
Patiënteninformatie en toestemmingsformulier

Titel: Een multicenter, open-label, gerandomiseerd fase-III-onderzoek bij patiënten met recidief of refractaire chronische lymfatische leukemie ter beoordeling van het voordeel van GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab in vergelijking met bendamustine plus rituximab. Protocolnummer: GO28667

Geachte heer of mevrouw,

We willen u graag vragen om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie titel). 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 uw partner, vrienden of familie. U kunt ook contact opnemen met een onafhankelijke arts die veel van het onderzoek weet. Leest u ook de algemene brochure. In deze brochure staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Als u na het doorlezen van de informatie nog vragen hebt, kunt u deze aan de onderzoeksarts stellen. De contactgegevens van de onderzoeksarts en de onafhankelijke arts zijn te vinden in bijlage 1 van dit document.

Wat is het doel van het onderzoek?

U wordt gevraagd om mee te doen aan dit onderzoek omdat u Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) hebt die is teruggekomen of niet goed op eerdere behandeling heeft gereageerd.

Op dit moment is niet bekend wat de optimale behandeloptie is voor patiënten bij wie de ziekte is teruggekomen. Patiënten kunnen succesvol worden behandeld door de behandeling toe te passen die u eerder ook heeft ontvangen, of door andere, effectieve behandelcombinaties te kiezen. Welke behandeling is afhankelijk van de duur van de laatste respons.

Het doel van dit onderzoek is om de combinatie van venetoclax met rituximab te testen en te vergelijken met bendamustine plus rituximab. Venetoclax is een onderzoeksmiddel dat een eiwit remt dat de cel beschermt tegen celdood. In geval van CLL is een sterk verhoogde hoeveelheid van dit eiwit aanwezig, waardoor de kankercellen tegen celdood worden beschermd. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat remming van dit eiwit tot celdood van specifiek de CLL-cellen leidt. De verwachting is dat de remming van dit eiwit de cellen ook gevoeliger zal maken voor de werking van anti-kankergeneesmiddelen, zoals rituximab. Venetoclax is een onderzoeksmiddel, wat betekent dat venetoclax niet door gezondheidsautoriteiten is goedgekeurd.

Bendamustine is een relatief nieuw geneesmiddel, waarbij minder vervelende bijwerkingen worden gezien dan bij andere chemotherapeutica als fludarabine en cyclofosfamide. In meerdere onderzoeken is aangetoond dat deze effectief zijn voor de behandeling van CLL. Bendamustine is in omliggende landen beschikbaar voor de behandeling van CLL. In Nederland is dit geneesmiddel niet geregistreerd voor CLL.

Rituximab is een specifiek antilichaam dat is gericht tegen het CD20- eiwit dat op het oppervlak van CLL-cellen voorkomt. Rituximab wordt al een groot aantal jaren in combinatie met chemotherapie met succes gebruikt voor de behandeling van CLL.

Dit onderzoek wordt gesponsord door F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche) en AbbVie Inc., en de verantwoordelijke sponsor voor Nederland is AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Er zullen ongeveer 370 patiënten aan dit onderzoek deelnemen in Europa, Noord-Amerika, Australië, Nieuw-Zeeland en Azië.

Hoe zal het onderzoek worden uitgevoerd?

Dit is een 'open-label-onderzoek'. Dit betekent dat zowel u als uw arts weten welke behandeling u krijgt. Het onderzoek bestaat uit 2 verschillende behandelingen: groep A en groep B. U wordt door een computerprogramma door loting in één van de volgende behandelingsgroepen ingedeeld ('gerandomiseerd'): groep A: venetoclax plus rituximab, of groep B: bendamustine plus rituximab. De term 'gerandomiseerd' wil zeggen dat u willekeurig (op basis van toeval, zoals bij het opgooien van een muntstuk) in een groep wordt ingedeeld. Zowel u als uw onderzoeksarts hebben geen invloed in welke groep u wordt ingedeeld. U hebt evenveel kans om in de ene of in de andere groep te worden ingedeeld.

Screening

Voordat u met het onderzoek begint moet u een aantal testen of procedures ondergaan om erachter te komen of u aan het onderzoek kunt meedoen. Sommige van deze testen of procedures kunnen deel uitmaken van uw reguliere medische zorg en kunnen ook worden uitgevoerd als u niet aan het onderzoek deelneemt. Als u kort geleden een aantal van deze testen hebt ondergaan, hoeven deze niet te worden herhaald. In bijlage 2 staat een overzicht welke testen tijdens de screening worden uitgevoerd.

Behandelperiode

Bij elk bezoek worden uw labwaarden gecontroleerd en worden er enkele controles gedaan om te kijken hoe het met u gaat.

Groep A – Venetoclax en rituximab

Als u in groep A wordt ingedeeld, krijgt u venetoclax (het onderzoeksmiddel) plus rituximab (venetoclax+R). Venetoclax is een tablet die u dagelijks moet innemen.

U moet elke dosis venetoclax met een groot glas water innemen binnen 30 minuten na het ontbijt of uw eerste maaltijd van de dag.

Opbouwperiode:

Alle patiënten in groep A beginnen het onderzoek met de inname van alléén venetoclax gedurende 5 weken. Deze aanvangsperiode met alleen venetoclax wordt de opbouwperiode genoemd. Tijdens de venetoclax-opbouwperiode begint u met een dagelijkse venetoclax-dosis van 20 mg, die geleidelijk elke week wordt verhoogd totdat u een dagelijkse dosis van 400 mg hebt bereikt.

Combinatietherapie:

Na de opbouwperiode begint u met de combinatie van venetoclax en rituximab (combinatietherapie). Rituximab wordt via een infuus toegediend. Deze periode bestaat uit 6 cycli. Elke cyclus duurt 4 weken. In totaal duurt deze periode ongeveer 6 maanden. Op dag 1 van elke cyclus krijgt u rituximab, terwijl u ook doorgaat met uw dagelijkse dosis venetoclax.

Monotherapie met venetoclax:

Na de 6 cycli waarin u beide middelen krijgt, krijgt u geen rituximab meer. Wel blijft u uw dagelijkse dosis venetoclax innemen gedurende nog eens 1,5 jaar (monotherapie) of totdat uw CLL verslechtert (afhankelijk van wat zich het eerste voordoet). De periode dat u uw dagelijkse dosis venetoclax gebruikt, komt u elke 3 maanden voor controle naar het ziekenhuis.

Groep B – bendamustine en rituximab

Als u in groep B wordt ingedeeld, krijgt u bendamustine plus rituximab (BR). Bendamustine en rituximab worden beide via een infuus toegediend. Rituximab op de eerste dag van elke cyclus en bendamustine de eerste 2 dagen van elke cyclus. Eén cyclus duurt 4 weken. U krijgt 6 cycli met bendamustine en rituximab, op voorwaarde dat u geen overmatige bijwerkingen hebt en uw CLL niet verslechtert. Deze behandeling wordt poliklinisch gegeven.

Nadat u de onderzoeksbehandeling heeft afgerond, als uw CLL erger wordt en u bent nog niet begonnen met een nieuwe behandeling voor uw CLL, dan heeft u wellicht de optie om venetoclax + R te krijgen in de herbehandeling/het crossover-subonderzoek. Uw arts zal deze optie met u bespreken.

Vervolg

Nadat u de behandeling heeft afgerond komt u terug voor een controleafspraak. Dit is ongeveer 4 weken na de laatste behandeling. 2-3 maanden hierna heeft u nogmaals een

controle afspraak. Tijdens dit bezoek zal een volledige beoordeling van uw CLL worden gedaan.

U blijft gedurende een periode van 3 jaar elke 3 maanden onder controle in het ziekenhuis. Daarna blijft u elke 6 maanden onder controle totdat uw CLL erger wordt.

Als uw ziekte erger wordt of terugkomt, zult u ongeveer twee keer per jaar worden gecontroleerd. Dit kan gedaan worden met een telefoongesprek. Deze periode duurt maximaal drie jaar vanaf het moment dat de laatste patiënt aan zijn of haar deelname aan het onderzoek begon.

Herbehandeling/crossover-subonderzoek

Als uw CLL erger wordt en u bent nog niet begonnen met een nieuwe behandeling voor uw CLL, dan heeft u wellicht de optie om venetoclax + R te krijgen. Uw arts zal deze optie met u bespreken. Voordat u start met het gebruiken van venetoclax, dient u het uw arts te vertellen als u een van het volgende op u van toepassing is:

- u heeft nierproblemen, omdat het risico op een bijwerking genaamd tumorlyssyndroom kan toenemen
- u heeft hartproblemen
- u heeft leverproblemen
- u heeft koorts of andere symptomen van een infectie
- als u recentelijk bent gevaccineerd of binnenkort gevaccineerd wordt
- als u zwanger bent of zwanger wilt worden
- als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven

Vertel uw arts, apotheker of verpleegkundige over alle geneesmiddelen die u gebruikt, inclusief geneesmiddelen op recept en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitamines en kruidensupplementen.

Hoe neemt u venetoclax in?

- neem de tablet via de mond in (oraal)
- neem de tablet in met een maaltijd en water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip
- de tabletten niet kauwen, fijnmalen of breken
- eet geen grapefruitproducten, Sevilla-sinaasappels (bittere sinaasappels) of sterfruit (carambola) terwijl u venetoclax gebruikt, omdat deze de hoeveelheid venetoclax in uw bloed kunnen verhogen. Dit geldt voor het eten van grapefruitproducten, het drinken van het sap of het gebruiken van een supplement dat grapefruitproducten zou kunnen bevatten.

Wanneer moet u stoppen met het gebruiken van venetoclax?

- Stop niet met het gebruiken van dit geneesmiddel, behalve als uw arts u vertelt om te stoppen.

Als u venetoclax vergeet in te nemen:

- Als het minder dan 8 uur geleden is sinds het tijdstip dat u normaal uw dosis inneemt, neem deze dan zo snel mogelijk in en ga de volgende dag weer verder met uw normale doseringsschema.
- Als het meer dan 8 uur geleden is sinds het tijdstip dat u normaal uw dosis inneemt, neem de dosis deze dag niet meer in en ga de volgende dag weer verder met uw normale doseringsschema.
- Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u het niet zeker weet.

Als u moet braken na het innemen van venetoclax:

- Neem die dag geen andere dosis.
- Neem de volgende dosis in op de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip.

Als u meer tabletten venetoclax inneemt dan door uw arts is voorgeschreven:

- Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis.

Wat wordt er van u verwacht?

Wij vragen van u dat u zich tijdens het onderzoek aan de onderzoeksafspraken houdt en dat u de instructies die u van de artsen krijgt opvolgt.

Draagt u tijdens het onderzoek altijd het onderzoekskaartje bij u waarop staat dat u aan dit onderzoek deelneemt. Verder is het voor uw eigen veiligheid van belang dat u niet aan een ander wetenschappelijk onderzoek deelneemt.

Wat is het verschil tussen de onderzoeksbehandeling en de normale behandeling die u krijgt?

Omdat de effecten van deze middelen nog niet bij een groot aantal patiënten zijn onderzocht, willen we u goed in de gaten houden om de effecten van deze behandeling te bestuderen. Om deze reden zullen er een aantal extra onderzoeken worden gedaan voor dit onderzoek. Deze specifieke onderzoeken zijn hieronder aangegeven:

Groep A:

Ziekenhuisopname:

Tumorlyssyndroom (TLS) is een mogelijk reactie die kan optreden wanneer kankercellen worden afgebroken en het lichaam niet meer in staat is om alle kapotte cel-onderdelen op te ruimen. Soms kan het lichaam de cel-onderdelen niet snel genoeg verwijderen, waardoor het niveau van sommige producten in uw bloed, zoals zouten en zuren, kan stijgen. Dit kan vooral gebeuren bij patiënten met sterk vergrote klieren of een hoog aantal witte bloedcellen in het bloed.

Afhankelijk van uw risico om TLS te ontwikkelen, kunt u opgenomen worden in het ziekenhuis op de avond voor uw eerste dosis venetoclax voor elke dosisverhoging van venetoclax tijdens de opbouwperiode, en als u met uw eerste dosis rituximab begint. Elke

ziekenhuisopname duurt in ieder geval 2 nachten Als blijkt dat uw bloedwaarden in orde zijn, wordt u uit het ziekenhuis ontslagen.

Als u wordt ingedeeld in groep B, wordt u niet opgenomen in het ziekenhuis, omdat u dan geen venetoclax krijgt.

Poliklinische bezoeken:

Tijdens de opbouwperiode zult u elke week naar het ziekenhuis komen voor controle en ontvangt u het onderzoeksmiddel.

Tijdens de combinatietherapie komt u op dag 1 van elke cyclus naar het ziekenhuis voor controles. Tijdens de eerste cyclus komt u op dag 2, 8 en 15 naar het ziekenhuis voor extra policontroles.

Tijdens de monotherapie venetoclax komt u elke 3 maanden en daarna elke 6 maanden voor controle naar het ziekenhuis.

U zult dus vaker naar het ziekenhuis komen dan dat u normaliter zou doen. In alle gevallen kan uw arts besluiten u vaker voor controle te laten komen.

Extra bloedafnames:

Bij start van het onderzoek wordt er 40 ml bloed afgenomen voor reguliere laboratoriumtesten. Daarnaast wordt 69 ml bloed voor specifieke laboratoriumtesten om specifieke eiwitten in uw bloed die soms bij CLL voorkomen te meten. Sommige van deze laboratoriumtesten zijn experimenteel nog niet goedgekeurd door gezondheidsautoriteiten.

Tijdens de opbouwperiode zal er bij elke ziekenhuisopname 30-45 ml bloed extra worden afgenomen om veiligheidsredenen.

Tijdens de combinatietherapie zal er bij elk extra bezoek ongeveer 10 ml bloed worden afgenomen om uw bloedwaarden en lever- en nierfuncties te beoordelen. Verder wordt er bij alle evaluatiebezoeken (bij het tussentijdse bezoek tussen cyclus 3 en 4, bij het einde van cyclus 6-bezoek) 15-30 ml bloed afgenomen om uw respons op de onderzoeksbehandeling te beoordelen.

Tijdens de monotherapie zal er bij elk bezoek 15–30 ml bloed worden afgenomen om uw respons op de onderzoeksbehandeling te beoordelen.

Tijdens de combinatietherapie en de monotherapie wordt er gekeken naar specifieke eiwitten. De aanwezigheid van deze eiwitten in uw bloed zijn van voorspellende waarde over hoe uw ziekte kan gaan reageren op de behandeling.

Ook wordt er bij de bezoeken tijdens cyclus 1 op dag 1, en cyclus 4 op dag 1 nog een bloedmonster van 15 ml afgenomen om te meten hoe uw lichaam de onderzoeksmiddelen verwerkt.

Groep B:

Poliklinische bezoeken:

Op dag 1 en dag 2 van elke cyclus komt u naar het ziekenhuis voor een controlebezoek. Tijdens cyclus 1 komt u op dag 8 en dag 15 naar het ziekenhuis voor extra policontroles. Bij alle poliklinische bezoeken wordt er bloed afgenomen om uw bloedwaarden te meten. In alle gevallen kan uw arts besluiten u vaker voor controle te laten komen.

Extra bloedafnames:

Bij start van het onderzoek wordt er 40 ml bloed afgenomen voor reguliere laboratoriumtesten.

Daarnaast wordt 69 ml bloed voor specifieke laboratoriumtesten om specifieke eiwitten in uw bloed die soms bij CLL voorkomen te meten. Sommige van deze laboratoriumtesten zijn experimenteel nog niet goedgekeurd door gezondheidsautoriteiten.

Bij elk extra bezoek tijdens de cycli met bendamustine en rituximab zal er ongeveer 10 ml bloed worden afgenomen om uw bloedwaarden en lever- en nierfuncties te beoordelen. Verder wordt er bij alle evaluatiebezoeken (bij het tussentijdse bezoek tussen cyclus 3 en 4, bij het einde van cyclus 6-bezoek en bij elk bezoek tijdens de vervolgperiode) 15–30 ml afgenomen om het aantal CLL-cellen te meten dat nog in uw bloed zit. Dit is elke 3 maanden gedurende 3 jaar, vervolgens elke 6 maanden totdat uw CLL erger wordt.

Lichaamsmateriaal voor onderzoeksgelateerde analyses

Als u zich uit het onderzoek terugtrekt, kan lichaamsmateriaal dat is afgenomen voorafgaand aan uw terugtrekking nog steeds geanalyseerd worden zoals staat beschreven in het informatie- en toestemmingsformulier, behalve als u er specifiek om vraagt om uw lichaamsmateriaal te vernietigen. Als u w lichaamsmateriaal al is onderzocht voordat u zich uit het onderzoek terugtrekt, dan blijven de resultaten van deze testen onderdeel uitmaken van de totale onderzoeksgegevens.

Groep A en groep B:

Hartfilmpje (ECG): meting van de elektrische activiteit van uw hart vindt voor het begin van de behandeling plaats en daarna indien uw arts het nodig vindt.

Ejectiefractie: beoordeling van de pompfunctie van het hart door middel van een echo van uw hart of door een speciaal radiologisch onderzoek wordt voor het begin van de behandeling verricht en daarna indien de arts dit nodig vindt.

Vragenlijsten: Op dag 1 van elke cyclus, na afloop van de behandeling en tijdens alle poliklinische controlebezoeken aan het ziekenhuis wordt u gevraagd een vragenlijst in te vullen. Dit duurt ongeveer 30 minuten. Daarnaast is er een vragenlijst die tijdens cyclus 1, 2 en 3 op dag 1, 8 en 15 van de cyclus via de telefoon wordt ingevuld; hiervoor krijgt u speciale instructies van het onderzoeksteam.

CT-scan: In vergelijking met de normale behandeling worden er hoogstens 6 extra CT-scans (maximaal 100 mSv) gemaakt. Ter vergelijking: de jaarlijkse natuurlijke achtergrondstraling (de hoeveelheid straling in de lucht etc.) bedraagt in Nederland 2,4 mSv.

Beenmergbiopsie en -aspiratie: Voor de start van de behandeling wordt er een beenmergbiopsie verricht. Als uw arts eerder een biopsie heeft verricht van een lymfeklier die door CLL was aangedaan, kan eventueel een monster worden opgevraagd en opgestuurd om de aanwezigheid van CLL te beoordelen. Indien deze beoordeling binnen 4 weken voor de start van het onderzoek heeft plaatsgevonden, hoeft deze ingreep niet te worden herhaald.

Verder wordt er bij iedereen die reageert op de behandeling een extra beenmergbiopsie verricht. Deze zal ten minste 8 weken na uw eerste gedeeltelijke respons (PR) worden uitgevoerd om het aantal CLL-cellen in uw beenmerg te bepalen. Als blijkt dat tijdens de behandeling uw ziekte mogelijk volledig is verdwenen (complete remissie), moet dit door middel van een beenmergbiopsie worden bevestigd.

Zwangerschapstest: Zwangere vrouwen mogen niet aan dit onderzoek meedoen. Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet voor de start van de behandeling, op de eerste dag van elke cyclus van combinatiebehandeling en daarna om de 3 maanden tot het einde van de behandeling een zwangerschapstest worden gedaan.

Bloedstollingstest: Voor start van de behandeling om de stollingseigenschappen van uw bloed te controleren.

Virustesten: hepatitis B en C. Dit zijn testen om te bepalen of u wel of niet geïnfecteerd bent met hepatitis B of C. Indien dat zo is, mag u niet aan het onderzoek meedoen.

U krijgt de uitslagen van deze testen te horen. Als u niet van de uitslagen op de hoogte gesteld wilt worden, kunt u niet aan dit onderzoek meedoen.

Urine-onderzoek: Vóór het begin van de behandeling wordt uw urine getest om de functie van uw nieren en blaas te controleren.

Raadpleeg bijlage 2 voor een overzicht van alle onderzoeken bij een vroegtijdige beëindiging. Daarnaast zal uw onderzoeksarts (of een aangewezen afgevaardigde) ongeveer elke 6 maanden tot het onderzoek is afgelopen telefonisch contact met u, uw familie of verzorger opnemen of inzage hebben in uw medisch dossier om uw gezondheidstoestand op de lange termijn vast te stellen en om te weten te komen of u uw geneesmiddelen voor uw kanker gebruikt. Door uw toestand te controleren, krijgen we informatie over de effecten van venetoclax en rituximab op de lange termijn. Als u besluit dat u niet langer wilt dat er contact met u wordt opgenomen of dat u geen inzage meer wilt geven in uw medisch dossier voor vervolginformatie, zeg dit dan tegen uw onderzoeksarts.

Als u tijdens het onderzoek een ernstige bijwerking heeft, vraagt de onderzoeksarts u om naar de praktijk te komen voor vervolgonderzoeken, ook nadat u de reguliere onderzoeksbezoeken heeft afgerond. Vertel uw onderzoeksarts als u naast CLL nog andere kankers ontwikkelt.

Hoe lang duurt mijn deelname aan het onderzoek?

U kunt worden gevraagd om met het onderzoek door te gaan totdat uw ziekte verslechtert of is teruggekomen, of totdat het onderzoek wordt stopgezet. Het onderzoek duurt naar verwachting 81 maanden nadat de laatste patiënt is ingesloten in het onderzoek. Uw deelname zal daarom ongeveer maximaal 9 jaar duren.

De onderzoeksarts kan (ook als u zelf wilt doorgaan) uw deelname aan dit onderzoek op elk moment stopzetten, om de volgende redenen:

- uw veiligheid gevaar zou lopen als u met het onderzoek door zou gaan;
- u hebt instructies of procedures niet goed opgevolgd;
- u hebt een behandeling nodig die bij het onderzoek niet is toegestaan;
- de sponsor heeft het onderzoek afgelast.

Wat gebeurt er als u besluit om niet aan dit onderzoek deel te nemen?

U beslist zelf of u aan dit onderzoek wilt meedoen. Deelname is vrijwillig. Als u besluit om niet deel te nemen, hoeft u helemaal niets te doen. U hoeft dan niets te ondertekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt deelnemen. Als u niet mee doet, zult u gewoon de behandeling krijgen die u anders ook zou hebben gehad. Het leidt dat niet tot verlies van uw medische zorg. Als u wel aan het onderzoek deelneemt, kunt u zich later altijd nog bedenken en u uit het onderzoek terugtrekken zonder daarvoor een reden te hoeven geven en zonder verlies van uw medische zorg.

Geeft u het direct aan bij uw onderzoeksarts als u besluit te stoppen met uw deelname aan het onderzoek. U wordt dan gevraagd om naar het ziekenhuis terug te komen voor een aantal afsluitende onderzoekstesten en om alle ongebruikte onderzoeksmiddelen terug te brengen. U kan ook gevraagd worden of u later gecontroleerd mag worden op verslechtering van uw ziekte of totdat het onderzoek is afgelopen (afhankelijk van wat zich het eerste voordoet). U mag ervoor kiezen om niet meer aan het onderzoek mee te doen en blijft dan onder controle buiten het onderzoek.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen en risico's van deelname aan het onderzoek?

Zoals elk medicijn kan venetoclax ongewenste effecten hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Behandeling met venetoclax bij kankerpatiënten is gepaard gegaan met misselijkheid, diarree, een verlaagd aantal witte bloedcellen, waardoor u mogelijk een verhoogd risico op infectie loopt en tumorlyssyndroom. Wanneer behandeling met venetoclax samen met andere anti-kankergeneesmiddelen wordt gegeven, zijn er daarnaast de volgende bijwerkingen waargenomen: een verlaagd aantal rode bloedcellen/hemoglobine (bloedarmoede), een verlaagd aantal bloedplaatjes (cellen die bloedingen helpen voorkomen) en infecties.

Geneesmiddelen kunnen in het algemeen van invloed zijn op uw zwangerschap en een negatieve invloed hebben op uw ongeboren kind. Het is niet bekend wat de effecten zijn van venetoclax, bendamustine en rituximab op een ongeboren kind of een kind dat borstvoeding krijgt. Als u zwanger bent of wordt of als u momenteel borstvoeding geeft, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek, omdat dit voor u of uw kind een onbekend risico met zich mee kan brengen.

Voor verdere details over de mogelijke bijwerkingen van de behandeling wordt u verwezen naar bijlage 3.

Als u tijdens dit onderzoek last krijgt van een of meer van deze (of andere, niet genoemde) bijwerkingen of denkt dat u een bijwerking ondervindt, neem dan meteen contact op met uw onderzoeksarts of onderzoeksteam.

Eventuele bijwerkingen of andere gezondheidsproblemen die zich tijdens het onderzoek voordoen, worden door de onderzoeksarts gecontroleerd.

Heeft deelname aan het onderzoek voordelen?

Wij weten niet of u van deelname aan dit onderzoek enig voordeel zult hebben, en deelname aan dit onderzoek kan uw gezondheid al dan niet verbeteren. Informatie die uit dit onderzoek wordt verkregen kan artsen helpen om meer te weten te komen over venetoclax plus rituximab en de behandeling van CLL.

Het onderzoek kan veel informatie opleveren, die in de toekomst van belang kan zijn voor de behandeling van andere patiënten met CLL.

Word ik ingelicht over nieuwe informatie?

Dit onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens het protocol uitgevoerd. Het kan gebeuren dat uw arts vanwege medische redenen, zoals bijwerkingen, de behandeling aanpast of de behandeling eerder stopzet. Ook kan het gebeuren dat er nieuwe informatie over uw ziekte of de onderzoeksbehandeling beschikbaar komt. Dit zal hoofdzakelijk gaan om risico's op aandoeningen die door medische behandeling kunnen worden verminderd of voorkomen, of een aandoening die behandeld moet worden. De kans dat dergelijke resultaten bij dit onderzoek worden gevonden in de bloedmonsters of het lymfeweefsel, is heel klein. Als we iets vinden, wordt u daarvan op de hoogte gesteld door uw specialist. U kunt dan beslissen of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan.

Als uw veiligheid of welzijn in gevaar is, zullen we uw deelname aan het onderzoek onmiddellijk stopzetten. Als u toestemming geeft, zullen wij ook uw huisarts informeren. Als u niet van dit soort resultaten op de hoogte gesteld wilt worden, kunt u niet aan dit onderzoek deelnemen.

Welke andere behandelingen of ingrepen zijn er mogelijk?

Uw arts zal de andere behandelingsmogelijkheden met u bespreken.

Word ik betaald als ik deelneem aan dit onderzoek?

U zult niet worden betaald voor deelname aan dit onderzoek. Alle reiskosten die u voor uw onderzoeksbezoeken maakt, worden vergoed.

Bent u verzekerd tijdens deelname aan het onderzoek?

Er is een verzekering afgesloten voor alle deelnemers aan dit onderzoek. Deze verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan dit onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld. Op de verzekering is een aantal uitsluitingen van toepassing. In bijlage 4 van dit informatieformulier voor de patiënt vindt u de verzekerde bedragen, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

Wordt mijn gezondheidsinformatie vertrouwelijk behandeld?

De onderzoeksarts en het onderzoeksteam zullen medische en persoonlijke informatie over u verzamelen, registreren en gebruiken voor de onderzoeksdoeleinden. De informatie die tijdens het onderzoek wordt verzameld kan bestaan uit vertrouwelijke informatie over uw lichamelijke of geestelijke toestand en uit gezondheidsinformatie over u in uw medisch dossier. Gegevens over ras en etniciteit worden verzameld omdat mensen met een andere etnische achtergrond anders op het onderzoeksmiddel kunnen reageren. Door deze gegevens te gebruiken hoeven minder patiënten aan dit internationale onderzoek mee te doen.

Toestemming geven voor registratie van uw etniciteit is optioneel. U kunt ervoor kiezen om geen toestemming te geven voor registratie van uw gegevens over uw etnische achtergrond en mag dan toch aan het onderzoek meedoen. Deze keuzemogelijkheid staat op het toestemmingsformulier.

Alle informatie die tijdens de onderzoeksperiode wordt verzameld zal vertrouwelijk worden behandeld. Dossiers waarin uw identiteit staat vermeld, zullen niet openbaar worden gemaakt.

De sponsor, vertegenwoordigers van de sponsor zoals waarnemer(s), controleurs, de ethische commissie en regelgevende instantie(s) zullen direct inzage hebben in uw originele medisch dossier (met daarin ook persoonlijke informatie zoals uw naam, adres, telefoonnummer, geboortedatum en geslacht) voor controle van klinisch-onderzoeksprocedures en/of –gegevens. Door het formulier voor schriftelijke toestemming te ondertekenen, geeft u toestemming voor dergelijke inzage.

Alle informatie die in verband met het onderzoek over u wordt verzameld in dossiers die het onderzoekscentrum verlaten, zal worden geïdentificeerd via een code (waarbij geen geboortedatum/initialen zullen worden gebruikt).

Alle verzamelde gegevens worden na afloop van het onderzoek 15 jaar opgeslagen en kunnen worden ingezien door:

- de desbetreffende overheidsinstanties;
- de ethische commissie;
- de sponsor;
- de vertegenwoordiger van de sponsor.

Een lijst waarop uw identiteit aan uw code is gekoppeld zal door het onderzoeksteam gedurende 15 jaar op de onderzoekslocatie worden bewaard. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het bewaren ervan en regelt de toegang tot de lijst.

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

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen geeft u toestemming voor het verwerken en gebruiken van uw informatie voor dit onderzoek. In dit onderzoek worden uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook verstuurd naar landen buiten de EU. In deze landen geldt de EU-regelgeving inzake de bescherming van persoonsgegevens niet. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

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

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor dit onderzoek is dat: F. Hoffman-La Roche Ltd en de onderzoekslocatie. Zie bijlage 1 voor contactgegevens en website.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling (zie bijlage 1) of de website van de Autoriteit Persoonsgegevens

<https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/avg-nieuwe-europese-privacywetgeving/controle-over-je-data>).

Op www.ClinicalTrials.gov komt een beschrijving te staan van dit klinische onderzoek. Op deze website komt geen informatie te staan waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt.

Op de website komt hooguit een samenvatting van de onderzoeksresultaten te staan. U kunt deze website op elk moment bekijken.

Als er informatie uit dit onderzoek gepubliceerd wordt in medische vakbladen of gepresenteerd wordt tijdens wetenschappelijke bijeenkomsten, dan zal er geen gebruik worden gemaakt van uw naam, foto of andere persoonlijke informatie waarmee uw identiteit achterhaald kan worden.

Wat gebeurt er met het lichaamsmateriaal dat u afstaat?

Uw genetisch materiaal (DNA en RNA) fungeert als een 'instructieboek' voor de cellen waar uw lichaam uit is opgebouwd. Uw lichaamsmateriaal kan worden gebruikt voor analyse van uw gehele DNA om meer te weten te komen over erfelijke of niet-erfelijke DNA-veranderingen in uw lichaam in het kader van algemene onderzoeksvragen over de gezondheid in verschillende ziektegebieden.

De resultaten van deze testen worden niet doorgegeven aan u of uw arts. Het biologische lichaamsmateriaal dat ten behoeve van het onderzoek wordt afgenomen, wordt na analyse vernietigd.

Wordt/worden uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd over uw deelname?

Als u aan dit onderzoek meedoet, wordt aan uw huisarts en/of behandelend arts doorgegeven dat u meedoet. Dit gebeurt voor uw eigen veiligheid. Als u hier geen toestemming voor geeft, kunt u niet aan het onderzoek deelnemen.

Welke Medisch-Ethische Toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

Dit onderzoek is beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam. Zij zijn verantwoordelijk voor het beschermen van de rechten en veiligheid van patiënten die aan wetenschappelijke onderzoeken deelnemen.

Wat als u een vraag hebt?

Neem bij vragen, zorgen of klachten over een onderdeel van dit onderzoek contact op met het onderzoeksteam, de onafhankelijke arts/deskundige of de onafhankelijke klachtencommissie. De contactgegevens kunt u in bijlage 1 vinden.

Bijlagen bij dit document

Bijlage 1: Contactgegevens van de onderzoeksarts en de onafhankelijke arts

Bijlage 2: overzicht met onderzoekstesten

Bijlage 3: Beschrijving van de mogelijke bijwerkingen en risico's

Bijlage 4: Informatie over de verzekering

Bijlage 5: Toestemmingsverklaring

Algemene brochure Medisch onderzoek

Bijlage 1: Contactgegevens van de onderzoeksarts en de onafhankelijke arts

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. Kersten, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Dr. M.D. Hazenberg, Dr. S.H. Tonino, dr N. Thielen en dr M. Jak.

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. Contactpersoon: Marjolein Spiering.

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.

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling: Mr. Mevr. M. Inge, fg@amc.nl

Voor meer informatie over uw rechten: Als u vragen, zorgen of klachten heeft over hoe Roche uw informatie gebruikt kunt u contact opnemen met Roche's lokale Functionaris voor de Gegevensbescherming via: marjan.hoogenboom@roche.com

Bijlage 2: Onderzoeksbeoordelingen

Onderzoeksbeoordelingen in groep A (venetoclax en rituximab)

Cyclus	Screening	Opbouwperiode					Combinatietherapie										Tussentijds ^a	EvC6 ^b	Mono-therapie
		1	8	15	22	29	Cyclus 1				Cyclus 2-3			Cyclus 4-6	Alle bezoeken ^c				
Testen	Dag						1	2	8	15	1	8	15	1					
Ondertekenen van toestemmingsformulier	x																		
Ziekenhuisbezoek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x			
CT-scan	x														x	(x)			
Hartfilmpje en ejection fractie	x																		
Vragenlijsten							x	x	x	x	x	x	x			x			
Routinematige bloedmonsters	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x			
Stolling	x																		
Hepatitis A, Hep. B, Hep C	x																		
Bloedmonsters voor centraal laboratorium	x	x					x								x	x			
Beenmergbiopsie	x															(x)			
Zwangerschapstest	x	x					x				x			x		x			
Urinemonster	x																		
Ziekenhuisopname		(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)												
Inname van venetoclax		x	x	x	x	(x)	x	x	x	x	x	x	x						
Toediening van rituximab							x	(x)			x								

Onderzoeksbeoordelingen in groep B (bendamustine en rituximab)

		Screening	bendamustine - rituximab (BR) Cycli										Vervolg	
Cyclus			Cyclus 1				Cyclus 2-3				Cyclus 4-6	Tussentijds ^a	EvC6 ^b	
Testen	Dag		1	2	8	15	1	2	8	15	1			Alle bezoeken ^c
Ondertekenen van toestemmingsformulier		x												
Ziekenhuisbezoek		x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
CT-scan		x										x	x	(x)
Hartfilmpje en ejection fractie		x												
Vragenlijsten			x		x	x	x		x	x	x		x	x
Routinematige bloedmonsters		x	x	x	x	x	x				x		x	x
Stolling		x												
Hepatitis A, hep. B, hep. C		x												
Bloedmonsters voor centraal laboratorium		x										x	x	x
Beenmergbiopsie		x											(x)	(x)
Zwangerschapstest		x	x				x				x		x	
Urinemonster		x												
Toediening van rituximab			x	(x)			x	(x)			x			
Toediening van bendamustine			x	x			x	x			x			

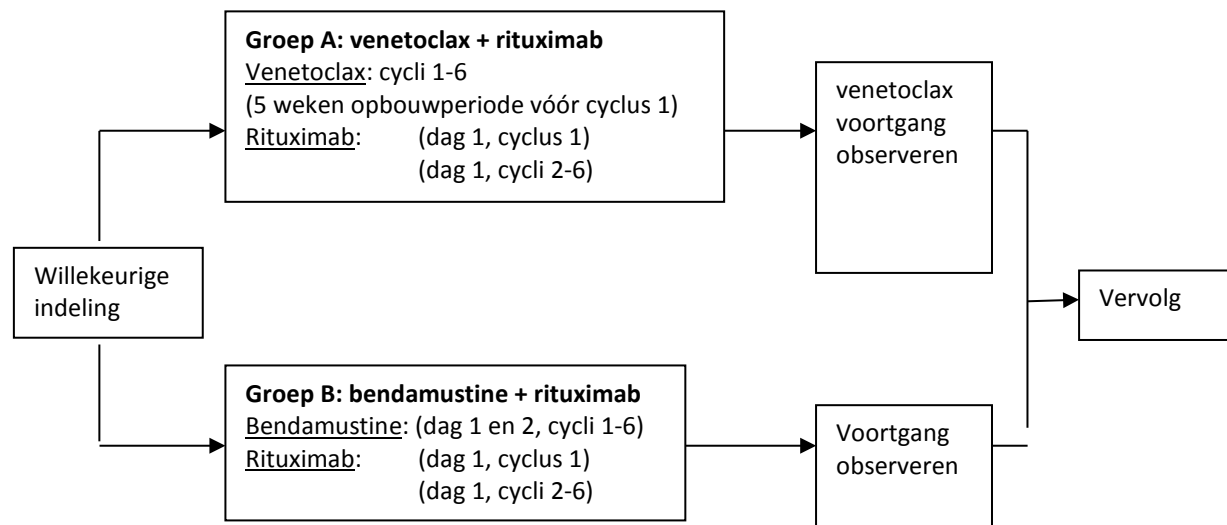
a Tussentijds beoordelingsbezoek binnen 14 dagen voor cyclus 4 (tussen cyclus 3 en cyclus 4)

b 'Einde van cyclus 6'-bezoek

c Gedurende 3 jaar elke 3 maanden (vanaf cyclus 6 dag 1), daarna elke 6 maanden

(x) Bezoek alleen van toepassing wanneer nodig geacht door uw arts

Overzicht behandelingsgroepen



Bijlage 3: Beschrijving van de mogelijke bijwerkingen en risico's

Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Roche, AbbVie, de onderzoeksarts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die zouden kunnen optreden. Uw onderzoeksartsen kunnen u geneesmiddelen geven om bijwerkingen te helpen verminderen en wellicht moet u tijdelijk of permanent stoppen met de onderzoeksbehandeling. Veel bijwerkingen verdwijnen snel nadat u bent gestopt met dat wat de bijwerkingen veroorzaakt. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang aanhouden of nooit meer verdwijnen. Er bestaat ook een zeer gering risico op overlijden. Over elke bijwerking die u tijdens uw deelname aan het onderzoek krijgt, dient u onmiddellijk met uw onderzoeksarts te praten. U moet uw onderzoeksarts ook vertellen als u begonnen bent met nieuwe geneesmiddelen, inclusief die middelen die zonder recept (vrij verkrijgbaar) zijn en alternatieve geneesmiddelen.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze samenhangen met venetoclax

Behandeling van kankerpatiënten met venetoclax is geassocieerd met misselijkheid, diarree, afname van lymfocyten en neutrofielen (twee verschillende soorten witte bloedcellen) en het tumorlyssyndroom (TLS).

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS 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 giftige stoffen dan uit uw bloed) en ze kunnen in zeldzame gevallen dodelijk zijn.

Voordat u met de behandeling met venetoclax begint, zal uw arts u vragen om veel vocht te drinken. Uw arts zal u geneesmiddelen geven om uw lichaam te helpen bij het opruimen van de afgebroken onderdelen van uw kankercellen. Als u TLS krijgt, kan het zijn dat u geen symptomen heeft, maar soms wordt uw urine donker van kleur. U kunt de volgende symptomen krijgen: koorts, rillingen, misselijkheid, braken, diarree, verwarring, kortademigheid, onregelmatige hartslag, abnormale vermoeidheid, spierpijn, last van de gewrichten en/of een toeval. Als u een of meer van deze symptomen krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Uw arts zal u goed in de gaten houden en u met vloeistoffen en geneesmiddelen behandelen om het risico op ernstige veranderingen in uw bloed of andere complicaties van TLS te verminderen.

Abnormaal aantal rode en witte bloedcellen

U kunt tijdens de behandeling met venetoclax een afwijkend aantal bloedcellen krijgen, met name een afname van de witte bloedcellen en de rode bloedcellen, en infecties ontwikkelen. Het hebben van een verminderd aantal witte bloedcellen kan gepaard gaan met koorts en kan uw risico op infecties vergroten. 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.

U wordt nauwgezet gecontroleerd en indien nodig met passende geneesmiddelen behandeld.

Wanneer behandeling met venetoclax samen met andere anti-kankergeneesmiddelen wordt gegeven, kan er bloedarmoede optreden (laag aantal rode bloedcellen, die zuurstof door het lichaam transporteren). U kunt zich zwak of vermoeid voelen. Als u last krijgt van deze symptomen, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Uw arts test regelmatig bloedwaarden bij u om te controleren op deze veranderingen. Het kan zijn dat u een bloedtransfusie nodig hebt. Wanneer behandeling met venetoclax samen met andere anti-kankergeneesmiddelen wordt gegeven, kan er ook een afname van het aantal bloedplaatjes optreden (cellen die bloedingen helpen voorkomen). Als u blauwe plekken of bloedingen krijgt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Uw arts test ook regelmatig uw bloedwaarden om te controleren op deze veranderingen. Het kan zijn dat u een bloedplaatjestransfusie nodig heeft.

Lymfoom (lymfeklierkanker)

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 kunnen bij ongeveer 10% van de patiënten (1 op de 10) met voortgeschreden CLL voorkomen.

Van de bijwerkingen die in deze sectie worden beschreven, is bekend dat ze in verband worden gebracht met venetoclax.

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 patiënten):

- Infectie van de bovenste luchtwegen – tekenen hiervan zijn loopneus, keelpijn of hoesten
- Laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen), soms met koorts
- Diarree
- Zich ziek voelen of ziek zijn (misselijkheid of braken)
- Obstipatie
- Vermoeidheid
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- Laag aantal bloedplaatjes (cellen die helpen bij de bloedstolling); waargenomen bij combinatiemiddelen

Vaak (kunnen optreden bij tot 1 op 10 personen)

- Longontsteking

- Urineweginfectie
- Laag aantal witte bloedcellen met koorts (febriële neutropenie)
- Tumorlyssyndroom (u kunt last hebben van koorts, koude rillingen, misselijkheid [zich ziek voelen], braken, diarree, verwardheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, zich zeer moe voelen, spierpijn, pijn in de gewrichten en/of aanval).
- Hoog creatininegehalte
- Hoger ureumgehalte
- Hoger kaliumgehalte
- Laag calciumgehalte
- Hoog fosforgehalte

Tekenen van mogelijke bijwerkingen

U wordt nauwgezet gecontroleerd op tekenen van deze en andere mogelijke bijwerkingen. Zorg ervoor dat u het uw onderzoeksarts laat weten als u tijdens het onderzoek een of meer van de volgende symptomen ontwikkelt: koorts, zweten, koude rillingen, griepachtige verschijnselen, hoesten, kortademigheid, piepend geluid bij de ademhaling, heel moe zijn, braken, misselijkheid, diarree, onregelmatige hartslag, spierpijn, huiduitslag of zweertjes, brandend gevoel bij het plassen, troebele urine of vaker dan normaal moeten plassen.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze samenhangen met rituximab

Infuusgerelateerde reacties

Het infuus met rituximab kan bijwerkingen veroorzaken. Dergelijke bijwerkingen worden infuusgerelateerde reacties genoemd. Infuusgerelateerde reacties treden meestal op binnen 30 minuten tot 2 uur na het begin van het infuus, maar kunnen ook later optreden. De meeste infuusgerelateerde reacties zijn licht of matig ernstig, maar ze kunnen ernstig zijn en zelfs de dood tot gevolg hebben. De meeste reacties treden bij het eerste infuus op, bij latere infusen komen ze minder vaak voor. De meest voorkomende symptomen zijn koorts, koude rillingen, misselijkheid, duizeligheid, braken, hoofdpijn, transpiratie, opvliegers, jeuk, huiduitslag, netelroos, loopneus, niezen, hoesten, vermoeidheid, gewrichtspijn, spierpijn, zwelling van de armen of benen, pijn of zwelling op de plaats van de ziekte en pijn op de borst. Tot de ernstige reacties kunnen behoren zwelling van de tong of keel, piepende ademhaling of ademhalingsproblemen, vocht in de longen of ontsteking van de longen, lage bloeddruk, onregelmatige hartslag en hartaanval. Laat het uw arts onmiddellijk weten als u een of meer van de bovengenoemde symptomen ervaart terwijl u een infuus met rituximab krijgt of kort daarna.

Huid- en slijmvliesreacties

Bij gebruik van rituximab kunnen reacties van de huid en/of het slijmvlies (in de mond, neus en ogen) optreden. Voorbeelden van dit type reactie zijn vervellen, uitslag, blaren en open zweren. Hoewel deze reacties zelden blijken voor te komen, kunnen ze ernstig zijn en zelfs

de dood tot gevolg hebben. Deze reacties treden meestal 1 tot 13 weken na het krijgen van rituximab op. U dient uw onderzoeksarts direct in te lichten als u een of meerdere van deze symptomen ervaart.

Infecties

Deze geneesmiddelen kunnen het risico dat u bepaalde typen infecties ontwikkelt verhogen. Sommige van deze infecties kunnen ernstig zijn en de dood tot gevolg hebben. Het is belangrijk dat u onmiddellijk uw arts inlicht als u symptomen krijgt van een infectie, zoals koorts, koude rillingen, een hardnekkige hoest of een hoest waarbij slijm wordt opgehoest, aanhoudende diarree, een brandend gevoel bij het plassen, rode of ontstoken huid, of groene of gele afscheiding uit een wond of zweer.

Hepatitis B

In zeldzame gevallen hebben patiënten die rituximab krijgen hepatitis B ontwikkeld. Dat is een type infectie van de lever, veroorzaakt door het hepatitis B-virus. Veel van de patiënten die hepatitis hebben ontwikkeld hadden het virus al in hun lichaam voordat zij begonnen met rituximab. Hepatitis B kan langer dan 1 jaar na het stoppen met de behandeling met rituximab optreden. In sommige gevallen heeft het geleid tot leverfalen of overlijden. Voordat wordt begonnen met de behandeling met rituximab, neemt uw arts een bloedmonster bij u af om u te testen op het hepatitis B-virus, en u mag niet aan het onderzoek meedoen als u een actieve infectie met hepatitis B hebt. Uw arts neemt ook tijdens de behandeling bloedmonsters af, om uw lever te controleren. Als u in het verleden geïnfecteerd bent geweest met hepatitis B of als u gevaccineerd bent tegen hepatitis B, dan moet u ermee instemmen dat er tijdens de behandelperiode en gedurende ten minste 12 maanden nadat u uw laatste dosis rituximab hebt gekregen, maandelijks een hepatitis B-test bij u wordt uitgevoerd om de hoeveelheid virus te controleren. Als u pijn krijgt in de maagstreek of een gele verkleuring van uw huid (geelzucht), moet u onmiddellijk contact opnemen met uw onderzoeksarts.

Tumorlyssyndroom

TLS kan optreden wanneer kankercellen worden vernietigd en het lichaam de kapotte celonderdelen moet kwijtraken. Soms kan het lichaam de celonderdelen niet snel genoeg verwijderen, waardoor het niveau van sommige producten in uw bloed, zoals zouten en zuren, kan stijgen. Dit kan vooral gebeuren bij proefpersonen met grote tumoren of een groot aantal witte cellen in het bloed. TLS 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 giftige stoffen dan uit uw bloed) of tot de dood leiden. Als u TLS ontwikkelt, controleert uw arts u zeer goed en behandelt hij u zoals nodig om te proberen deze complicaties te voorkomen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame en ernstige virusinfectie van de hersenen die zich heeft ontwikkeld bij patiënten die rituximab kregen. Sommige van deze patiënten vertoonden pas 1 jaar nadat ze rituximab hadden gekregen tekenen van PML. Het is niet duidelijk of rituximab het risico op PML verhoogt. PML kan hersenbeschadiging, geheugenverlies, problemen met nadenken, blindheid en overlijden veroorzaken. Laat het uw onderzoeksarts onmiddellijk weten als u last krijgt van problemen met nadenken of met lopen, vermindering van de kracht in uw armen of benen of veranderingen in uw gezichtsvermogen of gehoor.

Darmobstructie en -perforatie

Bij kankerpatiënten die met rituximab en chemotherapie werden behandeld is in zeldzame gevallen een blokkade of perforatie van de darmen opgetreden. Sommige van deze patiënten zijn overleden. Neem onmiddellijk contact op met uw onderzoeksarts indien u last krijgt van pijn of zwelling in de maagstreek of van aanhoudend braken.

Afname van het aantal bloedcellen

Rituximab kan een daling van het aantal van bepaalde bloedcellen veroorzaken. Dit heeft ertoe geleid dat patiënten anemie hebben ontwikkeld (lage niveaus van rode bloedcellen die zuurstof door uw lichaam vervoeren), lage aantallen bloedplaatjes (de cellen die uw bloed helpen stollen) of lage niveaus van witte bloedcellen (de cellen die uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties). De daling van het aantal bloedcellen kan tot 1 jaar na behandeling met rituximab aanhouden.

Interactie met vaccinaties

Rituximab kan het vermogen van uw lichaam om op een vaccinatie te reageren verstoren. Bepaalde vaccins zijn mogelijk niet effectief. Andere vaccins kunnen tot een infectie leiden als ze levende organismen bevatten (bijvoorbeeld het mazelen-, bof-, rodehond- of poliovaccin).

Overleg eerst met uw arts voordat u een vaccinatie krijgt zolang u rituximab gebruikt en nog gedurende 1 jaar na afloop van de behandeling.

Antistoffen tegen rituximab

Na het krijgen van rituximab kan uw lichaam antistoffen aanmaken tegen rituximab. Antistoffen maken deel uit van de normale reactie van het lichaam op vreemde stoffen. Deze antilichamen kunnen echter ook de werking van rituximab verstoren of ze kunnen uw risico op bepaalde bijwerkingen verhogen.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen die tijdens behandeling met rituximab kunnen optreden zijn hartfalen, onregelmatige hartslagen en longproblemen, zoals littekenvorming of ontsteking. Indien u

bekend bent met hartproblemen, waaronder onregelmatige hartslagen en/of angina (een aandoening waarbij het hart niet voldoende bloed krijgt), kan rituximab deze aandoeningen verergeren. Neem onmiddellijk contact op met uw onderzoeksarts indien u problemen krijgt met ademen, flauwvalt of pijn op de borst ontwikkelt. Tijdens behandeling met rituximab kunnen ook problemen met het immuunsysteem optreden. Deze problemen kunnen bestaan uit ontsteking van de ogen, zenuwen, bloedvaten, gewrichten of de binnenste laag van de longen.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze met bendamustine samenhangen

Veel voorkomende bijwerkingen van bendamustine zijn onder andere: daling van het aantal rode bloedcellen, daling van het aantal bloedplaatjes, daling van het aantal witte bloedcellen, misselijkheid, overgeven, diarree, geïrriteerde mond, pijn en irritatie van de mond, buikpijn, maagklachten (dyspepsie) of toename maagzuur in de slokdarm, obstipatie, vermoeidheid, koorts, rillingen, zwelling, zwakte/verlies van kracht, infecties, verminderde eetlust/gewichtsverlies, dehydratie, hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, hoesten, ademhalingsproblemen, huiduitslag en rugpijn.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen van bendamustine zijn onder andere: haaruitval, bloedingen, droge mond, opgezette buik, snelle hartslag, pijn op de borst, pijn op de infuusplaats, gewrichtspijn, botpijn, keelpijn, verstopte neus, depressie, angst, piepende ademhaling, verminderde longfunctie, jeukende en droge huid, nachtzweeten, overmatig zweeten, lage bloeddruk, verlaagde kaliumspiegel, veranderde smaakwaarneming, verhoogde leverfunctiewaarden en uitblijvende menstruatie. Er zijn meldingen geweest van huidreacties bij patiënten die allopurinol kregen terwijl ze met bendamustine en andere geneesmiddelen werden behandeld. Deze huidreacties kunnen progressief zijn of erger worden als de behandeling wordt voortgezet. Er kan roodheid, zwelling en pijn optreden als bendamustine vanuit uw ader naar uw huid lekt. Meld huidreacties onmiddellijk aan uw onderzoeksarts.

Zeldzame maar ernstige bijwerkingen van bendamustine zijn onder andere: ernstige allergische reactie, ernstige infectie die gepaard gaat met lage bloeddruk, verlittekening van delen van de long (longfibrose), hartaanval, hartfalen, maag-darmbloeding, abnormale afbraak van rode bloedcellen, onvruchtbaarheid en meervoudig orgaanfalen.

Bij patiënten die met bendamustine werden behandeld, zijn kwaadaardige ziekten zoals beenmergaandoeningen, leukemie en longkanker opgetreden, hoewel niet is aangetoond dat er een verband bestond met het geneesmiddel. Daarnaast zijn na orale toediening van bendamustine gedurende 4 dagen bij muizen tumoren ontstaan in borst- en longweefsel.

Risico's met betrekking tot de voortplanting

De effecten van venetoclax, bendamustine en rituximab op een foetus, embryo of baby die borstvoeding krijgt zijn niet bekend.

Risico's voor vrouwen

Als u zwanger bent of wordt, of als u op dit moment borstvoeding geeft, mag u niet aan dit onderzoek deelnemen, omdat u of uw kind dan kan worden blootgesteld aan een onbekend risico.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dient u een bloedtest te ondergaan waaruit blijkt dat u niet zwanger bent voordat u kunt starten met de behandeling. Daarnaast moet u instemmen met het gebruik van twee adequate anticonceptiemethodes tijdens uw deelname aan dit onderzoek en gedurende 30 dagen nadat u uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel hebt gekregen of gedurende 12 maanden na uw laatste dosis rituximab (afhankelijk van wat langer is). Vraag bij uw onderzoeksarts na welke anticonceptiemethoden u dient te gebruiken.

Vertel het direct aan uw onderzoeksarts als u vermoedt dat u zwanger bent geworden tijdens het onderzoek of binnen 30 dagen nadat u uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel hebt gekregen of binnen 12 maanden na uw laatste dosis rituximab (afhankelijk van wat langer is). Als u zwanger wordt en in groep A van het onderzoek zit, moet u stoppen met de inname van venetoclax en het aan uw arts vertellen. De onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel zal u informeren over de mogelijke risico's voor uw ongeborn kind en de opties die voor u beschikbaar zijn.

Risico's voor mannen

Als u een man bent die een kind kan verwekken, dient u in te stemmen met het gebruik van anticonceptie tijdens uw deelname aan dit onderzoek en gedurende 3 maanden nadat u uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel hebt gekregen of 12 maanden na uw laatste dosis rituximab (afhankelijk van wat langer is) om te vermijden dat uw kind aan een onbekend risico wordt blootgesteld.

Vraag bij uw onderzoeksarts na welke anticonceptiemethoden u dient te gebruiken.

Vertel het direct aan uw onderzoeksarts als uw partner zwanger wordt tijdens het onderzoek of binnen 12 maanden na uw laatste dosis rituximab. De onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker zal u dan informeren over de mogelijke risico's voor uw ongeborn kind en zal proberen contact op te nemen met uw partner om haar toestemming te krijgen om informatie over de zwangerschap te verzamelen. U kunt aan dit onderzoek blijven deelnemen, ongeacht wat uw partner besluit.

Andere mogelijke risico's

Mogelijke geneesmiddelinteracties

Mogelijk bestaan er interacties tussen de onderzoeksmiddelen (dat wil zeggen rituximab en venetoclax) of met bepaalde stoffen en veelgebruikte geneesmiddelen. Er zijn tot nu toe geen formele onderzoeken verricht om deze mogelijke interacties te beoordelen. Voor meer informatie over bijwerkingen en risico's kunt u terecht bij uw onderzoeksarts.

Bijlage 4: Informatie over de verzekering

Er is een verzekering afgesloten voor alle deelnemers aan dit onderzoek. Deze verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan dit onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

Voor de verzekering geldt een aantal uitsluitingen die u hieronder – kort weergegeven – aantreft. De precieze bepalingen zijn vastgelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De tekst daarvan kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

In geval van schade kunt u rechtstreeks contact opnemen met de verzekeraar of schaderegelaar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: ACE European Group Limited
Adres: Marten Meesweg 8-10, 3068 AV ROTTERDAM
Telefoonnummer: 010 - 2893579

De verzekering biedt een maximumdekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek. Voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever is de maximumdekking € 5.000.000 per jaar. De dekking van specifieke schade en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade die een gevolg is van het optreden van een voorval waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht, tenzij het voorval zich in ernstigere mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen als gevolg van een ongewenst effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van een van deze behandelmethoden;
- bij onderzoeken naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het verslechteren of niet verbeteren van deze gezondheidsproblemen.

Bijlage 5: Toestemmingsverklaring

**Titel: Een multicenter, open-label, gerandomiseerd fase-III-onderzoek bij patiënten met recidief of refractaire chronische lymfatische leukemie ter beoordeling van het voordeel van GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab in vergelijking met bendamustine plus rituximab.
Protocolnummer: GO28667**

TOESTEMMINGSVERKLARING

- Ik heb in een gesprek informatie ontvangen over het bovenstaande onderzoek en heb de bijgevoegde schriftelijke informatie gelezen.
- Ik heb de gelegenheid gekregen om het onderzoek te bespreken en vragen te stellen.
- Ik begrijp de informatie die ik heb gekregen en heb voldoende tijd gehad om over mijn beslissing na te denken.
- Ik geef toestemming dat de onderzoeksarts mijn huisarts, apotheker en/of behandelend arts informeert over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming dat bepaalde mensen mijn gegevens kunnen inzien. Deze mensen zijn vermeld in het informatieformulier en bestaan uit de sponsor, vertegenwoordigers van de sponsor zoals waarnemers, de ethische commissie en regelgevende instantie(s).
- Ik begrijp dat mijn onderzoeksarts (of een aangewezen afgevaardigde) ongeveer elke 6 maanden telefonisch contact opneemt met mijn familie of verzorger totdat het onderzoek is afgelopen, of inzage heeft in mijn medisch dossier.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts en/of behandelend specialist van onverwachte bevindingen die van belang (kunnen) zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef toestemming dat mijn gegevens na afloop van het onderzoek gedurende 15 jaar worden opgeslagen.
- Ik geef toestemming voor deelname aan het onderzoek en ben me ervan bewust dat mijn deelname geheel vrijwillig is. Ik begrijp dat ik me op elk moment kan terugtrekken zonder dat dit consequenties heeft voor mijn toekomstige zorg.
- Ik geef WEL/GEEN* toestemming voor het gebruik van de gegevens (met inbegrip van informatie over mijn lichamelijke of geestelijke gezondheid/gesteldheid en informatie over mijn etnische afkomst) voor de doelen die in het informatieformulier zijn beschreven.

*Doorhalen wat niet van toepassing is.

Naam van patiënt (in blokletters)

Handtekening van patiënt

Datum

Ik verklaar hierbij dat ik het bovengenoemde onderzoek volledig heb uitgelegd aan de patiënt. Als er tijdens het onderzoek informatie beschikbaar komt die van invloed kan zijn op de toestemming van deze patiënt, zal ik hem/haar hierover tijdig informeren.

Naam van persoon die het informatie- en
toestemmingsformulier heeft besproken (in blokletters)

Handtekening van persoon die het informatie- en
toestemmingsformulier heeft besproken

Datum

Het onderzoeksteam zal zorg dragen dat de patiënt een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier ontvangt.