

INFORMATIEBRIEF EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR PATIËNTEN

Titel van het onderzoek: Een open-label, multicenter, fase II onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDT2980S of DCDS4501A in combinatie met Rituximab bij patiënten met gerecidiveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL).

Officiële titel: An open-label, multicenter, phase II trial of the safety and activity of DCDT2908S in combination with Rituximab or 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 4 Nederlandse ziekenhuizen (Academisch Medisch Centrum (AMC), Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Groningen en Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc)) worden uitgevoerd in samenwerking met de firma Genentech Inc., onderdeel van de Roche-groep. In totaal zullen 120 patiënten deelnemen in 40 ziekenhuizen in de Verenigde Staten, Canada en Europa..

U wordt gevraagd voor dit onderzoek, omdat u B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL) 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. Neemt u 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 worden twee nieuwe geneesmiddelen onderzocht: DCDS4501A en DCDT2980S. Beide behandelingen worden in combinatie met Rituximab gegeven. DCDS4501A en DCDT 2908S zijn geneesmiddelen welke ontworpen zijn om lymfoomgroei te remmen. Uit laboratorium experimenten en proefdierstudies is gebleken dat beide de lymfoomgroei remmen. Beide bevatten een specifiek eiwit (een antistof) dat lymfoomcellen herkent en zorgt dat het medicijn 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 lymfoomgroei geremd. Tot nu toe hebben in eerdere onderzoeken enkele lymfoompatiënten gunstig gereageerd op deze behandeling.

Beide geneesmiddelen, al of niet in combinatie met Rituximab, zijn in eerdere onderzoeken onderzocht wat betreft de dosis welke veilig aan patiënten kan worden toegediend. Op dit moment is er nog te weinig informatie om te concluderen in welke mate DCDT2908S en DCDS4501A effectief zijn bij patiënten met lymfoom. Verder is het nog onbekend of de combinatie van elk van deze geneesmiddelen met Rituximab meer effectief is tegen uw lymfoom dan Rituximab alleen. Dit zal nu worden uitgezocht in het huidige onderzoek.

Rituximab wordt sinds vele jaren wereldwijd gebruikt bij de behandeling van patiënten met lymfoom.

Patient information version 3.0 dated November 13, 2012–Netherlands

Academisch Medisch Centrum

Patiënteninformatiebrief versie 3.0 dd 28 februari 2013

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd.

Dit is een gerandomiseerd fase II onderzoek. Dat betekent dat geloot wordt met welke van de beide nieuwe geneesmiddelen u zult worden behandeld. U en uw arts hebben daar geen invloed op. De kans is 50% dat u of met DCDT2980S of met DCDS4501A zal worden behandeld.

Als u besluit om aan het onderzoek deel te nemen, zult u in eerste instantie een aantal routine onderzoeken ondergaan om er achter te komen of u geschikt bent om aan dit onderzoek deel te nemen. Daarnaast willen wij uw ziekte zo volledig mogelijk in kaart brengen. Daarom zullen voor het onderzoek ook een aantal extra testen worden gedaan. Welk aanvullend onderzoek zal plaats vinden is aangegeven in bijlage B van dit document.

Behandeling

Als u geschikt wordt bevonden om aan dit onderzoek deel te nemen zult u 1x per 3 weken poliklinisch per infuus worden behandeld. Tijdens de eerste 2 kuren zult u op de eerste dag Rituximab toegediend krijgen en op de 2^e dag hetzij DCDT2980S, hetzij DCDS4501A. Als u de combinatie met Rituximab goed verdraagt, kan uw arts besluiten om vanaf de 3^e kuur Rituximab en het onderzoeksmedicijn op dezelfde dag toe te dienen. De onderzoeksbehandeling duurt 1 jaar. Dit houdt in dat maximaal 17 kuren kan krijgen. Wanneer een kuur wordt uitgesteld vanwege bijvoorbeeld bijwerkingen, krijg u dus minder kuren.

De medicijnen worden per infuus toegediend. U dient er rekening mee te houden dat u per infuusdag, inclusief extra bloedafname en controles een groot deel van de dag in het ziekenhuis zult zijn.

Als er tijdens uw behandeling progressie van het lymfoom optreedt, kunt u van behandeling wijzigen en overstappen van DCDT2980S naar DCDS4501A of omgekeerd ook weer in combinatie met Rituximab. Deze beslissing zal door uw arts in overleg met u worden genomen. Dit is alleen van toepassing als er inderdaad progressie is van uw ziekte en er geen ernstige bijwerkingen zijn overgebleven van de voorafgaande behandeling. Ook bij deze crossover behandeling duurt de onderzoeksbehandeling 1 jaar en krijgt u minder kuren bij eventuele kuuruitstel(len). Voorafgaande aan het wijzigen van de behandeling zullen opnieuw een aantal onderzoeken zoals vermeld in bijlage B worden verricht.

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

Follow-up

Na de laatste kuur van de eerste behandeling of de crossover behandeling start de zogenaamde follow-up periode. Tijdens deze periode wordt gekeken naar het effect en de veiligheid van de behandeling op de langere termijn. Deze periode duurt 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 de onderzoeksbehandelingen 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 policonroles.

Na het eerste en tweede infuus moet u 3 keer extra op de poli komen. Na infuus 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.

Hartfilmpje (ECG)

Voorafgaand, tijdens kuur 1 dag 1; kuur 3 dag 1 en dag 8 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 maanden tijdens de behandeling wordt er een CT scan gemaakt om te kijken hoe uw ziekte op de onderzoeksmedicatie reageert. Gedurende de follow up fase wordt bij elk bezoek ook een CT scan gemaakt. Bij lymfoompatiënten worden bij een reguliere behandeling over het algemeen 3 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 of worden overgegaan op de crossoverbehandeling.

PET scan

Bij diffuus grootcellig B-cel lymfoom wordt voor start van de behandeling en na 6 maanden wordt naast de CT scan ook een PET scan gemaakt. Dit onderzoek gebeurt in combinatie met de CT scan, zodat u er niet extra voor hoeft te komen. Het onderzoek duurt wel langer. In totaal duurt het onderzoek ongeveer anderhalf uur. Deze PET-scan is extra voor het onderzoek. Over het algemeen wordt bij lymfoom patiënten alleen bij baseline een PET-CT scan gemaakt. Ook zal een extra PET-scan worden gemaakt om CR te bevestigen.

Zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Zwangere vrouwen mogen niet deelnemen aan het onderzoek. Voor start van het onderzoek en kuur 3, 6, 9 12 en 15 gedurende de behandeling wordt daarom bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest gedaan.

Stollingsonderzoek

Voorafgaand aan het onderzoek wordt uw bloedstolling gecontroleerd.

Kwaliteit van Leven

Tijdens kuur 1 tot en met 8 wordt u gevraagd om op dag 1 tot en met dag 8 een vragenlijst in te vullen om de kwaliteit van leven te onderzoeken. Dit kunt u thuis doen op een handcomputer, die u op dag 1 van het onderzoeksteam in bruikleen krijgt.

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.

Beenmerg

Aan het begin van het onderzoek wordt een beenmergbiopsie 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 beenmergbiopsie niet te worden herhaald. Zo nodig wordt beenmergonderzoek aan het eind van de behandeling herhaald om het effect van de behandeling vast te stellen. Deze beenmergen worden ook verricht tijdens uw reguliere zorg en zijn dus niet extra voor het onderzoek.

Patient information version 3.0 dated November 13, 2012–Netherlands

Academisch Medisch Centrum

Patiënteninformatiebrief versie 3.0 dd 28 februari 2013

Lymfeklier- of beenmergbiopt voorafgaand aan de behandeling

Als er bij u een lymfeklier- of beenmergbiopt 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 of DCDT2980S in staat is om aan uw lymfoomcellen te binden. Wanneer er geen materiaal beschikbaar is, zal er voor start van de behandeling een lymfeklier biopt worden gedaan.

Optionele onderzoeken:

Aanvullend lymfeklierbiopt voorafgaand aan de crossover behandeling

Als u aan de crossover behandeling gaat deelnemen zal opnieuw een lymfeklierbiopt worden afgenomen om te onderzoeken waarom u ongevoelig bent (geworden) voor het betreffende onderzoeksmedicijn.

Optioneel lymfeklierbiopt

Als u progressie van uw ziekte vertoont tijdens een van de behandelingen willen wij u vragen lymfeklierweefsel af te willen afstaan om te onderzoeken waarom u ongevoelig bent (geworden) voor het betreffende onderzoeksmedicijn. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u wel of niet toestemming geeft voor dit extra lymfeklierbiopt..

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, zoals verdere chemotherapie.

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, maar wel de meest voorkomende. 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.

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.

Patient information version 3.0 dated November 13, 2012–Netherlands

Zwangerschap en borstvoeding

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.

Aanvullende informatie over de bijwerkingen van de onderzoeksmedicijnen DCDS4501A en DCDT2980S kunt u 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 Rituximab in combinatie met DCDS4501A of DCDT2980S. Daarom weten wij niet of aan dit onderzoek voordelen voor u verbonden zijn. 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. Ook bestaat er dus 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 (lokale onderzoeksteam) 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

Patient information version 3.0 dated November 13, 2012–Netherlands

Academisch Medisch Centrum

Patiënteninformatiebrief versie 3.0 dd 28 februari 2013

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.

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 totaal duurt de onderzoeksbehandeling 1 jaar (17 kuren). 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 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).

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 onderzoeksgeneesmiddelen DCDT2980S, DCDS4501A en Rituximab

Bijlage D: Informatie over de verzekering

Bijlage E: Toestemmingsformulier (in tweevoud)

Bijlage A: Contactgegevens

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, Prof.dr. A. Hagenbeek, Dr. M.J. Kersten, Dr. C. Huisman, Dr. A.P. Kater, Dr. S.S. Zeerleder, Dr. M.D. Hazenberg, Dr. S. Tonino, 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 Hematologie.

Onafhankelijk arts

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

Klachten

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

Bijlage B: overzicht met onderzoeken en polibezoeken

	screening	Behandeling									Eind van de behandeling	Follow-Up (2,4,6, 9 en 12 maanden)
	Kuur Dag(en)	Kuur 1 en kuur 2				Kuur 3 en kuur 4			Kuur 5- einde behandeling			
		Dag 1	Dag 2	Dag 8	Dag 15	Dag 1	dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 15		
Toestemmingsverklaring	X											
Polibezoek	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hepatitis B en C	X											
Reguliere bloedafname	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Extra bloedafname voor het onderzoek	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toediening van Rituximab		X				X			X			
Toediening van DCDT2980S of DCDS4501A			X			X			X			
CT-scan		Elke 3 maanden									X	X
PET scan	X	Na 6 maanden en op indicatie om CR te bevestigen										
Vragenlijst		Kuur 1 tot en met kuur 8, dag 1 t/m- dag 8 (Thuis)										
Zwangerschapstest (bij vrouwen in vruchtbare leeftijd)		dag 1 van kuur 3, 6, 9, 12 en 15										
Beenmergbiopt		Op indicatie om CR te bevestigen										
Hartfilmpje (ECG)	X	Tijdens kuur 1 voor en na start van de kuur en voor start van kuur 3										

CROSSOVER BEHANDELING

	screening	Behandeling									Eind van de behandeling	Follow-Up (2,4,6, 9 en 12 maanden)
Kuur		Kuur 1 en kuur 2				Kuur 3 en kuur 4			Kuur 5- einde behandeling			
Dag		Dag 1	Dag 2	Dag 8	Dag 15	Dag 1	dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 15		
Polibezook	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Reguliere bloedafname	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Extra bloedafname voor het onderzoek	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toediening van Rituximab		X				X			X			
Toediening van DCDT2980S of DCDS4501A			X			X			X			
CT-scan		Elke 3 maanden									X	X
PET-scan		Op indicatie om CR te bevestigen										
Zwangerschapstest (bij vrouwen in vruchtbare leeftijd)		Dag 1 van kuur 3, 6, 9, 12 en 15										
Beenmergbiopt		Op indicatie om CR te bevestigen										
Lymfeklierbiopt	X											

Bijlage C: Bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen DCDT2980S en DCDS4501A

DCDT2980S en DCDS4501A kunnen 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 het medicijn zorgt voor een snelle vernietiging van een groot aantal lymfoomcellen 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.

DCDT2980S en DCDS4501A zijn nog slechts bij weinig patiënten getest. In proefdierstudies veroorzaakten beide medicijnen 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.

Bij de tientallen patiënten die tot op heden met één van beide medicijnen werden behandeld werden de volgende bijwerkingen, overigens niet bij alle patiënten, waargenomen: tijdelijk gebrek aan witte bloedcellen, een enkele keer in combinatie met een longontsteking, misselijkheid, diarree, verhoogd gehalte aan bloedsuiker, vermoeidheid, obstipatie, tintelingen, pijn of een verdoofd gevoel/gevoel van speldenprikken en zwakte in armen en benen, koorts, koude rillingen en kuchen. Deze bijwerkingen bleken voor het overgrote deel van tijdelijke aard te zijn. Er zijn geen patiënten overleden ten gevolge van de behandeling met DCDT2980S of DCDS4501A.

De kans bestaat dat u een allergische reactie op DCDT2980S of 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.

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.

Bijwerkingen van Rituximab

In de afgelopen meer dan 10 jaar werden vele duizenden lymfoompatiënten wereldwijd met de antistof Rituximab behandeld. De meeste bijwerkingen treden op tijdens het eerste infuus en zijn in het algemeen matig van aard. De meest voorkomende symptomen kunnen zijn: koorts, rillingen, misselijkheid, duizeligheid, overgeven, hoofdpijn, transpireren, jeuk, huiduitslag, lopende neus, niezen, hoesten, vermoeidheid, gewrichtspijn, spierpijn. In een enkel geval kan er sprake zijn van een dalende bloeddruk of problemen met de ademhaling. Het infuus wordt dan – tijdelijk – stopgezet en u wordt met medicijnen behandeld om de klachten terug te dringen. Deze ernstige complicaties treden echter zelden op. Vanaf het tweede infuus hebben de meeste patiënten weinig klachten meer.

Ook kan Rituximab leiden tot een (tijdelijke) afname van het aantal witte bloedcellen, waardoor u wat gevoeliger bent voor infecties, vooral in het keel-neus-oor gebied. Mocht zo'n infectie zich voordoen, dan zult u daarvoor poliklinisch met antibiotica worden behandeld. Evenals de beide nieuwe medicijnen, kan Rituximab het zogenaamde tumorlysis syndroom veroorzaken..

De nieuwe medicijnen in combinatie met Rituximab

Tot op heden zijn nog maar weinig patiënten met de combinatie behandeld. Het lijkt erop dat de bovengenoemde bijwerkingen van DCDS4501A/DCDT2980S niet door Rituximab worden versterkt. De huidige studie zal daarover uiteraard meer informatie verschaffen.

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

Titel van het onderzoek: Een open- label, multicenter, fase II onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDT2980S of DCDS4501A in combinatie met Rituximab bij patiënten met gerediveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL).

- 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 voor het afnemen van een lymfeklierbiopt zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
-
- 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

TOESTEMMINGSFOMULIER

Titel van het onderzoek: Een open- label, multicenter, fase II onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDT2980S of DCDS4501A in combinatie met Rituximab bij patiënten met gerediveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL).

- 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 voor het afnemen van een lymfeklierbiopt zoals beschreven staat in de informatiebrief bij optioneel onderzoek.
- 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.