

INFORMATIEBRIEF EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR PATIËNTEN

Titel van het onderzoek: Een fase I onderzoek naar de veiligheid en werking van GS-9820 monotherapie en gecombineerde therapie bij patiënten met lymfeklier kanker.

Officiële titel: A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of GS-9820 Monotherapy and Combination Therapy in Patients with Lymphoid Malignancies

Geachte meneer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoek zal in vijf Nederlandse ziekenhuizen, te weten Academisch Medisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Vrije Universiteit Medisch Centrum en het St. Antonius ziekenhuis in samenwerking met de firma Gilead Sciences, Inc. (GSI, hierna te noemen: Gilead) worden uitgevoerd. Het eerste deel van dit onderzoek wordt alleen in Nederland uitgevoerd. Daarna zal het aantal deelnemende landen en ziekenhuizen worden uitgebreid.

U wordt gevraagd voor dit onderzoek, omdat bij u een bepaald soort lymfeklierkanker te weten Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) is geconstateerd en de ziekte is teruggekomen of niet voldoende gereageerd heeft op eerdere behandeling(en). U beslist uiteraard zelf of u mee wilt doen. Voordat u beslist, is het belangrijk meer te weten over dit onderzoek. Neem de tijd om deze informatiebrief door te lezen. Daarnaast heeft u de brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek van het Ministerie van Volksgezondheid ontvangen. Deze bevat algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Bespreekt u het onderzoek ook rustig met uw partner, vrienden of familie.

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Het is belangrijk dat u de mogelijke risico's, het ongemak en de voordelen van deelname begrijpt, zodat u kunt beslissen of u wel of niet aan dit onderzoek wilt deelnemen. Heeft u na het doorlezen van deze informatie nog vragen, dan kunt u terecht bij uw behandelend arts of een van de andere artsen die in bijlage A vermeld staan.

Wat is het doel van dit onderzoek?

In dit onderzoek wordt onderzoeksmedicatie GS-9820 onderzocht. GS-9820 kan uit de hand gelopen celsignalen blokkeren wat leidt tot remming van tumoractiviteit. Belangrijke processen in cellen van het lichaam worden zeer strikt gereguleerd. Deze regulatie vindt plaats door middel van zogenaamde signaaltransductiepaden. De mate van activiteit van deze paden bepalen of een cel moet delen, groeien, overleven of juist afsterven. Bij kanker zijn dergelijke signaalpaden overactief waardoor processen als celdeling en celoverleving niet meer goed wordt gereguleerd. Een nieuw soort type medicijn, GS-9820 kunnen deze overactieve signaaltransductiepaden blokkeren waardoor oncontroleerbare celdeling, groei en overleving van kankercellen wordt geremd.

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is of GS-9820 veilig is om te geven aan mensen met uw ziekte en hoe het invloed zal hebben op u en uw ziekte.

Welke behandeling wordt onderzocht?

Een vergelijkbaar (en voorloper) geneesmiddel idelalisib, voorheen GS-1101 genaamd, is gegeven aan 500 patiënten met lymfeklierkanker. Het middel gaf veelbelovende resultaten. Het huidige GS-9820 is nog niet eerder in patiënten met kanker onderzocht en is nog niet geregistreerd. Wel is het middel bij gezonde mannelijke vrijwilligers getest. Daarom wordt eerst gekeken welke dosis GS-9820 veilig aan patiënten kan worden gegeven.

Hoe wordt dit onderzoek uitgevoerd?

Als u besluit om aan het onderzoek deel te nemen, zal u eerst de toestemmingsverklaring moeten tekenen. Nadat u dit heeft getekend zult u een aantal onderzoeken ondergaan om erachter te komen of u geschikt bent om aan dit onderzoek deel te nemen. Deze onderzoeken zijn vaak onderdeel van u reguliere zorg voor u ziekte en zouden ook gedaan worden als u niet zou deelnemen aan het onderzoek. Wij willen eerst uw ziekte zo volledig mogelijk in kaart brengen. Daarnaast moeten voor het onderzoek ook een aantal extra onderzoeken worden gedaan.

U en uw arts hebben geen invloed op de dosis GS-9820 waarmee u behandeld gaat worden. In principe gaat u door met de behandeling totdat er progressie van uw ziekte optreedt, of wanneer (ernstige) bijwerkingen optreden.

Behandeling

De hele behandeling wordt poliklinisch gegeven. Alle patiënten die deelnemen aan het onderzoek zullen GS-9820 tabletten krijgen. Behoudens bepaalde polibezoeken waarin u gevraagd wordt de tabletten in het ziekenhuis in te nemen, neemt u de GS-9820 tabletten thuis in. U slikt de medicatie 2 maal daags met tussenpozen van 12 uur. U neemt de tabletten in samen met een glas water binnen een uur na een maaltijd. Wel dient u de tablet in zijn geheel in te nemen. Indien een dosering niet op tijd is ingenomen, kan deze dosis binnen 6 uur alsnog worden ingenomen. Na 6 uur moet de inname worden overgeslagen en slikt u gewoon de volgende dosis. Mocht het voorkomen dat u kort na het nemen van de dosis heeft overgegeven en u kunt de opgegeven tabletten zien, kunt u de dosis opnieuw nemen. De tabletten worden geleverd door Gilead en moeten bij kamertemperatuur worden bewaard. U moet alle potjes (leeg, gebruikte en niet gebruikte) bewaren en bij elke vaste inleveren.

In dit onderzoek wordt gekeken wat de beste dosis GS-9820 is en hoe het wordt verdragen. Bij de eerste patiënten wordt gestart met de laagste dosis GS-9820. Als blijkt dat dit goed wordt verdragen, krijgt de volgende groep een wat hogere dosis GS-9820. Afhankelijk van hoe de kuren worden verdragen, zal maximaal 3 keer de dosis GS-9820 worden opgehoogd steeds bij een nieuw groep patiënten. Tijdens deze fase van het onderzoek slikt u 2 maal daags 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg of 800 mg. In totaal zullen 35 patiënten aan dit gedeelte van het onderzoek deelnemen.

Follow up:

Na de laatste kuur 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 5 jaar. De eerste 2 jaar komt u elke 6 maanden voor controle op de poli. Daarna wordt de controle jaarlijks gedurende 3 jaar. Dit is niet vaker dan u op controle moet komen voor de reguliere zorg.

Wat is er extra vergeleken met de reguliere zorg die u krijgt?

Aangezien GS-9820 nog niet bij veel patiënten is onderzocht, willen wij u goed onder controle houden. Ook willen wij het effect van de behandeling goed in kaart brengen. Daarom wordt er voor het onderzoek ook een aantal extra onderzoeken gedaan. De volgende handelingen worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

Polibezoeken

Tijdens de eerst 12 weken van het onderzoek komt u elke 2 weken voor controle op de poli. De volgende 12 weken komt u maandelijks voor controle op de poli. Daarna komt u elke 6 weken op controle tot week 48 van de behandeling. De volgende periode moet u elke 12 weken op controle komen. De eerst 12 weken komt u vaker op controle dan regulier. Uw arts kan u verzoeken om vaker naar de poli te komen als onderdeel van u reguliere zorg.

Hartfilmpje (ECG): Voorafgaand, tijdens en aan het einde van de behandeling zal bij u een hartfilmpje worden gemaakt. Dit wordt gedaan tijdens geplande bezoeken aan de polikliniek.

CT-scans: Voor de start van de behandeling, elke 8 weken tijdens de eerste 24 weken gevolgd door elke 12 weken gedurende 2 jaar van de behandeling wordt er een CT scan gemaakt om te kijken hoe uw ziekte op GS-9820 reageert. Ook aan het eind van de behandeling wordt er een CT-scan gemaakt. Bij CLL patiënten worden bij een reguliere behandeling over het algemeen geen CT scans gemaakt. Bij deelname aan dit onderzoek ondergaat u dus vaker een CT-scan dan gebruikelijk. De stralenbelasting per CT-scan is 10 mSv. Ter vergelijking: de jaarlijkse natuurlijke achtergrond stralenbelasting in Nederland (hoeveelheid stralen in de lucht e.d.) is 2.4 mSv. Deze extra CT-scans zijn nodig om de reactie van uw ziekte op de onderzoeksmedicatie goed te controleren, en om te voorkomen dat u onnodig lang met dit middel door wordt behandeld. Wanneer uw ziekte progressief is, zal namelijk worden gestopt met de onderzoeksbehandeling.

Urine: Voorafgaand aan het onderzoek, op dag 29 en aan het eind van de behandeling wordt uw urine getest om uw nier- en blaasfunctie te controleren.

Stollingsonderzoek: Voorafgaand aan het onderzoek en op dag 29 wordt uw bloedstolling gecontroleerd.

Kwaliteit van Leven: Voor start van de behandeling, maandelijks tijdens de eerste 24 weken van de behandeling, gevolgd door elke 6 weken tijdens 24-48 weken van de behandeling en elke 12 weken gedurende de rest van de behandeling en tenslotte aan het eind van de behandeling wordt u gevraagd om een vragenlijst in te vullen om te kwaliteit van leven te onderzoeken.

Extra bloedafname: Tijdens het onderzoek zal extra bloed voor de start van de behandeling (28 ml), voorafgaand aan elk polibezzoek voor het onderzoek (26 ml, behalve op dag 15, 43 en 71 (11,5 ml)) en aan het eind van de behandeling (62,5 ml) worden afgenomen om uw bloedwaarden te controleren, de respons op de behandeling te controleren en voor extra testen voor het onderzoek. Dit is extra voor het onderzoek. Daarnaast wordt op dag 1 van de behandeling nog eens 20 ml extra bloed afgenomen. Op dag 1 en dag 29 van de behandeling worden extra bloedmonsters afgenomen om de hoeveelheid GS-9820 in het bloed te bepalen. Ook wordt naar de werking van GS-9820 gekeken. Op deze dagen worden er bloedmonsters afgenomen voor u de onderzoeksmedicatie (15 ml) in heeft genomen en na de inname (8

afnames, 1 keer 4 buizen, 1 keer 2 buizen, bij de andere 6 afnames zal er 1 buis worden afgenomen (31 ml in totaal). Vanwege deze extra bloedafname zal de ochtend dosis van GS-9820 in het ziekenhuis worden ingenomen. Op deze dagen krijgt u een infuus, zodat u niet extra wordt geprikt. U moet rekening houden dat u deze dagen de hele dag (ca 8 uur) in het ziekenhuis bent. Als u een heel jaar in het onderzoek zal meedoen, komt het neer op 473.5 ml extra bloed verspreid over 15 polibezoeken wordt afgenomen. De jaren daarop volgend wordt 120 ml per jaar afgenomen verspreid over 4 bezoeken.

Hepatitis B en C CMV en HIV onderzoek: Voor aanvang van het onderzoek zal door middel van bloedonderzoek worden nagegaan of u geïnfecteerd bent met Hepatitis B of C, CMV of HIV. Indien dit het geval is, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

Zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: Als u zwanger bent, kunt u niet aan dit onderzoek deelnemen. Voordat het onderzoek begint, tijdens dag 1 en aan de eind van de behandeling wordt een zwangerschapstest uitgevoerd.

Beenmerg: Aan het begin van het onderzoek wordt u gevraagd of u of u akkoord gaat een beenmergbiopsie te verrichten om erachter te komen of ook het beenmerg lymfoom bevat. Als voor start van het onderzoek uw beenmerg positief was, wordt bij het compleet verdwijnen van uw ziekte (complete remissie) het beenmergonderzoek herhaalt om te controleren of de ziekte ook niet meer actief is in het beenmerg. Deze beenmergen worden niet verricht tijdens uw reguliere zorg en zijn dus extra voor het onderzoek.

Bloedafname voor optioneel onderzoek:

Wij willen uw DNA bestuderen om naar redenen te zoeken waarom patiënten verschillend reageren op GS-9820 en om zo beter inzicht te krijgen in uw ziekte. Voor dit aanvullend onderzoek zullen er tweemaal één extra buisje bloed (elk 6 ml) worden afgenomen. Deze extra buis bloed wordt tijdens een gewone bloedcontrole afgenomen. U wordt dus niet extra geprikt. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u wel of niet mee wil doen aan extra bloedafname voor DNA onderzoek. Uw beslissing heeft verder geen invloed op uw deelname aan het onderzoek. Deze testen geven geen diagnose aan mensen voor een genetische ziekte of vertellen of een persoon of hun familie en risico loopt voor het hebben van een genetische ziekte. De resultaten van het genetisch onderzoek zal worden gebruikt voor een analyse van de onderzoeksresultaten

In bijlage B vindt u een overzicht van alle polibezoeken en alle onderzoeken.

Wat wordt er van mij verwacht?

Tijdens dit onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Daarnaast is het belangrijk dat u alle afspraken nakomt. Als u een afspraak niet kunt nakomen, neemt u dan contact op met uw ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken. Verder is het voor uw eigen veiligheid van belang dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen of aan een ander onderzoek deelneemt. Dit is bedoeld om u te beschermen tegen mogelijk letsel, mochten de geneesmiddelen niet goed samengaan.

Welke andere behandelingen of procedures zijn er mogelijk?

Uw arts zal met u eventuele andere behandelingsmogelijkheden bespreken.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen/risico's die bij deelname aan dit onderzoek te verwachten zijn?

Aan dit wetenschappelijke onderzoek zijn risico's op bijwerkingen en ongemakken verbonden. Niet alle bijwerkingen staan hier vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid bij elke patiënt optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt, vragen we u om dit altijd aan uw arts te melden. Ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van de behandeling is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Buiten kantooruren moet u contact opnemen met de dienstdoende hematoloog van uw ziekenhuis. Daarnaast zal bij elk bezoek op de polikliniek gevraagd worden of u klachten heeft gehad en, zo ja, in welke mate.

Aanvullende informatie over de bijwerkingen van het onderzoeksmiddel GS-9820 staan in bijlage C.

Wat zijn de mogelijke voordelen van deelname aan dit onderzoek?

Er zijn nog weinig gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van GS-9820. Daarom weten we niet of er aan het onderzoek voordelen voor u zijn. In het onderzoek wordt met name de veiligheid onderzocht. Er zijn nog weinig gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van GS-9820. Daarom weten wij niet of aan dit onderzoek voordelen voor u verbonden zijn. Het is mogelijk dat uw aandoening niet beter wordt, of zelfs slechter wordt tijdens uw deelname aan het onderzoek. Ook bestaat er een kans dat er bijwerkingen optreden bij deze behandeling. Dit onderzoek kan verder veel informatie opleveren die in de toekomst van belang kan zijn voor de behandeling van andere patiënten.

Ben ik verzekerd tijdens deelname?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is door de sponsor een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die het gevolg is van dit onderzoek. Dit geldt alleen voor schade die tijdens dit onderzoek of binnen vier jaar na het einde van de onderzoeksbehandeling optreedt. Bijlage D bevat aanvullende informatie over de verzekering.

Hoe worden mijn persoonlijke gegevens gebruikt?

In de algemene brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt u informatie over wat er met uw gegevens zal gebeuren. Een paar mensen kunnen uw gegevens inzien. Deze mensen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. In de Wet Bescherming Persoonsgegevens is vastgelegd hoe dit moet gebeuren. Mensen die toegang tot uw gegevens hebben zijn bijvoorbeeld het onderzoeksteam, de fabrikant van het onderzoeksgeneesmiddel, de toetsingscommissie, de veiligheidscommissie en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Alle medische gegevens die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden voorzien van een codenummer. Uw persoonsgegevens zullen dus niet op onderzoeksdocumentatie worden gebruikt. Ook bij eventuele publicaties kunnen uw persoonsgegevens niet worden achterhaald. Alleen degene die de sleutel tot de code heeft, weet wie de persoon achter het codenummer is.

Persoonlijke gegevens, inclusief gevoelige informatie zoals ras, etnische achtergrond en medische gegevens, zullen elektronisch worden verzameld en verwerkt, uitsluitend voor dit onderzoek.

Na het sluiten van het onderzoek zullen uw medische gegevens nog twintig jaar worden bewaard. De onderzoeksgegevens kunnen ook naar andere landen worden gestuurd voor verwerking, waaronder landen die niet gedekt zijn door de Europese richtlijnen betreffende de bescherming van persoonsgegevens.

Wanneer gegevens worden doorgestuurd, neemt de opdrachtgever van het onderzoek maatregelen om te zorgen dat uw gegevens beschermd worden. Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, geeft u toestemming voor het doorsturen van uw gegevens.

Indien u voortijdig met het onderzoek stopt en niet wilt dat uw lichaamsmateriaal wordt gebruikt voor onderzoek, of als u zich bedenkt over het gebruik van het overgebleven materiaal, dan kunt u dit aangeven bij uw arts. Gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden echter wel voor het onderzoek gebruikt. Alle gegevens en resultaten worden bewaard door GILEAD of bevoegde vertegenwoordigers. Als u niet wil dat uw lichaamsmateriaal verder wordt gebruikt, moet u uw arts dit vertellen. Uw arts zal er dan met GILEAD zorg voor dragen dat uw lichaamsmateriaal vernietigd wordt.

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek op lichaamsmateriaal kan ons meer leren over eigenschappen van uw ziekte en ons op weg helpen het vaststellen van diagnose en behandeling in de toekomst te verbeteren. Wij vragen uw toestemming om uw lichaamsmateriaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek

in de toekomst. Omdat dit aanvullend wetenschappelijk onderzoek is, betekent dit dat de uitkomst van dit onderzoek niet van belang is voor uw behandeling. Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden gecodeerd. Dit betekent dat het van alle persoonlijke gegevens wordt ontdaan. Onderzoekers hebben dus geen toegang tot uw persoonsgegevens.

De opgeslagen lichaamsmaterialen (bloed, beenmerg en/of lymfeklierweefsel) worden gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek bewaard. Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van het lichaamsmateriaal voor aanvullend onderzoek, zal het materiaal na afloop van het onderzoek worden vernietigd. Dit heeft verder geen enkele invloed op uw deelname aan het onderzoek.

In de toekomst zal nieuwe kennis en verbeterde technologie misschien meer geavanceerde analyses, van bewaard materiaal waarvan de persoonsgegevens bekend zijn, die niet waren voorzien op het moment dat u instemde met deelname aan dit onderzoek, mogelijk maken. Als uit het aanvullend onderzoek met het lichaamsmateriaal gegevens voortkomen die van belang zijn voor uw gezondheid of die van u naaste familieleden, zal alles in het werk worden gesteld om contact op te nemen met u of naaste familie.

U kunt geen financiële aanspraak maken als u besluit mee te doen aan dit onderzoek.

Word ik geïnformeerd als er relevante informatie beschikbaar komt tijdens dit onderzoek?

Het onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens het onderzoeksprotocol 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 zo iets wordt vastgesteld, zult u hierover door uw arts 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 dit onderzoek.

Zijn er kosten voor deelname aan dit onderzoek verbonden?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname. Wel kunt u de extra gemaakte reiskosten ten behoeve van het onderzoek bij uw ziekenhuis declareren.

Wat gebeurt er als u niet wilt deelnemen?

U beslist zelf of u aan dit onderzoek wilt deelnemen. Uw deelname aan het onderzoek is geheel vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u niets te doen. U hoeft ook geen reden op te geven. Wat u ook besluit, het zal geen invloed hebben op de verdere behandeling of begeleiding van uzelf en uw familie. U krijgt de behandeling die u anders ook zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd nog bedenken en kunt u zich zonder opgave van redenen uit het onderzoek terug trekken. Uw arts zal met u bespreken wat dan de beste behandeling voor u is. Als u tussentijds wilt stoppen, geef dit dan wel aan bij uw arts. Uw arts zal de behandeling veilig afbouwen of stopzetten.

Wanneer eindigt mijn deelname aan het onderzoek?

In principe kunt u doorgaan met de onderzoeksbehandeling totdat er progressie van uw ziekte optreedt. Het kan ook zijn dat uw arts besluit om uw behandeling eerder stop te zetten, omdat u te veel last heeft van bijwerkingen of u de onderzoeksmedicatie niet regelmatig inneemt of u niet in staat bent de onderzoeken die nodig zijn om de veiligheid van de behandeling te ondergaan. Als u een vrouw bent en u wordt zwanger of u besluit borstvoeding te geven, kunt u niet langer deelnemen aan het onderzoek. Tevens kan de sponsor het onderzoek stopzetten, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de

behandeling. Na de behandeling blijft u voor het onderzoek nog vijf jaar onder controle. Daarna stopt het onderzoek, maar blijft u wel onder controle voor uw ziekte.

Wordt uw huisarts en/of andere behandelend specialist(en) ingelicht als u aan dit onderzoek deelneemt?

Uw arts zal uw huisarts en/of andere behandelende specialisten (indien van toepassing) informeren dat u aan dit onderzoek meedoet. Dit is voor uw eigen veiligheid. U geeft hiervoor toestemming op het toestemmingsformulier (bijlage E).

Welke medisch-ethische beoordelingscommissie heeft dit klinische onderzoek goedgekeurd?

De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd.

Wilt u verder nog iets weten?

Natuurlijk heeft u tijd nodig om over deelname aan het onderzoek na te denken. Waarschijnlijk wilt u het onderzoek bespreken met anderen. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid. Mocht u vragen hebben, dan kunt u deze met uw arts of een van de andere artsen van uw ziekenhuis bespreken.

Indien u twijfelt over uw deelname aan dit onderzoek kunt u ook de onafhankelijke arts raadplegen. Deze arts is zelf niet bij het onderzoek betrokken, maar wel deskundig op het gebied van dit onderzoek en uw ziekte. Het is ook mogelijk om tijdens het onderzoek vragen aan deze arts te stellen die u liever niet met uw behandelend arts bespreekt.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling, kunt u een klacht indienen.

In bijlage A vindt u de contactgegevens .

Ondertekening van het toestemmingsformulier

Als u besluit om aan dit onderzoek mee te doen, vragen we u vriendelijk om het toestemmingsformulier te ondertekenen. Door ondertekening van deze toestemmingsverklaring stemt u in met deelname aan dit onderzoek. U kunt altijd nog beslissen om uw deelname te stoppen. Uw arts zal dit formulier mede ondertekenen en bevestigt daarmee dat u bent geïnformeerd over het onderzoek en dat u deze informatiebrief heeft gekregen.

Bijlagen:

Bijlage A: Contactgegevens

Bijlage B: Overzicht met onderzoeken en polibezoeken

Bijlage C: Bijwerkingen GS-9820

Bijlage D: informatie over de verzekering

Bijlage E: Toestemmingsformulier (in tweevoud)

Bijlage A: Contactgegevens

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

Dr. B.J. Biemond, Prof. Dr. A. Hagenbeek, Dr. M.J. Kersten, Dr. C. Huisman, Dr. A.P. Kater,
Dr S.S. Zeerleder, Prof. Dr. M.H.J. van Oers.

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, hoofd Trialbureau.

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) of 020-56663161.

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.

Bijlage B: Overzicht met onderzoeken en polibezoeken**Schema van onderzoeksprocedures**

Periode	Screening	Behandeling															Follow-up		
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16+	Einde van de behandeling	Na behandeling	Lange termijn
Week	-4	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	30	36	42	48	Elke 12 weken	binnen +30 dagen	Tot +5 jaar	
	Binnen -28 dagen	1	15	29	43	57	71	85	113	141	169	211	253	295	337				
Schriftelijke toestemming	X																		
Urine monster	X			X															
Hartfilmpje (ECG)	X	X		X													X		
Invullen gezondheid- en kwaliteit van leven vragenlijst		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Polibezoek	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bloedmonsters	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Meten zuurstofgehalte in bloed	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Innemen van GS-9820 dosis op de poli		X		X															
Bloedmonster voor meten hoeveelheid GS-9820 in bloed		X		X															
Bloedmonster voor het bepalen van markers van de ziekte en voor toekomstig onderzoek		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Bloedmonster voor optioneel onderzoek		X															X		
Inleveren van gebruikte en ongebruikte verpakkingen GS-9820				X		X		X	X	X	X		X		X	X	X		
CT scan	X					X		X		X		X		X		X ^a	X ^a		
Beenmergpunctie	X	Op indicatie om complete remissie te bevestigen																	

a Wat betreft follow-upbezoeken na week 96 is een CT-scan alleen nodig bij het bezoek aan het einde van de behandeling.

b

BIJLAGE C: BIJWERKINGEN VAN HET ONDERZOEKSGENEESMIDDEL

Algemene bijwerkingen

Er zijn risico's verbonden aan deelname van elk soort medisch onderzoek. Een risico is dat u misschien medicatie krijgt dat niet helpt u ziekte te behandelen, of dat u conditie of ziekte verslechterd. Een ander risico is dat er bijwerkingen zijn die door deelname aan het onderzoek optreden. Een bijwerking is een ongewenst of onbedoeld effect dat kan veroorzaakt worden door het innemen van medicatie of door een onderzoek. Een bijwerking kan erg mild zijn of heel erg of zelfs dodelijk. Een bijwerking kan weggaan na het stoppen van de inname van de medicatie, het kan heel lang duren, of het kan zelfs nooit meer weggaan. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. U kunt ook bijwerkingen hebben die nog niet eerder gezien zijn bij mensen die GS-9820 hebben genomen.

Mogelijke bijwerkingen en medische problemen voor patiënten die GS-9820 gebruiken

Aangezien GS-9820 nog niet aan patiënten is gegeven kan het exacte bijwerkingsprofiel nog niet worden beschreven. Studies met ratten en honden die dagelijks zeer hoge doseringen kregen toegediend, lieten de volgende bijwerkingen zien:

- Afname van aantal lymfocyten. Lymfocyten zijn een subtype witte bloedcel waar uw type kanker uit voortgekomen is.
- Afname in grootte van de zwezerik, milt en lymfeklieren
- Ontsteking van de darmen
- Toename van de levergrootte en beschadiging van de lever
- Verminderde sperma productie

Alle bovengenoemde bijwerkingen namen af na het staken van het GS-9820.

Hoewel deze geconstateerde bijwerkingen in proefdieren een indicatie kunnen zijn voor bijwerkingen bij patiënten, kan het echter niet helemaal worden voorspeld. Bij patiënten zouden andere bijwerkingen kunnen optreden.

GS-9820 is reeds aan een groep mannelijke vrijwilligers in een vaste dosering gegeven. Geen van de proefpersonen ondervonden ernstige bijwerkingen of bijwerkingen die in de proefdierstudies waren geconstateerd.

Een vergelijkbaar (en voorloper) geneesmiddel idelalisib is gegeven aan 500 patiënten met bloedkanker. De meest voorkomende bijwerkingen in deze groep patiënten waren:

- Huiduitslag
- Ontsteking/irritatie mondslijmvlies
- Darmontsteking welke zich soms kan uiten in diarree
- Verhoogde leverwaarden mogelijk wijzend op beschadiging van de lever
- Longontsteking / Ontsteking van longblaasjes

Het kan maar hoeft niet dat deze bijwerkingen ook optreden bij mensen die GS-9820 nemen.

Mogelijke consequenties voor vaccinaties

Gezien ervaringen met idelalisib zou het mogelijk zijn dat GS-9820 het succes van vaccinaties zoals de grieprik vermindert. Er is geen informatie beschikbaar van het effect van GS-9820 op vaccinaties bij mensen, maar er is een mogelijk risico dat GS-9820 de werking van een vaccinatie beïnvloed (bv. de grieprik). Bespreek daarom met uw arts of u vaccinaties zoals de grieprik vooraf of tijdens de behandeling moet krijgen.

Mogelijke interactie met andere medicijnen.

GS-9820 kan invloed hebben op de snelheid van opname en afbraak van andere geneesmiddelen. Dit kan weer invloed hebben op de bijwerkingen van deze andere middelen. Andersom kan het ook dat andere geneesmiddelen invloed hebben op de hoogte van GS-9820 in uw bloed. Aangezien de exacte effecten van GS-9820 op andere middelen onvoldoende bekend is dient uw arts alle medicamenten (zowel op recept verkregen als zonder recept te koop inclusief voedingssupplementen, vitamine preparaten, drugs en anti-conceptie medicijnen) die u gebruikt te kennen. Ook is het zo dat artsen anders dan de dokter betrokken bij dit onderzoek moet weten dat u dit onderzoekmedicatie gaat gebruiken.

Gedurende het onderzoek zal u moeten overleggen of het nemen van een ander medicijn of product gebruikt kan worden. Als u het niet zeker weet, of u weet niet of datgene dat u neemt wel mag nemen, is het het veiligst om eerlijk te zijn met de arts. Uw arts moet weten wat u neemt om uw gezondheid te kunnen beschermen. Zij kunnen helpen te besluiten of u moet stoppen met de medicijnen die u neemt, of aanpassen of dat GS-9820 gestopt of aangepast moet worden.

Zwangerschap / Anticonceptie

Er is niet bekend wat het effect is van GS-9820 op ongeboren baby's of baby's die borstvoeding krijgen. Zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of die borstvoeding geven, kunnen niet deelnemen aan dit onderzoek. Vrouwen en mannen (en hun partners) die seksueel actief en vruchtbaar zijn, moeten tijdens deelname aan dit onderzoek een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. U arts zal u uitleggen welke vormen van anticonceptie geschikt zijn.

Voor dit onderzoek, wordt een vrouw als vruchtbaar beschouwd, tenzij haar baarmoeder is verwijderd, de eileiders aan beide zijden zijn afgebonden of de eierstokken zijn verwijderd, of medisch gedocumenteerd falen van de eierstokfunctie is vastgesteld of er ten minste 2 jaar zijn verstreken sinds het optreden van de menopauze.

Voor dit onderzoek, wordt een man beschouwd als een man die in staat is om een kind te verwekken, tenzij hij sterilisatie heeft aan beide zijden, zijn beide testikels heeft laten verwijderen, of medicamenteus onvruchtbaar is door gebruik van middelen als Zoladex, Lupron of Trelstar.

Als u tijdens het onderzoek denkt dat u of uw partner zwanger bent/is of 90 dagen na inname van de laatste dosis GS-9820, moet u de arts daar onmiddellijk van op de hoogte stellen.

U kunt geen een eicel of spermadonor zijn, terwijl u behandeld wordt met de onderzoeksmedicatie en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie. Als u denkt dat u of uw partner zwanger zou kunnen zijn op elk moment gedurende dit onderzoek of tot 90 dagen na uw laatste dosis van de onderzoeksmedicatie, moet u uw studie arts meteen op de hoogte brengen. Uw arts zal vragen om uw zwangerschap te volgen en zal Gilead informeren over de uitkomst van de zwangerschap. Gilead zal vragen, via uw arts, om uw toestemming en dat van uw partner, om vertrouwelijke informatie over haar gezondheid en die van de baby te verzamelen. Noch Gilead noch uw arts is verantwoordelijk voor het geven van reguliere medische zorg in verband met de zwangerschap.

In dierstudies heeft GS 9820 geleid tot een vermindering van de grootte van de testikels en een daling van de zaadcellen in mannelijke ratten en honden. GS 9820 laat niet een duidelijk effect op de voortplantingsorganen bij vrouwelijke ratten of honden zien. Het is onbekend op dit moment of de bevindingen bij dieren voorspellend zijn voor wat er kan gebeuren bij mensen, dit omdat er geen informatie is over de vraag of GS 9820 gevolgen heeft voor de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij de mens. Omdat er geen informatie is, moet u begrijpen dat er een risico is dat GS 9820 de toekomstige

mogelijkheden van mannen om vader van een kind te worden, of van vrouwen om een baby te krijgen verminderen.

Er is geen informatie over de effecten van GS 9820 op een ongeboren foetus in de dieren en het is mogelijk dat GS 9820 een effect heeft op de ongeboren foetus. Omdat de effecten van de GS 9820 op een kind dat borstvoeding krijgt niet bekend zijn, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek als u een vrouw bent die borstvoeding geven. U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van de onderzoeksmedicatie, vanwege het risico dat de baby blootgesteld kan worden aan GS 9820 via de moedermelk.

Bijlage D: Verzekering

Voor elke proefpersoon aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit omvat schade tijdens deelname aan het onderzoek of binnen vier jaar na stopzetting van deelname aan het onderzoek. U dient de schade dan ook binnen deze vier jaar bij de verzekeringsmaatschappij te hebben gemeld.

In geval van schade kunt u direct contact opnemen met de verzekeringsmaatschappij. De verzekeringsmaatschappij voor dit onderzoek is:

Naam: ACE European Group Limited
Adres: Marten Meesweg 8-10, 3068 AV, Rotterdam

Telefoonnummer:

De verzekering biedt een maximumdekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek en € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schade en kosten is verder tot bepaalde geldbedragen beperkt. Dit staat vermeld in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover is te vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Voor deze verzekering gelden verder een aantal uitzonderingen. De verzekeringspolis biedt geen dekking bij:

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

Bijlage E: Toestemmingsformulier**TOESTEMMINGSFORMULIER**

Titel: Een fase I onderzoek naar de veiligheid en werking van GS-9820 monotherapie en gecombineerde therapie bij patiënten met lymfeklier kanker.

- Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullend vragen stellen. Mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik begrijp dat mijn deelname volledig vrijwillig is. Ik weet dat ik mij op elk moment zonder opgave van redenen kan terugtrekken.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts en andere behandelende specialist(en) (indien van toepassing) in te lichten over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik begrijp dat sommige mensen, vermeld in de Algemene Brochure Medisch wetenschappelijk onderzoek, mijn gegevens kunnen inzien.
- Ik begrijp en geef toestemming voor het feit dat mijn onderzoeksgegevens ook naar andere landen gestuurd kunnen worden voor verwerking, met inbegrip van de landen die niet gedekt zijn door de Europese regelgeving betreffende de bescherming van persoonsgegevens.
- Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende maximaal 20 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.
- Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming dat er extra bloed wordt afgenomen voor toekomstig onderzoek zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
- Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal (bloed) gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek in het kader van deze ziekte.
- Ik geef toestemming voor deelname aan dit onderzoek

***doorhalen wat niet van toepassing is.**

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: __ / __ / __

TOESTEMMINGSFORMULIER

Titel: Een fase I onderzoek naar de veiligheid en werking van GS-9820 monotherapie en gecombineerde therapie bij patiënten met lymfeklier kanker.

- Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullend vragen stellen. Mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik begrijp dat mijn deelname volledig vrijwillig is. Ik weet dat ik mij op elk moment zonder opgave van redenen kan terugtrekken.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts en andere behandelende specialist(en) (indien van toepassing) in te lichten over mijn deelname aan dit onderzoek.
- Ik begrijp dat sommige mensen, vermeld in de Algemene Brochure Medisch wetenschappelijk onderzoek, mijn gegevens kunnen inzien.
- Ik begrijp en geef toestemming voor het feit dat mijn onderzoeksgegevens ook naar andere landen gestuurd kunnen worden voor verwerking, met inbegrip van de landen die niet gedekt zijn door de Europese regelgeving betreffende de bescherming van persoonsgegevens.
- Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende maximaal 20 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.
- Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming dat er extra bloed wordt afgenomen voor toekomstig onderzoek zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
- Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal (bloed) gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek in het kader van deze ziekte.
- Ik geef toestemming voor deelname aan dit onderzoek

***doorhalen wat niet van toepassing is.**

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: __ / __ / __