te horen?
13. Wanneer hoor ik **welke behandeling** ik heb gekregen?
14. Bij wie kan ik terecht met **vragen**?

Bijlage 2: De ontwikkeling van een nieuw medicijn

Ongeveer een derde van het medisch-wetenschappelijk onderzoek is geneesmiddelenonderzoek. Voordat patiënten een nieuw medicijn (geneesmiddel) krijgen, moeten onderzoekers weten of het medicijn veilig is. Een medicijn wordt in drie stappen ontwikkeld:

1. Laboratorium

In het laboratorium zijn onderzoekers steeds op zoek naar nieuwe medicijnen. Daar wordt een nieuw medicijn uitgebreid getest.

2. Proefdieren

Als de testen in het laboratorium positief uitvallen, volgt onderzoek bij proefdieren. De onderzoekers kijken welk effect het medicijn op dieren heeft. Ook kijken ze of er bijwerkingen zijn.

3. Onderzoek bij mensen

Dierproeven laten zien of het medicijn veilig lijkt en resultaat heeft. Als dat zo is, begint pas het onderzoek bij mensen. Er is dus al veel onderzocht voordat u wordt gevraagd om mee te doen. Geneesmiddelenonderzoek bij mensen bestaat uit vier fasen:

Fase I: Is het medicijn veilig?

De onderzoekers kijken hoe proefpersonen (meestal gezonde vrijwilligers) het medicijn verdragen. Ook kijken de onderzoekers hoe het middel werkt in het lichaam.

Fase II: Werkt het medicijn?

Als het middel veilig genoeg is, wordt het bij een klein aantal patiënten getest. Nu kijken de onderzoekers of het ook echt werkt.

Fase III: Werkt het beter dan bestaande medicijnen?

Zijn de resultaten van fase II goed, dan vragen de onderzoekers meer patiënten om mee te doen. Ze vergelijken het nieuwe medicijn dan vaak met een bestaand medicijn. Is het resultaat goed? Dan volgt vaak registratie van het nieuwe medicijn als officieel geneesmiddel. Artsen mogen het dan voorschrijven.

Fase IV: Wat zijn de gevolgen op lange termijn?

Ook medicijnen die de artsen al voorschrijven, worden nog onderzocht. Dit kan bij tienduizenden patiënten gebeuren. Meestal gaat het dan om bijwerkingen op de lange termijn. Soms wordt onderzocht of een medicijn ook helpt tegen andere ziektes.



Colofon

Deze brochure is tot stand gekomen in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in samenwerking met de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek en de erkende medisch-ethische toetsingscommissies.

Voor informatie en vragen over bestellingen kunt u terecht bij Informatie Rijksoverheid: 1400 (lokaal tarief).

De medewerkers zijn bereikbaar op werkdagen van 08.00 tot 20.00 uur.

www.rijksoverheid.nl

Voor meerdere exemplaren

brochures@minvws.nl

Oplage: 250.000
September 2014