

INFORMATIEBRIEF EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR PATIËNTEN

Titel van het onderzoek: Een open-label, multicenter, fase I onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDS4501A al of niet in combinatie met rituximab bij patiënten met gerecidiveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL) en chronische lymfatische leukemie (CLL).

Officiële titel: An open-label, multicenter, phase I trial of the safety and pharmacokinetics of escalating doses of DCDS4501A in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia and DCDS4501A in combination with Rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Geachte meneer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoek zal in 3 Nederlandse ziekenhuizen (Academisch Medisch Centrum (AMC), Erasmus MC en Vrije Universiteit (VUmc)) in samenwerking met de firma Genentech Inc., onderdeel van de Roche-groep, worden uitgevoerd. Afhankelijk van de resultaten zullen 70 tot 110 patiënten deelnemen in totaal zes tot twaalf ziekenhuizen in de VS, Canada en Europa.

U wordt gevraagd voor dit onderzoek omdat u Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) heeft en de ziekte is teruggekomen of niet voldoende gereageerd heeft op eerdere behandeling(en). Er is voor uw ziekte geen standaardbehandeling meer voorhanden. U beslist 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. Bespreek 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 het experimentele geneesmiddel DCDS4501A onderzocht. DCDS4501A is een geneesmiddel dat is ontworpen om lymfoomgroei te remmen. Uit laboratorium experimenten en proefdierstudies is gebleken dat DCDS4501A de tumorgroei remt. DCDS4501A bevat een specifiek eiwit (een antistof) dat tumorcellen herkent en zorgt dat DCDS4501A zich aan deze cellen kan binden. Aan het specifieke eiwit is het krachtige geneesmiddel monomethyl-auristatine E [MMAE] gekoppeld dat de celgroei blokkeert door de celdeling te stoppen. Hierdoor wordt de tumorgroei geremd. Of dit bij patiënten werkt is nog niet bekend. Tot nu toe zijn in enkele patiënten anti-tumor reacties waargenomen.

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om de bijwerkingen te onderzoeken en de maximale dosis van DCDS4501A vast te stellen. Daarnaast wordt ook naar de effectiviteit van DCDS4501A gekeken.

Welke behandeling wordt onderzocht?

DCDS4501A is nog niet eerder in mensen onderzocht en is nog niet geregistreerd. Daarom wordt eerst gekeken welke dosis DCDS4501A per infuus veilig aan patiënten kan worden gegeven. Als onderzocht is welke dosis goed wordt verdragen, wordt het onderzoek uitgebreid waarbij patiënten worden behandeld met de vastgestelde veilige dosis DCDS4501A.

Hoe wordt dit onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek is in twee delen opgesplitst. U en uw arts hebben geen invloed op de dosis DCDS4501A waarmee u behandeld gaat worden en ook niet of u aan deel I of deel II deelneemt.

Deel I:

Aangezien DCDS4501A nog nooit eerder in mensen is onderzocht, wordt in dit deel van het onderzoek eerst gekeken wat de beste dosis DCDS4501A is en hoe het wordt verdragen. Bij de eerste patiënten wordt gestart met de laagste dosis DCDS4501A. Als blijkt dat dit goed wordt verdragen, krijgt de volgende groep een wat hogere dosis DCDS4501A. Afhankelijk van hoe de kuren worden verdragen, zal maximaal 6 keer de dosis DCDS4501A worden opgehoogd steeds bij een nieuw groep patiënten. In totaal zullen 30 tot 50 patiënten aan dit gedeelte van het onderzoek deelnemen..

Deel II:

Alle patiënten die deelnemen aan dit deel van het onderzoek worden behandeld volgens de dosering DCDS4501A die in het eerste deel het meest optimaal blijkt te zijn. Aan dit deel zullen 40 tot 60 patiënten deelnemen.

Behandeling

Als u besluit om aan het onderzoek deel te nemen, zult u een aantal routineonderzoeken ondergaan om erachter te komen of u geschikt bent om aan dit onderzoek deel te nemen. Wij willen uw ziekte zo volledig mogelijk in kaart brengen. Daarnaast moeten voor het onderzoek ook een aantal extra testen worden gedaan. Welk aanvullend onderzoek zullen plaatsvinden is aangegeven in bijlage B van dit document.

DCDS4501A wordt poliklinisch 1x per 3 weken op dag 1 van elke kuur gegeven. Het infuus inclusief extra bloedafname en de controles zullen op die dag maximaal 6 uur in beslag nemen. In principe gaat u door met de behandeling totdat er progressie van uw ziekte optreedt, of wanneer de bijwerkingen te heftig zijn.

Tijdens het onderzoek wordt u intensief gecontroleerd, waardoor u vaker dan gebruikelijk ter controle op de polikliniek zult komen. Er wordt dan ook bloed geprikt om uw bloedwaarden te controleren. Indien nodig kan uw arts besluiten u vaker voor controle te laten komen.

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 1 jaar en in dit jaar komt u 1, 2, 4, 6, 9 en 12 maand(en) na de laatste behandeling voor controle op de polikliniek.

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

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

Aangezien DCDS4501A nog slechts in weinig patiënten is onderzocht, willen wij u goed onder controle houden. Daarom wordt u gevraagd niet alleen voor de start van elke kuur op controle te komen, maar ook

op een aantal verschillende tijdstippen tussen de kuren door. Tijdens de eerste kuren moet u iets vaker komen. Deze bezoeken zullen meer tijd vergen dan de reguliere policontroles.

Na het eerste infuus met DCD5401A moet u 5 keer extra op de poli komen. Na infuus 2, 3 en 4 komt u 2 keer extra op de poli. Vanaf infuus 5 komt u 1 keer extra op de poli. Tijdens alle poli controle wordt ook de bloedwaarden gecontroleerd. In bijlage B vind u een overzicht van alle polibezoeken en alle onderzoeken. 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 en na elke 3 kuren tijdens de behandeling wordt er een CT scan gemaakt om te kijken hoe uw ziekte op DCDS4501A reageert. Gedurende de follow up fase wordt bij elk bezoek ook een CT scan gemaakt. Bij CLL patiënten worden bij een reguliere behandeling over het algemeen geen CT scans gemaakt, namelijk voor start, eenmalig tijdens en aan het eind van de behandeling. 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.

Aanvullende afname van bloedmonsters:

Op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling worden extra bloedmonsters afgenomen om de hoeveelheid DCDS4501A in het bloed te bepalen. Ook wordt naar de werking van DCDS4501A gekeken. Daarom wordt op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek extra bloed voor het onderzoek afgenomen. Voor start van het onderzoek wordt 8 ml bloed extra afgenomen. Tijdens kuur 1 wordt 79 ml extra bloed afgenomen, 45 ml bloed extra bij kuur 2, 37.5 ml extra bloed bij kuur 3 en 4 en vanaf kuur 5 en alle daarop volgende kuren 30 ml. Bij alle follow up bezoeken wordt 11 ml extra bloed afgenomen. . Voor het onderzoek wordt u vaker geprikt in vergelijking met de reguliere zorg. Tijdens de eerste kuur wordt u 5 keer extra geprikt, tijdens kuur 2, 3 en 4 wordt u 2 keer extra geprikt. Vanaf kuur 5 en eind van de behandeling wordt 1 keer extra geprikt voor het onderzoek.

Op de dag dat DCDS4501A wordt toegediend, worden op verschillende tijdstippen één extra buisje bloed (3 ml) afgenomen. Bij de eerste kuur wordt er vóór de toediening en 30 minuten en 4 uur na toediening een extra bloedmonster afgenomen. Bij de overige kuren wordt er alleen voor toediening en 30 minuten na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een bloedmonster afgenomen. U wordt gevraagd in het ziekenhuis te wachten totdat dit laatste monster is genomen. Voor deze bloedafname wordt u niet extra geprikt, maar worden de extra bloedmonsters uit het reeds ingebrachte infuus afgenomen.

Bij CLL patiënt wordt bij start van het onderzoek nog 2 extra buisjes bloed van 4 ml afgenomen.

Hepatitis B en C onderzoek: Voor aanvang van het onderzoek zal door middel van bloedonderzoek worden nagegaan of u geïnfecteerd bent met Hepatitis B of C. 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 en voorafgaand aan elke nieuwe kuur wordt een zwangerschapstest uitgevoerd.

Beenmerg: Aan het begin van het onderzoek willen wij een beenmergaspiraatspreek verricht om erachter te komen of ook het beenmerg lymfoom bevat. Heeft recent beenmergonderzoek plaatsgevonden (niet langer dan 3 maanden geleden) en is er nog materiaal beschikbaar, dan hoeft het beenmergaspiraatspreek niet te worden herhaald. Zo nodig wordt beenmergonderzoek aan het eind van de behandeling herhaald om het effect van de behandeling vast te stellen. De beenmergaspiraten zijn extra voor het onderzoek. Bij reguliere behandeling wordt niet standaard een beenaspiraatspreek gedaan. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u wel of niet mee wil doen aan dit deel van het onderzoek. Uw beslissing heeft verder geen invloed op uw deelname aan het onderzoek.

Lymfeklier- of beenmergbiopsie voorafgaand aan de behandeling:

Als er bij u een lymfeklier- of beenmergbiopsie is afgenomen voor het vaststellen van het recidief (terugkeren) van uw ziekte, willen wij een deel van het materiaal gebruiken om te bepalen of DCDS4501A in staat is om aan uw lymfoomcellen te binden. Wanneer er geen materiaal beschikbaar is, zal er voor start van de behandeling een lymfeklier – of beenmergbiopsie worden gedaan.

Aanvullend onderzoek op het lymfeklierbiopsie bij progressie van het lymfoom:

Op het moment dat uw ziekte tijdens de onderzoeksbehandeling progressief is en uw arts besluit om een lymfeklierbiopsie af te nemen zullen we u verzoeken een deel van het materiaal voor aanvullend onderzoek te mogen gebruiken. Het lymfeklierweefsel kan namelijk belangrijke aanwijzingen bevatten die de onderzoekers kunnen helpen om meer inzicht te krijgen in de ziekte en waarom patiënten wel of niet op behandeling met DCDS4501A reageren. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u wel of niet toestemming geeft om een gedeelte van het lymfeklierweefsel voor dit onderzoek te gebruiken.

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 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 DCDS4501A is te vinden in bijlage C.

Wat zijn de mogelijke voordelen en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Er zijn nog weinig gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van DCDS4501A. Daarom weten wij niet of aan dit onderzoek voordelen voor u verbonden zijn. Ook bestaat er een kans dat er bijwerkingen

optreden bij deze behandeling. Het is mogelijk dat uw ziekte gunstig reageert en dat u daardoor minder symptomen heeft. Dit kan echter niet worden gegarandeerd en het is ook mogelijk dat u geen baat heeft 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 (Genentech) 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 gegevens worden behandeld volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens en de privacy-regelgeving. Alle medische gegevens die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden voorzien van een codenummer. Uw persoonsgegevens zullen dus 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.

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.

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek; algemeen

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. Aangezien 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, 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.

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.

Word ik betaald voor deelname aan dit onderzoek of zijn er kosten aan 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, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen. Tevens kan de sponsor Genentech het onderzoek stopzetten, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling. Na de behandeling blijft u voor het onderzoek nog 1 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). Als u hiervoor geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

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

DCDS4501A - Genentech, Inc.
Protocol no: DCS4968g -A2

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 onderzoeksgeneesmiddel DCDS4501A

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. DJ Richel, hoofd Afdeling Oncologie. Hij is bereikbaar onder telefoonnummer 020-5665955 (secretariaat oncologie).

Klachten

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

Bijlage B: Overzicht met onderzoeken en polibezoeken

Stroomschema van het onderzoek: Tijdens de behandeling en follow up periode

Alle X zijn extra voor het onderzoek.

	Screening	Behandeling											Einde van de behandel- -ling	Follow up (2, 4, 6, 9, 12 maanden)
	Kuur Dag(en)	Kuur 1						Kuur 2–4			Kuur 5+			
		1	2	4 of 5	8	11 of 12	15	1	8	15	1	15		
Polibezook	X	X	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	X	<u>X</u>		X	X	<u>X</u>	X	<u>X</u>
Afnemen toestemmingsverklaring	<u>X</u>													
Reguliere bloedafname	X	X						X			X			X
Extra bloedafname voor het onderzoek	<u>X</u>		<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>		<u>X</u>	<u>X</u>		<u>X</u>	<u>X</u>	<u>(X)</u>
Hartfilmpje (ECG)	X	<u>X</u>						<u>X</u>	<u>X</u>				<u>X</u>	
CT scan	X									<u>X</u>		<u>X</u>	X	<u>X</u>
Beenmerg optioneel	X												<u>X</u>	
Toediening van DCDS4501A		<u>X</u>						<u>X</u>			<u>X</u>			
Hepatitis B en C	<u>X</u>													
Zwangerschapstest (indien van toepassing)	X						<u>X</u>			<u>X</u>		<u>X</u>		

Bijlage C: Bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel DCDS4501A

DCDS4501A kan tijdens of direct na toediening bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen worden infusie-gerelateerde reacties genoemd. Deze reacties kunnen bestaan uit symptomen als koorts, koude rillingen, huiduitslag, misselijkheid, braken, hoofdpijn, verkoudheidsachtige symptomen, ademhalingsmoeilijkheden of kortademigheid. Als u deze symptomen krijgt, zal uw arts de toediening vertragen, onderbreken of zelfs stoppen. Het kan ook zijn dat u medicijnen krijgt om deze symptomen te behandelen.

De kans bestaat dat u last krijgt van een zogenaamd tumorlysis syndroom als behandeling met DCDS4501A zorgt voor een snelle vernietiging van een groot aantal tumorcellen in uw lichaam. Tumorlysis syndroom kan variëren van licht (zoals veranderingen in bloedtesten) tot ernstig (zoals nierschade). Ernstig tumorlysis syndroom moet onmiddellijk worden behandeld en kan resulteren in blijvende invaliditeit of – in uitzonderlijke gevallen - dood.

DCDS4501A is nog slechts bij weinig mensen getest. De bijwerkingen van DCDS4501A bij mensen zijn daarom onbekend. In proefdierstudies veroorzaakte DCDS4501A een afname van het aantal van verschillende typen bloedcellen. Hogere doseringen veroorzaakten een grotere afname van deze bloedcellen. Het aantal bloedcellen herstelde zich weer nadat het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel was gestopt. Tijdens dit onderzoek zult u nauwkeurig worden gecontroleerd op veranderingen in het aantal bloedcellen en de mogelijke gevolgen hiervan.

Tot nu toe zijn bij 3 patiënten bijwerkingen gezien waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was. Bij één patiënt een voorbijgaande reactie (koortspiek en koude rilling) tijdens het toedienen van DCDS4501A. Bij een andere patiënt is opgenomen met een longontsteking ontstaan tijdens een verminderde weerstand (lage witte bloedcellen). De patiënt is weer snel hersteld. Daarnaast is er één patiënt zenuwpijn geconstateerd.

De kans bestaat dat u een allergische reactie op DCDS4501A krijgt. Allergische reacties kunnen variëren van licht (zoals huiduitslag) tot ernstig (zoals ademhalingsproblemen of shock). Een ernstige allergische reactie moet onmiddellijk worden behandeld en kan – zij het zelden - resulteren in blijvende invaliditeit of dood.

Wanneer u DCDS4501A gebruikt, is er een kleine kans dat uw afweersysteem hiertegen antilichamen ontwikkelt. Als u deze antilichamen ontwikkelt, kan dit het vermogen van uw lichaam verminderen om op vergelijkbare geneesmiddelen te reageren.

Bij een onlangs goedgekeurd geneesmiddel met dezelfde werkzame stof als het middel dat in dit onderzoek wordt getest, werden bijwerkingen als tintelingen, pijn, een verdoofd gevoel, gevoel van speldenprikken en zwakte in armen en benen, gezien. Deze symptomen kunnen daarom ook optreden na behandeling met DCDS4501A.

Risico's rondom zwangerschap en borstvoeding. Bij proefdieronderzoeken werden een aantal bijwerkingen rondom de vruchtbaarheid en voortplanting waargenomen. Het is niet bekend of deze ook bij mensen zullen optreden en of de vruchtbaarheid wordt aangetast. Omdat de geneesmiddelen in dit

onderzoek schadelijk kunnen zijn voor een ongeboren baby mag u niet zwanger worden of een kind verwekken terwijl u meedoet aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven terwijl ze aan dit onderzoek meedoen.

Als u een vrouw in vruchtbare leeftijd bent, zal een zwangerschapstest worden gedaan voordat u aan dit onderzoek kunt deel gaan nemen. U kunt niet aan dit onderzoek deelnemen als u zwanger bent. Vertel het direct aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent geworden tijdens het onderzoek of tijdens de 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Als u een man bent en u vermoedt dat uw partner zwanger is geworden terwijl u aan het onderzoek meedoet of binnen 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, vertel dit dan direct aan uw arts. Uw arts zal de zwangerschap van uw partner nauwkeurig volgen via rapporten afkomstig van haar arts.

Ongeacht of u een man of een vrouw bent moeten u en uw partner tijdens dit onderzoek gebruik maken van voorbehoedsmiddelen. Vrouwen moeten een voorbehoedsmiddel blijven gebruiken gedurende 1 jaar nadat ze met het onderzoeksgeneesmiddel zijn gestopt. Mannen moeten een voorbehoedsmiddel blijven gebruiken gedurende 3 maanden nadat ze met het onderzoeksgeneesmiddel zijn gestopt. Vraag uw arts om advies over de voorbehoedsmiddelen die u moet gebruiken.

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: Zurich Insurance

Adres: Muzenstraat 31, 2511 VW, Den Haag, Nederland

Telefoonnummer: 070-4184184

Het maximale bedrag waarvoor de verzekeringspolis is afgesloten is 450,000 per proefpersoon en 5,000,000 voor het gehele onderzoek. 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 **voor patiënt met CLL**

Een open-label, multicenter, fase-I-onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDS4501A al of niet in combinatie met rituximab bij patiënten met gerecidiveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL) en chronische lymfatische leukemie (CLL).

- 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 om van het lymfeklierbiopt dat bij het vaststellen van het recidief en bij eventuele progressie van mijn ziekte wordt afgenomen een deel van het materiaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het afnemen van extra bloed zoals beschreven staat in de informatiebrief.
- Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor het afnemen van extra Beenmergaspiraats zoals beschreven staat in de informatiebrief.
- Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal (bloed, beenmerg, lymfeklierweefsel) 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.

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

Bijlage E: Toestemmingsformulier

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: __ / __ / __

Als de patiënt niet kan lezen of ondertekenen, moet een andere getuige dan de onderzoeker en sponsor tijdens de gehele bespreking met betrekking tot de geïnformeerde toestemming aanwezig zijn. De getuige moet persoonlijk de toestemmingsverklaring tekenen en dateren nadat het formulier en eventuele andere schriftelijke informatie aan de patiënt zijn voorgelezen en uitgelegd en de patiënt mondeling heeft ingestemd met deelname aan het onderzoek.

Bijlage E: Toestemmingsformulier

TOESTEMMINGSFORMULIER **voor patiënt met CLL**

Een open-label, multicenter, fase-I-onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDS4501A al of niet in combinatie met rituximab bij patiënten met gerecidiveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL) en chronische lymfatische leukemie (CLL).

- 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 om van het lymfeklierbiopt dat bij het vaststellen van het recidief en bij eventuele progressie van mijn ziekte wordt afgenomen een deel van het materiaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het afnemen van extra bloed zoals beschreven staat in de informatiebrief.
- Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor het afnemen van extra Beenmergaspiraata zoals beschreven staat in de informatiebrief.
- Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal (bloed, beenmerg, lymfeklierweefsel) 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.

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

Bijlage E: Toestemmingsformulier

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: __ / __ / __

Als de patiënt niet kan lezen of ondertekenen, moet een andere getuige dan de onderzoeker en sponsor tijdens de gehele bespreking met betrekking tot de geïnformeerde toestemming aanwezig zijn. De getuige moet persoonlijk de toestemmingsverklaring tekenen en dateren nadat het formulier en eventuele andere schriftelijke informatie aan de patiënt zijn voorgelezen en uitgelegd en de patiënt mondeling heeft ingestemd met deelname aan het onderzoek.