

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Transplant BRaVE NHL: een fase I-II onderzoek, waarbij Brentuximab Vedotin in combinatie met tweedelijns chemotherapie (R-DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met een CD30 positief diffuus grootcellig B-cel lymfoom die niet op de eerstelijns chemotherapie hebben gereageerd, of die een eerste recidief hebben ontwikkeld en die fit genoeg zijn om hoge dosis chemotherapie te ondergaan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.

Transplant BRaVE NHL: Phase II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous stem cell transplantation

Inleiding

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Het onderzoek wordt financieel ondersteund door de firma Takeda, die ook de onderzoeksmedicatie beschikbaar stelt.

Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek omdat u een diffuus grootcellig B-cel lymfoom (in het vervolg van de informatiebrief kortweg lymfoom genoemd) heeft en de ziekte is teruggekomen na een eerste behandeling of onvoldoende heeft gereageerd op de eerste behandeling. Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland, België, Frankrijk en Spanje worden uitgevoerd. In totaal zullen 45 patiënten deelnemen aan dit onderzoek.

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

1. Wat is het doel van het onderzoek?

De standaardbehandeling bij patiënten met een teruggekeerd lymfoom is een behandeling met chemotherapie (rituximab-DHAP kuren: Dexamethason, Hoge dosis Ara-C, cisPlatin). Dit wordt gevolgd door hoge dosis chemotherapie (BEAM kuur) en een autologe stamceltransplantatie. Bij deze laatste stap worden eigen stamcellen terug gegeven, die na de chemotherapie zijn afgenomen. Het doel van deze intensieve behandeling is om in tweede instantie alsnog een kans op genezing te bieden.

Bij de standaardbehandeling krijgen alleen patiënten, bij wie het lymfoom met 3 kuren rituximab-DHAP voldoende terug gedrongen is, een autologe stamceltransplantatie. Als het effect onvoldoende is, heeft stamceltransplantatie weinig zin. Het doel van dit onderzoek is nu om met

rituximab-DHAP in combinatie met een nieuw geneesmiddel brentuximab vedotin bij meer patiënten het lymfoom voldoende terug te dringen. Hierdoor kunnen meer patiënten in aanmerking komen voor de hoge dosis behandeling en autologe stamceltransplantatie en wordt de kans op genezing vergroot.

2. Welk geneesmiddel wordt onderzocht?

In dit onderzoek wordt onderzocht hoe effectief het nieuwe geneesmiddel brentuximab vedotin is, dat gecombineerd met rituximab-DHAP wordt gegeven. Het medicijn bevat een antistof dat lymfoom cellen herkent waarop een specifiek eiwit aanwezig is (het CD30 eiwit). Aan deze antistof zit een anti-kankermedicijn (cytostaticum) gekoppeld. Dit hele complex hecht zich aan de lymfoom cel, waarna het anti-kanker medicijn de lymfoom cel kan doden. Dit is een voorbeeld van een hele gerichte behandeling, waarbij voornamelijk de kwaadaardige cellen worden uitgeschakeld. Bij eerdere onderzoeken is gebleken dat brentuximab vedotin werkzaam is bij patiënten met lymfomen die het CD30 eiwit hebben. Inmiddels is het geneesmiddel geregistreerd voor behandeling van patiënten met een ander type lymfoom (Hodgkin lymfoom), als het teruggekeerd is of niet gereageerd heeft op een eerste behandeling.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Voordat de behandeling kan starten zal er onderzoek gedaan worden om uw ziekte optimaal in beeld te brengen. De meeste van deze onderzoeken vinden bij alle patiënten met lymfoom plaats, maar een aantal extra onderzoeken zijn specifiek voor dit onderzoek. Welke onderzoeken extra zijn ten opzichte van de standaardbehandeling kunt u teruglezen in paragraaf 5.

Alle patiënten die aan dit onderzoek deelnemen krijgen dezelfde behandeling. Alleen is het onderzoek in twee delen opgesplitst. Brentuximab vedotin in combinatie met DHAP chemotherapie is eerder onderzocht bij patiënten met Hodgkin lymfoom. Daardoor weten we wat de optimale dosis is van deze geneesmiddelen. Brentuximab vedotin is echter nooit eerder onderzocht in combinatie met *rituximab*-DHAP chemotherapie. Daarom wordt in het eerste deel van het onderzoek onderzocht hoe goed deze geneesmiddelen worden verdragen als ze gecombineerd met rituximab worden gegeven. Patiënten die deelnemen aan het eerste deel van het onderzoek worden extra goed gecontroleerd door middel van extra bloed onderzoek. Mocht er onverhoopt bij teveel patiënten bijwerkingen optreden, dan kan de dosis tot 3 maal toe worden verlaagd. Het dosisniveau dat goed verdragen wordt, wordt vervolgens in het tweede deel van het onderzoek gebruikt.

In totaal zullen maximaal 24 patiënten deelnemen aan het eerste deel van het onderzoek en 37 andere patiënten aan het tweede deel.

Behandeling

Alle patiënten die deelnemen aan het onderzoek krijgen 2 kuren met brentuximab vedotin in combinatie met rituximab-DHAP. Als de ziekte voldoende reageert op de eerste 2 kuren wordt een derde kuur gegeven. Als op 3 kuren voldoende effect is behaald zal daarna de BEAM kuur gegeven worden, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.

De brentuximab vedotin en de rituximab worden op dag 1 van de DHAP kuur per infuus toegediend. De DHAP chemotherapie wordt gegeven op de dagen 1, 2, 3 en 4. Op dag 1, 2 en 3 per infuus en op dag 4 per infuus of als tablet, afhankelijk van de routine in uw ziekenhuis. Op de dag 5 van de kuur krijgt u eenmalig een onderhuidse injectie toegediend met een groeifactor. Deze groeifactor

zorgt ervoor dat de aanmaak van witte bloedcellen zich na de kuur sneller herstelt, zodat u op tijd met de volgende kuur kunt beginnen. Na de autologe stamceltransplantatie wordt de groeifactor ook toegediend. De kuren brentuximab vedotin rituximab-DHAP worden om de 3 weken gegeven. Voor de behandeling met brentuximab vedotin in combinatie met rituximab-DHAP zult u telkens gedurende 4 of 5 dagen worden opgenomen, afhankelijk van de routine in uw ziekenhuis. Na de tweede kuur zal door middel van een CT scan worden onderzocht of uw ziekte gunstig reageert. Als u een goede respons heeft op de behandeling zal de procedure worden gestart om stamcellen van u te oogsten als voorbereiding op de hoge doses chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Dit kan eventueel ook pas na de derde kuur plaatsvinden. Als het lymfoom onvoldoende mocht reageren na de tweede kuur of ondanks de behandeling doorgroeit, wordt de behandeling gestaakt en zal uw arts met u overleggen over andere behandelingsmogelijkheden.

Over de standaard chemotherapie met rituximab-DHAP, het oogsten van de stamcellen en de hoge dosis chemotherapie (BEAM kuur) gevolgd door de autologe stamceltransplantatie wordt u apart voorgelicht. Dit behoort namelijk tot de standaard behandeling voor uw ziekte.

De behandeling is in een schema weergegeven in **bijlage 3** van deze informatiebrief.

Follow-up

Na de onderzoeksbehandeling start de zogenaamde follow-up periode. Tijdens deze periode wordt gekeken naar het effect en de veiligheid van de behandeling op de langere termijn. U zult tot 5 jaar nadat u met de behandeling bent gestart worden gevolgd. Het eerste jaar komt u elke 3 maanden voor controle op de polikliniek. Het tweede jaar komt u iedere 4 maanden ter controle en in het derde jaar elk half jaar. De laatste twee jaar komt u elk jaar. Dit is niet vaker dan wat gebruikelijk is voor patiënten die voor lymfoom behandeld worden.

Aanvullend laboratorium onderzoek

Voor start van de behandeling willen we graag 3 extra buisjes bloed afnemen voor onderzoek. Dit zal tijdens een reguliere bloedafname gebeuren. U wordt hiervoor dus niet extra geprikt.

Het doel van dit extra onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de werking van het nieuwe geneesmiddel op uw ziekte. Wanneer wij beter begrijpen hoe dit middel werkt en bij wie, kan in de toekomst de behandeling van patiënten met lymfoom wellicht verbeterd worden.

Daarnaast willen we een deel van het lymfeklierweefsel biopt dat bij diagnose en het vaststellen van de terugkeer van de ziekte is afgenomen, gebruiken voor aanvullend onderzoek.

U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u instemt met het afnemen van extra bloed en het gebruik van lymfeklierweefsel voor aanvullend onderzoek.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het 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.

Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen of aan een ander onderzoek deelneemt. Dit is bedoeld om u te beschermen tegen mogelijk letsel, mochten de geneesmiddelen die u ergens anders zou krijgen niet goed samengaan met uw behandeling in het kader van dit onderzoek.

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

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht. Aangezien brentuximab vedotin in combinatie met rituximab-DHAP chemotherapie nooit eerder als behandeling is gegeven, 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:

Extra bloedafname:

- Als u hiervoor toestemming geeft, wordt voor start van de behandeling 3 extra buisjes bloed afgenomen voor onderzoek. Dit zal tijdens een reguliere bloedafname gebeuren. U wordt hiervoor dus niet extra geprikt.
- Patiënten die aan het eerste deel van het onderzoek meedoen, worden extra gecontroleerd. Zij komen daarvoor tijdens de eerste 2 kuren 2 maal per week naar het ziekenhuis voor een extra bloedafname.

Hartfilmpje: voor start van het onderzoek zal bij u een hartfilmpje (ECG) worden gemaakt

PET scan: voor start van de behandeling, na 3 kuren brentuximab vedotin in combinatie met rituximab-DHAP en na de autologe stamceltransplantatie wordt naast de CT scan ook een PET scan gemaakt. De PET-scan die na de derde kuur wordt gemaakt is extra voor dit onderzoek. De andere 2 PET scans worden ook gemaakt als u de standaardbehandeling zou ondergaan. De PET scan gebeurt in combinatie met de CT scan, zodat u er niet extra voor hoeft te komen. Het onderzoek duurt wel langer. In totaal duurt een gecombineerde PET-CT scan ongeveer anderhalf uur.

CT scan: Gedurende de eerste 2 jaar na einde van de behandeling wordt de CT scan ieder jaar herhaald. Deze 2 CT scans zijn extra voor dit onderzoek.

Bij de CT-scan en de PET scan maken we gebruik van röntgenstraling en radioactieve stoffen. De totale *extra* stralingsbelasting in dit onderzoek vergeleken met de belasting bij een standaard behandeling is 19 mSv. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ongeveer 2,5 mSv per jaar.

Vragenlijst zenuwschade (neurotoxiciteit):

Tijdens de behandeling met brentuximab vedotin kan prikkeling van zenuwen optreden (zie bijwerkingen in bijlage5 van deze informatiebrief). Om dit goed in de gaten te houden zult u voor start van elke kuur, evenals voor en na de stamceltransplantatie een vragenlijst krijgen, waarop u kunt aangeven of bepaalde veranderingen in gevoel, kracht en functies zijn opgetreden.

Zwangerschapstest: Voor aanmelding voor het onderzoek wordt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest gedaan. Zwangere vrouwen mogen niet deelnemen aan het onderzoek. Bij start van de eerste kuur wordt de zwangerschapstest herhaald.

Lymfeklierbiopt: Wanneer voor start van de behandeling geen lymfeklierbiopt is gedaan om de terugkeer van de ziekte vast te stellen, zal dit alsnog moeten gebeuren. We moeten er immers zeker van zijn dat dezelfde ziekte is teruggekeerd en dat het CD30 eiwit aanwezig is op het

lymfoom. Bij patiënten bij wie de ziekte onvoldoende heeft gereageerd op de eerstelijnsbehandeling of is gegroeid, is een nieuw lymfklierbiopt niet nodig.

Een overzicht van alle onderzoeken vindt u in bijlage 3 van deze informatiebrief

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal met u eventuele andere behandelingsmogelijkheden bespreken, zoals tweedelijns chemotherapie zonder brentuximab vedotin.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Aan dit onderzoek zijn risico's en ongemakken verbonden.

Een uitgebreid overzicht van de bijwerkingen vindt u in de bijlage 5.

Niet alle bekende bijwerkingen die op dit moment bekend zijn staan hier vermeld, maar wel de meest voorkomende. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid bij elke patiënt zullen optreden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt vragen wij u dit altijd aan uw arts te melden. Ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van het onderzoek is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelend 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. Mochten er (zeer) ernstige bijwerkingen optreden dan kan uw arts besluiten verdere behandeling met brentuximab vedotin te staken. De kans daarop wordt overigens minimaal geacht gezien de resultaten van eerder onderzoek met de combinatie van brentuximab vedotin en DHAP chemotherapie.

Schade voor het (ongeboren) kind

Brentuximab vedotin kan mogelijk schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Van rituximab is bekend dat het de placenta passeert en dat het in de moedermelk terecht kan komen. Daardoor kan het invloed hebben op de ongeboren baby.

Bent u een vrouw en bent u zwanger, of geeft u borstvoeding? Dan mag u niet aan dit onderzoek meedoen. Als u in de vruchtbare leeftijd bent en zwanger kunt worden, moet u door middel van goede anticonceptie maatregelen voorkomen dat u tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na de laatste toediening zwanger wordt. Daarnaast mag u gedurende deze periode geen borstvoeding geven.

Mannen moeten voorkomen dat zij tijdens dit onderzoek en tot 12 maanden na de laatste toediening een kind verwekken. Mannen die met brentuximab vedotin worden behandeld, krijgen het advies om vóór de start van de behandeling spermamonsters te laten invriezen en opslaan.

Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedsmiddelen bespreken. Als u of uw partner in de onderzoeksperiode toch zwanger wordt, moet u meteen contact opnemen met uw arts.

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

Brentuximab vedotin is eerder onderzocht in combinatie met DHAP. Echter nog niet eerder is brentuximab vedotin in combinatie met *rituximab*-DHAP chemotherapie als behandeling gegeven. Er bestaat een kans dat er onverwachte bijwerkingen optreden bij deze behandeling. Het is mogelijk dat uw ziekte beter reageert op deze behandeling dan op behandeling met rituximab-DHAP

chemotherapie alleen. Dit kan echter niet worden gegarandeerd en het is ook mogelijk dat u geen baat heeft bij deze behandeling. Uw deelname kan bijdragen tot meer medische kennis over de behandeling van lymfomen. Dit kan bijdragen aan een betere behandeling voor toekomstige patiënten.

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

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

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling en uw verzorging.

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

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

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Het onderzoek is voor u afgelopen als u de onderzoeksbehandeling gehad heeft en als de daar op volgende controlevisites afgelopen zijn. In het kader van dit onderzoek zult u tot 5 jaar na het starten van de behandeling onder controle blijven.

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

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

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. In bijlage 4 vindt u de verzekerde bedragen, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

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

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de manier waarop u op de behandeling reageert, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreekt uw arts dat direct met u. 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.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

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

Uw gegevens

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

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

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

Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard.

Uw lichaamsmateriaal

Het weefselbiopt, waarop de diagnose van het teruggekeerde lymfoom gesteld is, zal ook door een onafhankelijk panel van gespecialiseerde artsen (pathologen) worden onderzocht. Dit wordt centrale review genoemd. Hiervoor wordt het verzonden naar de HOVON pathologie voorziening in het VUMC te Amsterdam.

Voor het aanvullende bloed en lymfklier/weefselonderzoek dat bij dit onderzoek hoort (zoals beschreven bij punt 3), wordt uw lichaamsmateriaal verstuurd naar de HOVON pathologie voorziening in het VUMC te Amsterdam.

Wij willen uw gegevens en overgebleven lichaamsmateriaal graag bewaren. Misschien kunnen we daar later extra onderzoek mee doen. Het gaat dan om onderzoek met als doel meer te leren over de ziekte die u heeft, om de diagnose en behandeling te kunnen verbeteren. Uw lichaamsmateriaal wordt 15 jaar bewaard. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. U kunt deze toestemming altijd weer intrekken. Uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

Meestal levert later uitgevoerd onderzoek met uw opgeslagen lichaamsmateriaal geen resultaten op die voor u van belang zijn. Het is in uitzonderlijke gevallen toch mogelijk dat er tijdens een onderzoek, waarbij uw medische gegevens en/of uw lichaamsmateriaal zijn gebruikt, bij toeval iets wordt ontdekt dat ook voor uw gezondheid of de gezondheid van familieleden van direct belang zou kunnen zijn. U moet dan denken aan bevindingen over een ziekte of een ernstig risico daarop waarvoor een behandeling beschikbaar is. Uw behandelend arts en/of uw huisarts zullen afwegen of het echt nodig is om u van zo'n bevinding op de hoogte te stellen en beslissen of de bevinding wel of niet aan u gemeld zal worden door uw behandelend arts/huisarts. Criteria die daarbij een rol spelen zijn de ernst van de mogelijke gevolgen voor uw gezondheid en die van uw naaste familie en de behandel mogelijkheden.

Als er, in een uitzonderlijke situatie, een toevallsbevinding aan u wordt gemeld, kan dit wel consequenties hebben voor verzekeringen en medische keuringen en dient u dit mogelijk wel te melden. U kunt voor eventuele vragen hierover terecht bij uw behandelend arts

14. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

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

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

Aan deelname aan dit onderzoek zijn voor u geen extra kosten verbonden. Dat wil zeggen dat er geen extra kosten voor u of uw zorgverzekeraar zijn bovenop de kosten van de reguliere behandeling die u zou krijgen als u niet meedoet aan het onderzoek. Alleen de onderdelen van de behandeling in dit onderzoek die hetzelfde zijn als een reguliere behandeling worden bij uw zorgverzekering gedeclareerd, zoals dat anders ook zou gebeuren. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten.

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

Dit onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Erasmus MC. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene brochure.

17. Wilt u verder nog iets weten?

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

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

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijke arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u een klacht indienen. In bijlage 1 vindt u alle contactgegevens en kunt u vinden waar u een klacht kunt indienen.

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

Ondertekening toestemmingsverklaring

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

U kunt altijd nog beslissen om met deelname te stoppen.

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

***Bijlagen:**

1. Contactgegevens
2. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
3. Behandelschema en overzicht van onderzoeken
4. Informatie over de verzekering
5. Informatie over bijwerkingen
6. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens**Meer informatie**

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de onderzoeker:

Dr. M. Nijland

Telefoonnummer: 050-3614582

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen

Prof.dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog Telefoonnummer: 050-3612821

Dienstdoende hematoloog buiten kantooruren

Ervaart u buiten kantooruren ernstige klachten als mogelijk gevolg van de behandeling, neemt u dan contact op met de dienstdoende hematoloog. Deze is te bereiken via:

050-3616161; Pieper 77046

Klachten

Een klacht kunt u indienen bij

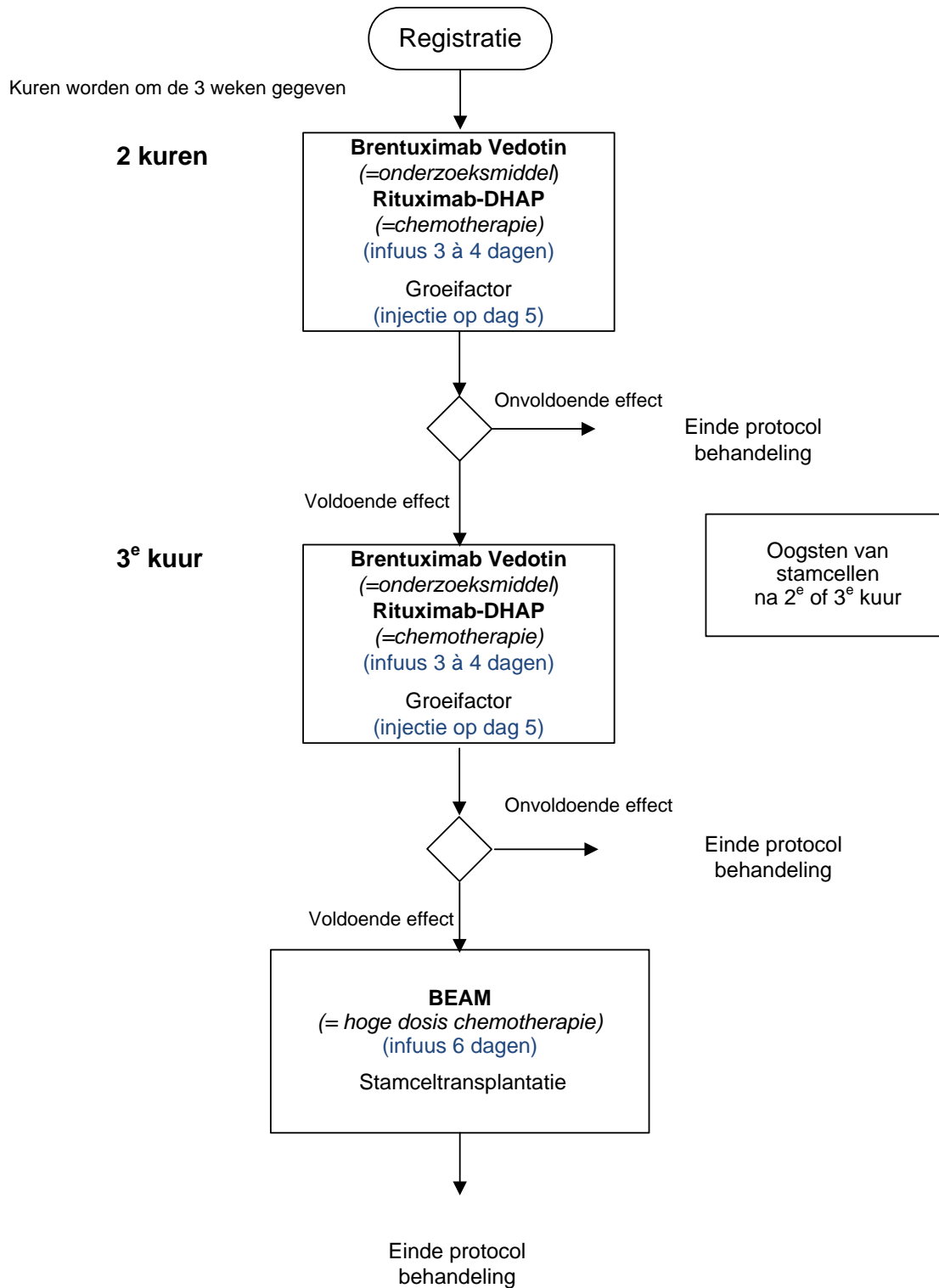
De Klachtencommissie van het UMCG. Telefoonnummer: 050-3613300

Stichting HOVON

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

Behandelschema

Patienten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom, dat teruggekeerd is na eerdere behandeling of niet gereageerd heeft op eerdere behandeling



Overzicht van onderzoeken

	Voor start onderzoek	Dag 1 van kuur 1, 2 en 3	Tijdens deel 1 van het onderzoek: 2 x per week tijdens kuur 1 en 2	Na kuur 2 tussen dag 14-22	Voor transplantatie	7 weken na transplantatie	Bij voortijdig verlaten onderzoek	Tijdens follow up	Bij progressieve ziekte
Poli controle	X	X			X	X	X	X	X
Afnemen toestemmingsverklaring	X								
Bloedonderzoek	X	X	X		X	X	X	X	X
Beenmergonderzoek	X			X ¹		X ¹	X ¹		
Lymfklieronderzoek	X ²								X
CT- scan				X			X	X³	
Gecombineerde PET-CT scan	X				X	X			
Longfoto	X								
Hartfilmpje	X								
Routine urine onderzoek	X								
Zwangerschapstest	X	X ⁴							
Vragenlijst neurotoxiciteit		X			X	X			
Bloedafname voor laboratorium onderzoek ⁵	X								

x : vindt ook plaats bij standaard behandeling

X : Speciaal voor dit onderzoek

1: Het beenmergonderzoek wordt alleen herhaald als er voor start van de behandeling lymfoom in is aangetroffen

2: Het lymfklier onderzoek hoeft alleen gedaan te worden als het na terugkeer van het lymfoom en binnen 3 maanden voor start onderzoek niet gedaan is.

3: De CT scan wordt gedurende de eerste 2 jaar na einde van de behandeling ieder jaar herhaald.

4 Een negatieve zwangerschapstest (indien van toepassing) is een voorwaarde voor deelname aan het onderzoek en wordt op dag 1 van de eerste kuur herhaald.

5: Bloed voor laboratoriumonderzoek wordt tijdens een reguliere bloedafname afgenomen. U hoeft dus niet extra geprikt te worden

Informatie over de verzekering

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

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

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

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Directie voor Nederland

Adres: Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM

Telefoonnummer: 010 - 40.36.100

E-mail: info@hdi-gerling.nl

Onderzoek: HOVON 136 NHL

Contactpersoon: hr. M. Wijnsma, kantoor Amsterdam 020 - 56.50.654

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

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico zich ernstiger voordoet dan was voorzien of als het risico heel onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen, als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.

Bijwerkingen

A. Brentuximab vedotin

Op basis van honderden patiënten die wereldwijd werden behandeld met brentuximab vedotin kunnen de volgende mogelijke bijwerkingen worden vermeld.

Tijdens het infuus ervaart de patiënt meestal geen bijwerkingen. Een enkele keer is er sprake van koude rillingen, misselijkheid, huiduitslag, galbulten, jeuk, gezwollen gezicht, kuchen, kortademigheid, een griepig gevoel of koorts. Zo nodig zullen medicijnen worden toegediend om deze bijverschijnselen terug te dringen. Sporadisch kan een levensbedreigende overgevoeligheidsreactie optreden, welke onmiddellijk met klaarstaande medicijnen zal worden bestreden.

In de weken/maanden na de behandeling zijn de belangrijkste bijwerkingen die kunnen optreden prikkeling van zenuwen, zich uitend in een tintelend/doof gevoel, verlaagde pijngevoeligheid, anders “voelen” in vingertoppen of armen en/of voetzolen of benen. Ook kan brentuximab vedotin tijdelijk spierzwakte en loopstoornissen veroorzaken. Meestal openbaren deze bijwerkingen zich in lichte mate en zodra dit optreedt, zal uw behandelend arts de dosis van brentuximab vedotin verlagen en/of de volgende kuur uitstellen. In de meeste gevallen worden deze klachten dan weer minder. Verder dient u rekening te houden met een mogelijk verhoogde kans op infecties, doordat tijdelijk het aantal witte bloedcellen in het bloed verlaagd kan zijn. Mocht dit optreden, dan zal uw arts de oorzaak van de infectie proberen vast te stellen en – zo nodig – antibiotica voorschrijven.

Overige bijwerkingen die kunnen optreden zijn vermoeidheid, misselijkheid, diarree, overgeven, maagpijn, koorts, verlaagd aantal bloedplaatjes met een verhoogde kans op spontane bloedingen (zo nodig ontvangt u een transfusie met bloedplaatjes), verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, eventueel wordt een bloedtransfusie toegediend) met klachten van snellere vermoeidheid, verhoogd bloedsuikergehalte met klachten van dorst, honger en vaker urineren, verhoogd calciumgehalte in het bloed met klachten van dorst, honger en vaker urineren, hoesten, luchtweginfecties, rugpijn, keelpijn, kortademigheid, hoofdpijn, verstopping, huidafwijkingen, vochtophoping, zwelling en opgeblazen gevoel, lage bloeddruk, spijsverteringsstoornissen, spierpijn, gewrichtspijn, problemen met slapen, duizeligheid, verlies van eetlust, brandend maagzuur, uitdroging, spierzwakte, droge huid, abnormale hartritme, gewichtsverlies of gewichtstoename en nachtzweeten. Al deze bijwerkingen, die zich meestal slechts in lichte mate presenteren en niet bij elke patiënt voorkomen, zijn bij verreweg de meeste patiënten van voorbijgaande aard.

In zeldzame gevallen:

Kan er een zeer pijnlijke huiduitslag over grote delen van de huid voordoen, soms met blaren en aantasting van de slijmvliezen (mond, gezwollen tong, neus, keel). Dit wordt het Stevens-Johnson syndroom genoemd. Mocht dit optreden dan dient u onmiddellijk contact met uw arts op te nemen voor behandeling van deze complicatie.

Binnen een paar dagen na de kuur kan zich – eveneens in zeer zeldzame gevallen – het zogenaamde “tumor lysis syndroom” voordoen ten gevolge van een massale afbraak van lymfoom cellen. Symptomen hiervan kunnen zijn: misselijkheid en braken, oedeem, kortademigheid, hart ritme stoornissen en acuut nierfalen. Voor dit syndroom ligt een passend behandelraaiboek klaar en uw arts zal direct tot behandeling overgaan.

De afgelopen jaren zijn ernstige infecties van de hersenen, veroorzaakt door een virus, waargenomen (Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie – PML), waarvan de samenhang met brentuximab vedotin behandeling niet geheel duidelijk is. Neem meteen contact op met uw arts bij klachten van verwardheid, gewichtsverlies, problemen met lopen, spreekproblemen, krachtsverlies of gezichtsverlies.

Acute ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gepaard gaande met ernstige buikpijn, misselijkheid en overgeven is gemeld en vraagt onmiddellijke aandacht van uw dokter.

Sommige patiënten kregen longproblemen, waarbij u moet denken aan kortademigheid en droge hoest.

Neemt u in alle gevallen contact op met uw arts als er ernstige complicaties optreden. U vindt de contactgegevens in bijlage 1.

Op basis van bovenstaande bevindingen is overigens geconcludeerd dat brentuximab vedotin bij verreweg de meeste patiënten veilig kan worden toegepast.

Tenslotte moet worden vermeld dat bovenstaande bijwerkingen zijn gerapporteerd bij patiënten die al vele voorbehandelingen voor het lymfoom hadden ondergaan, terwijl in deze studie brentuximab vedotin als tweedelijns behandeling wordt toegediend, waarbij de patiënt nog maar 1 eerdere behandeling heeft ondergaan. Het zou dus kunnen zijn dat de bijwerkingen in deze studie minder uitgesproken zijn dan hierboven gerapporteerd. Maar dat moet onder andere uit dit onderzoek blijken.

B. Brentuximab vedotin in combinatie met DHAP

De combinatie van brentuximab vedotin met DHAP chemotherapie is eerder onderzocht in een studie bij een beperkt aantal patiënten met een Hodgkin lymfoom. Aangezien de DHAP kuur mogelijk ook enige schade aan de zenuwen kan veroorzaken, zal nauwkeurig worden vervolgd of de combinatie met brentuximab vedotin dit verergert. Bij de patiënten met een Hodgkin lymfoom is dit overigens niet waargenomen. Mocht dat zo zijn, dan zullen de doseringen van de betrokken medicijnen worden aangepast. Ook geldt dat DHAP een tijdelijk gebrek aan witte bloedcellen en bloedplaatjes kan veroorzaken. Dit zou versterkt kunnen worden door toevoeging van brentuximab vedotin. Met het toedienen van een groeifactor na elke kuur bleek in het onderzoek bij Hodgkin lymfoom patiënten een langdurig tekort aan witte bloedcellen voorkomen te kunnen worden. Toch zal – indien nodig handelend worden opgetreden (antibiotica bij koorts door gebrek aan witte bloedcellen, eventueel bloedplaatjestransfusie bij tijdelijk gebrek aan bloedplaatjes).

Het is niet uit te sluiten dat zich onverwachte bijwerkingen voordoen bij behandeling met brentuximab vedotin in combinatie met rituximab-DHAP. In dat geval zal uw arts naar bevinden handelen.

C Rituximab in combinatie met DHAP

De DHAP kuur veroorzaakt bij de meeste patiënten een tijdelijk gebrek aan rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een tekort aan rode bloedcellen kan bloedarmoede geven. Hierdoor is het soms nodig om een bloedtransfusie te geven. Door een tekort aan witte bloedcellen daalt de

weerstand en kunt U vatbaarder worden voor infecties. Een gebrek aan bloedplaatjes kan een verhoogde bloedingsneiging geven. Tijdens de controles zal hier goed op worden gelet.

De volgende bijwerkingen komen minder vaak voor (1%-10%):

- enige zenuw schade, zich uitend in een doof gevoel en tintelingen aan de handen en voeten
- schade aan het gehoor, zich uitend in oorsuizen en/of gehoorverlies
- nierfunctie verlies

Rituximab geeft bij veel patiënten tijdens de eerste keer dat het wordt toegediend een overgevoeligheidsreactie gepaard gaande met koorts en koude rillingen. Dit treedt meestal niet meer op bij de volgende toedieningen.

De combinatie van rituximab met DHAP veroorzaakt geen andere bijwerkingen dan die hier genoemd zijn bij rituximab en bij de DHAP kuur.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Transplant BRaVE NHL: een fase II onderzoek, waarbij Brentuximab Vedotin in combinatie met tweedelijns chemotherapie (R-DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met een CD30 positief diffuus grootcellig B-cel lymfoom die niet op de eerstelijns chemotherapie hebben gereageerd, of die een eerste recidief hebben ontwikkeld en die fit genoeg zijn om hoge dosis chemotherapie te ondergaan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.

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

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

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

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

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de informatiebrief.

Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. De onderzoeker heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.

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

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

Ik geef toestemming voor centrale beoordeling van het lymfklier/weefsel biopt.

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

Wilt u de volgende vragen beantwoorden (* Doorhalen wat niet van toepassing is):

- Ik geef **wel/geen*** toestemming voor het afnemen van bloed voor aanvullend onderzoek zoals dat in de informatiebrief beschreven staat
- Ik geef **wel/geen*** toestemming om van het lymfeklierweefsel biopt een deel van het materiaal te gebruiken voor aanvullend onderzoek zoals dat in de informatiebrief beschreven staat.
- Ik geef **wel/geen*** toestemming voor opslag van overgebleven lichaamsmateriaal voor maximaal 15 jaar na afloop van de studie voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan

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 (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __
