

INFORMATIEBLAD VOOR DE PATIËNT

Titel: Een open label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar inotuzumab ozogamicine vergeleken met een door de onderzoeker gekozen middel bij patiënten met recidiverende of refractaire CD22-positieve acute lymfatische leukemie (ALL)

Protocolnummer: B1931022

Beste mijnheer/mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het bovengenoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Op de eerste plaats dient u te weten dat deelname aan een onderzoek volkomen vrijwillig is. U wordt gevraagd om deel te nemen omdat u acute lymfatische leukemie hebt en die is ofwel:

Terugkerend: dit betekent dat u een reactie vertoonde op de meest recente behandeling, maar dat de leukemie weer terugkwam, ofwel;

Refractair: dit betekent dat u helemaal geen reactie vertoonde of dat de ziekte erger werd terwijl u de meest recente behandeling kreeg.

U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. De onderzoeksarts zal het onderzoek aan u uitleggen. Lees dit informatieblad rustig door. Bespreek het met uw onderzoeksarts, uw partner, vrienden of familie. Lees ook de Algemene Brochure. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in.

Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeksarts. Ook is er een onafhankelijke arts, die veel weet van het onderzoek maar er niet rechtstreeks bij betrokken is. De contactgegevens van de onderzoeksarts en de onafhankelijke arts vindt u in Bijlage 7: Lokale informatie.

1. Wat is het doel van dit onderzoek?

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te leren of inotuzumab ozogamicine een effectievere behandeling is bij patiënten met terugkerende of refractaire acute lymfatische leukemie (ALL) in vergelijking met sommige chemotherapieën. Geen van de in deze studie gebruikte chemotherapieën zijn goedgekeurd voor de behandeling van ALL, ook al worden deze door sommige artsen gebruikt. Dit onderzoek kijkt ook naar de bijwerkingen van een behandeling met inotuzumab ozogamicine en hoe inotuzumab ozogamicine over het lichaam wordt verdeeld.

2. Welk geneesmiddel wordt onderzocht?

Inotuzumab ozogamicine is ontwikkeld om de tumorcel binnen te dringen waar het de dood van de tumorcel veroorzaakt. Inotuzumab ozogamicine is een experimenteel geneesmiddel. Een experimenteel geneesmiddel is een middel dat momenteel niet voor verkoop is goedgekeurd. Omdat dit een experimenteel geneesmiddel is, wordt het alleen tijdens dit onderzoek aan u beschikbaar gesteld en niet nadat het onderzoek is afgerond.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Als u wilt deelnemen, vragen wij u om dit toestemmingsdocument te ondertekenen voordat wij aan het onderzoek gerelateerde activiteiten uitvoeren.

Screeningperiode

Het onderzoek begint met een screeningbezoek. Het doel van het screeningbezoek is om na te gaan of u aan alle vereisten voor deelname aan dit onderzoek voldoet (de belangrijkste vereisten voor deelname staan vermeld in Bijlage 2). De procedures voor het screeningbezoek zullen binnen 28 dagen vóór randomisatie (het toewijzen aan één van de behandelgroepen) worden uitgevoerd.

Het kan zijn dat u voorafgaand aan het ondertekenen van dit toestemmingsformulier al een aantal van de vermelde tests voor het screeningbezoek hebt ondergaan, als onderdeel van uw ALL-

behandeling. Indien dit binnen een aanvaardbare periode is geweest, kunnen wij u vragen om de testresultaten met ons te delen zodat u de tests niet hoeft te herhalen. Als u ze wilt herhalen, zullen wij dat doen.

Het is mogelijk dat u na beoordeling van deze tests niet in staat zult zijn om aan dit onderzoek deel te nemen. Als u niet in aanmerking komt en niet met het onderzoek kunt doorgaan, zal de onderzoeksarts uitleggen waarom, en andere behandelopties bespreken.

Behandelingsperiode van het onderzoek:

Als uit de screeningstests blijkt dat u in aanmerking komt om aan dit onderzoek deel te nemen, en u vrijwillig met deelname akkoord gaat, wordt u aan groep A of groep B van het onderzoek toegewezen. Dit gebeurt willekeurig (zoals bij het opgooien van een muntje). U krijgt òf inotuzumab ozogamicine (groep A), òf 1 van 3 vastgestelde behandelingen met chemotherapie (groep B) die de onderzoeksarts zal kiezen. **U hebt een kans van 50% (1 op 2) om in groep A te komen en 50% (1 op 2) om in groep B te komen.** De onderzoeksarts moet beslissen *vóór u in het onderzoek aan een onderzoeksgroep toegewezen wordt*, welke van de 3 vastgestelde behandelingen volgens hem/haar het beste voor u is, wanneer u aan groep B wordt toegewezen. Deze behandelingen zijn ofwel FLAG, cytarabine + mitoxantron, of HIDAC. Bespreek dit alstublieft met de onderzoeksarts om zeker te zijn dat tenminste één van de Groep B behandelingen voor u geschikt is (uw eerdere behandeling en uw huidige medische toestand in acht nemende).

Voordat u beslist om deel te nemen aan deze studie, dient u eraan te denken dat u waarschijnlijk in het studiecentrum moet worden opgenomen om deze behandeling te krijgen, in het geval u aan de chemotherapiegroep wordt toegewezen.

Als u aan groep A wordt toegewezen, wordt het onderzoeksgeneesmiddel, inotuzumab ozogamicine, per infuus in uw arm toegediend. Het infuus duurt ongeveer 1 uur en vindt plaats op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus. U kunt maximaal 6 cycli met inotuzumab ozogamicine krijgen. Gebaseerd op uw reactie op de behandeling, kan cyclus 1 tussen 21 en 28 dagen duren. De volgende cycli duren 28 dagen. De dosis die u krijgt, hangt af van uw gewicht. Uw dosis blijft hetzelfde gedurende het onderzoek, tenzij de onderzoeksarts beslist om de dosis te verlagen vanwege een bijwerking of omdat u in remissie bent.

Als u aan groep B bent toegewezen, de groep waarin de onderzoeksarts de chemotherapie kiest, krijgt u ofwel cytarabine in hoge dosis (HIDAC), fludarabine, cytarabine en G-CSF (FLAG) ofwel cytarabine met mitoxantron. Het doseringsschema voor elk van deze behandelingen is:

- HIDAC: Beginnend op dag 1, wordt elke 12 uur gedurende 1-3 uur, een cytarabine-infuus gegeven tot maximaal 12 doses. De onderzoeksarts kan beslissen om nóg een cyclus te geven als dit wordt verdragen.
- FLAG: Op dag 1 wordt gedurende 4 uur een cytarabine-infuus gegeven. De onderzoeksarts kan beslissen om de eerste dosis van cytarabine over te slaan. Op dag 2-6 wordt gedurende 30 minuten fludarabine gegeven. Daarna wordt ongeveer 4 uur later cytarabine gegeven over een periode van 4 uur. G-CSF wordt volgens de standaardbehandeling van de instelling gegeven. Dit kan maximaal 4 cycli worden herhaald. Elke cyclus van deze behandeling duurt 4 weken.
- Cytarabine en mitoxantron: Mitoxantron wordt gedurende 20 minuten intraveneus toegediend op dag 1, 2 en 3. Cytarabine wordt door middel van een continu infuus gedurende 7 dagen gegeven. U moet gedurende deze tijd in het ziekenhuis verblijven. Dit kan maximaal 4 cycli worden herhaald. Elke cyclus van deze behandeling duurt 15-20 dagen.

Afhankelijk van de onderzoeksbehandeling die u krijgt en de reactie erop, kan u minstens 1 en maximaal 6 cycli krijgen. Een cyclus heeft een verschillende duur afhankelijk van de behandeling die u krijgt (van 15 tot 28 dagen). De onderzoeksarts kan u eerder met de onderzoeksbehandeling laten stoppen als het niet langer in uw belang is om met de behandeling verder te gaan, of als de sponsor van het onderzoek het onderzoek stopzet. Het is ook mogelijk dat u de behandeling niet langer wilt ontvangen. U hoeft uw toestemming niet in te trekken als u de behandeling wilt stopzetten, want als u hiermee akkoord gaat, willen we uw ziektestatus blijven volgen om belangrijke onderzoeksinformatie te verzamelen.

Ongeveer 28 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel vindt een bezoek plaats als einde van de behandeling (zogenaamde "Eind van de behandeling").

Het kan zijn dat u niet alle dosissen van het onderzoeksgeneesmiddel ontvangt zoals gepland (doordat u (een) bijwerking(en) vertoonde, er geen baat bij had, u gewoon besluit niet verder te gaan met de behandeling, of u start met de behandeling voor een transplantatie). Zelfs dan wordt u gevraagd terug te komen voor het bezoek aan het einde van de behandeling en voor alle follow-up evaluaties die van toepassing zijn. Als u geen aanvullende informatie voor deze studie wilt geven, of u wilt slechts een beetje informatie geven, kunt u ons dit laten weten door op dat moment een optioneel addendum te tekenen.

Opvolging (follow-up)

Na het bezoek aan het einde van de behandeling, zal u verder gaan met de opvolgingsperiode voor lange termijn. Er zijn 2 delen in deze periode. U wordt gevraagd om naar de polikliniek terug te komen om de duur van de reactie op de behandeling, die u hebt ontvangen, te controleren en voor standaard bloedonderzoek. Deze opvolgingsperiode kan maximaal 2 jaar duren vanaf de dag waarop u aan groep A of groep B was toegewezen. Het kan zijn dat u met de onderzoeksbehandeling stopt (wat betekent dat u niet het totale aantal cycli heeft gekregen, zoals gepland voor de toegewezen behandeling) of dat u de studiebehandeling heeft afgerond maar dat uw ziekte gedurende het eerste jaar niet is verergerd. In deze gevallen wordt u gevraagd om ongeveer elke 12 weken naar de polikliniek te komen. Gedurende het tweede jaar wordt u gevraagd om ongeveer elke 24 weken naar de polikliniek te komen.

Als uw leukemie erger wordt of als u met een andere anti-kankerbehandeling bent begonnen, vindt de opvolging elke 12 weken telefonisch of via e-mail plaats, in plaats van tijdens polikliniekbezoeken. Dit zal maximaal 5 jaar duren, of maximaal 2 jaar vanaf de toewijzing van de laatste patiënt aan een onderzoeksgroep, afhankelijk van welk van beide het eerst plaatsvindt. Voor het verzamelen van deze informatie zal uw onderzoeksarts/team contact met u opnemen, maar daarnaast kunnen uw onderzoeksarts of andere studiemedewerkers ook contact opnemen met uw nieuwe behandelende arts.

De onderzoeksarts zal ook informatie verschaffen over mogelijk optredende levertoxiciteit en profylactische behandelingen en medicatie die u na de studie kreeg voor deze aandoening. De onderzoeksarts zal deze informatie verschaffen (tot maximaal 2 jaar nadat u in de studie werd ingeschreven (dag van randomisatie)).

De onderzoeksprocedures tijdens de bezoeken worden in detail beschreven in Bijlage 3: 'Onderzoeksprocedures'.

Er nemen wereldwijd ongeveer 300 proefpersonen aan dit onderzoek deel, verspreid over 190 centra. Naar verwachting zullen er in Nederland 4 patiënten in 2 centra bij het onderzoek betrokken zijn.

Farmacogenetische tests

Voor farmacogenetische tests van de reactie op het geneesmiddel wordt bloed afgenomen (beschreven in Bijlage 3). Het lichaamsmateriaal kan worden gebruikt om uw genen (ook wel DNA genoemd), eiwitten en metaboliëten (tussen- of finale producten) te bestuderen om de reactie van de patiënt op de geneesmiddelen in dit onderzoek beter te begrijpen (zoals veiligheidsresultaten of patronen van geneesmiddelconcentraties). Dit wordt "farmacogenetisch" onderzoek genoemd. De resultaten van toekomstig onderzoek kunnen aanleiding geven tot de noodzaak om het farmacogenetische lichaamsmateriaal te testen; het lichaamsmateriaal en de gegevens die daaruit worden gegenereerd, worden door de sponsor gedurende 20 jaar bewaard. Lichaamsmateriaal en gegevens die daaruit worden voortgebracht, kunnen met andere onderzoekers worden gedeeld, op voorwaarde dat vertrouwelijkheid wordt gehandhaafd en dat ze uitsluitend voor onderzoek naar de in dit document beschreven onderwerpen worden gebruikt. De onderzoeksresultaten zullen niet aan u of uw arts worden gegeven.

Als u besluit om niet aan de farmacogenetische tests (voor reactie op het geneesmiddel) deel te nemen, kunt u niet aan het hoofdonderzoek deelnemen. Gedurende uw deelname aan dit onderzoek kunt u uw deelname aan de farmacogenetische tests te allen tijde stopzetten. In dat geval kunt u niet verder aan het hoofdonderzoek deelnemen.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek is het belangrijk dat u zich aan het volgende houdt:

- Kom naar alle afgesproken bezoeken.
- Gebruik de onderzoeksmedicatie zoals aangegeven door uw arts.
- Bespreek met uw arts de overige medicatie die u gebruikt of van plan bent te gebruiken, inclusief kruidenmiddelen, vitaminen en/of voedingssupplementen. Bespreek tijdens het onderzoek ook alle eventuele wijzigingen hierin. Uw arts kan u dan vertellen welke middelen u veilig kunt gebruiken.
- Meld alle veranderingen in uw gezondheid of bijwerkingen gedurende het onderzoek aan uw arts, ook wanneer u denkt dat deze geen verband houden met het onderzoeksmiddel.
- Voorkom een zwangerschap door effectieve voorbehoedmiddelen te gebruiken. Uw arts kan u uitleggen welke maatregelen als effectief worden gezien binnen het kader van dit onderzoek.
- Neem niet gelijktijdig deel aan andere geneesmiddelonderzoeken.
- Onderga tijdens de behandelperiode van het onderzoek geen andere chemotherapie, operaties, bestraling of kankerimmunotherapie (anders dan wat de onderzoeksarts volgens het onderzoek toestaat).

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

Alle informatie die in dit informatieblad wordt beschreven, betreft procedures en behandelingen die specifiek plaatsvinden in het kader van dit onderzoek. Daarnaast kunnen er extra procedures of behandelingen worden uitgevoerd als onderdeel van de normale zorg. Uw arts vertelt u welke procedures en behandelingen u kunt verwachten.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

U hoeft niet aan dit onderzoek deel te nemen om een behandeling te krijgen voor uw leukemie. In plaats van aan dit onderzoek deel te nemen, kunt u kiezen om te worden behandeld met andere kankergeneesmiddelen of deel te nemen aan ander klinisch onderzoek. De onderzoeksarts zal andere kankerbehandelingen en de risico's en voordelen met u bespreken.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Een aantal van de meest voorkomende bijwerkingen van inotuzumab ozogamicine zijn: afname in het aantal bloedplaatjes (wat het risico op blauwe plekken of bloeden kan verhogen), afname in het aantal witte bloedcellen (met of zonder koorts), wat het risico op infectie, misselijkheid, vermoeidheid en gevoel van zwakte kan verhogen. U kunt meer over alle bijwerkingen lezen in Bijlage 4: 'Risico's en bijwerkingen'. In deze bijlage wordt ook informatie gegeven over minder vaak voorkomende bijwerkingen en mogelijke bijwerkingen ten gevolge van de procedures binnen het onderzoek.

Naast de genoemde bijwerkingen kunnen er ook bijwerkingen van inotuzumab ozogamicine zijn die nu nog niet bekend zijn. Bespreek daarom alle veranderingen in uw gezondheid tijdens het onderzoek met uw onderzoeksarts.

Risico's verbonden aan zwangerschap / Gebruik van voorbehoedmiddelen

Het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op sperma, zwangerschap of op een kind dat borstvoeding krijgt, is niet bekend. In dieronderzoek met inotuzumab ozogamicine waren er bijwerkingen die wezen op toxiciteit voor de voortplantingsorganen. Een aantal van deze bijwerkingen ging gepaard met veranderingen in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen. In één onderzoek waren vrouwelijke ratten die dagelijks inotuzumab ozogamicine kregen niet in staat om zwanger te blijven, of verloren alle of een deel van hun foetussen. Als u en uw partner in de vruchtbare leeftijd zijn (lichamelijk in staat bent om kinderen te krijgen) en als u seksueel actief bent, dient u een voorbehoedmiddel te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen nadat u met inotuzumab ozogamicine bent gestopt,. Bovendien worden alle patiënten die aan groep B zijn toegewezen, aan chemotherapeutische middelen blootgesteld waarvan bekend is dat ze schade aan en afwijkingen van de foetus veroorzaken. De onderzoeksarts zal u over de vereisten voor de voorbehoedmiddelen vertellen. De onderzoeksarts zal de voorbehoedmiddelen die geschikt zijn voor dit onderzoek met u bespreken. Deze zijn onder meer:

- Bestaand gebruik van orale (bijv. de pil), geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie.

- Op juiste wijze geplaatst spiraaltje, of spiraaltje met hormoonafgifte.
- Mannelijk condoom of vrouwelijk condoom dat wordt gebruikt MET een zaaddodend middel (bijv. schuim, gel, film, crème, zetpil).
- Mannelijke sterilisatie (bevestigd).
- Bilateraal afbinden van de eileiders of het verwijderen van beide eileiders.

Als u op dit moment zwanger bent, kunt u niet aan dit onderzoek deelnemen. Als u van plan bent om zwanger te worden of een kind te verwekken, kunt u niet aan dit onderzoek deelnemen. Als u tijdens het onderzoek zwanger wordt, wordt u om veiligheidsredenen uit het onderzoek verwijderd.

Opvolging tijdens zwangerschap

Als u, of uw partner, zwanger wordt tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen nadat u met het onderzoeksgeneesmiddel bent gestopt, wordt u gevraagd dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts te vertellen. Vertel de arts die tijdens de zwangerschap voor u/uw partner zal zorgen ook dat u aan dit onderzoek deelnam. De onderzoeksarts zal vragen of u/uw partner of uw arts tijdens de zwangerschap bereid is om updates te geven over het verloop van de zwangerschap en de afloop. Als u/uw partner akkoord gaat, wordt deze informatie aan de sponsor van het onderzoek verstrekt voor opvolging voor de veiligheid.

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

De kans bestaat dat u baat hebt bij de onderzoeksbehandeling. Dit kunnen we echter niet garanderen. Hopelijk kan de informatie die we verzamelen in de toekomst de behandeling van andere mensen met acute lymfatische leukemie verbeteren.

9. Wat gebeurt er als het onderzoek beëindigd wordt of als u niet meer wilt deelnemen?

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 gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen. Ook tijdens het onderzoek, zonder dat hieraan specifieke voor u nadelige gevolgen verbonden zijn. Als u besluit om niet langer deel te nemen, vragen we u om uw beslissing met uw arts te bespreken. Voor uw eigen veiligheid zal de onderzoeksarts u vragen om nog één keer naar het ziekenhuis te komen. U bent hiertoe echter niet verplicht. Tijdens dit bezoek worden de procedures uitgevoerd zoals aangegeven in Bijlage 3: Onderzoeksprocedures. Daarnaast zal uw onderzoeksarts met u bespreken welke andere behandeling op dat moment het beste voor u is. Als u er voor kiest om met de studiebehandeling te stoppen, zal u een formulier ontvangen dat toestemming vraagt om door te gaan in de opvolgperiode voor lange termijn zoals is beschreven in sectie 3.

Het kan gebeuren dat uw onderzoeksarts in uw belang besluit om u uit het onderzoek terug te trekken, zonder dat hiervoor uw voorafgaande toestemming wordt gevraagd. Dit kan gebeuren als u ziek wordt of een bijwerking krijgt, als u zich niet kunt houden aan de onderzoeksprocedures, of als u een vrouw bent en zwanger wordt. Verder kunnen bevoegde instanties of de onderzoekssponsor het onderzoek op elk moment stoppen als dat noodzakelijk is, bijvoorbeeld vanwege veiligheidsredenen.

10. Bent u verzekerd als 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 ontdekt wordt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. In Bijlage 5 staat meer informatie over de verzekering.

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

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan worden uitgevoerd. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als u mee wilt blijven doen, kan het zijn dat uw arts u vraagt een nieuw toestemmingsformulier te tekenen.

12. Wat gebeurt er met uw gegevens?

Persoonsgegevens die gedurende dit onderzoek worden verzameld, worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer wordt gebruikt voor onderzoeksdocumenten, in rapporten of publicaties over dit onderzoek. Alleen de onderzoeksarts heeft de sleutel voor de codenummers. Uw gegevens worden tijdens het onderzoek en 15 jaar na het onderzoek bewaard. Meer informatie over uw gegevens staat in Bijlage 6: Verwerken persoonlijke gegevens.

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

Wij laten uw huisarts en, indien van toepassing, uw behandelend specialist, schriftelijk weten dat u meedoet aan dit onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

14. Zijn er extra kosten of vergoedingen als u meedoet aan het onderzoek?

Geneesmiddelen en specifieke procedures voor dit onderzoek worden vergoed door Pfizer. U wordt niet betaald voor uw deelname aan dit onderzoek. Als u echter uitgaven moet maken voor het onderzoek, bijv. reiskosten, dan kunnen deze worden vergoed. Het ziekenhuis wordt betaald door Pfizer voor het uitvoeren van het onderzoek.

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

De beoordelingscommissie Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene Brochure.

16. Wilt u verder nog iets weten?

Voor verdere informatie over het onderzoek, als u vragen of klachten hebt, of als u zich niet goed voelt tijdens uw deelname aan het onderzoek, kunt u contact opnemen met uw onderzoeksarts en/of het onderzoeksteam. Wanneer u uw vragen niet wilt bespreken met uw onderzoeksarts, is er ook een onafhankelijke arts beschikbaar die niet rechtstreeks bij het onderzoek betrokken is. Alle contactgegevens vindt u in Bijlage 7: Lokale informatie.

17. Bijlagen

1. Algemene brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
2. Vereisten voor deelname
3. Onderzoeksprocedures
4. Risico's en bijwerkingen
5. Verzekering
6. Verwerken van persoonlijke gegevens
7. Lokale informatie
8. Toestemmingsformulier

BIJLAGE 2: VEREISTEN VOOR DEELNAME

Vereisten voor deelname aan dit onderzoek

- U heeft een diagnose van terugkerende of refractaire (ongevoelig voor behandeling) CD22-positieve acute lymfatische leukemie (ALL). CD22 is een eiwit dat belangrijk is voor de werking van inotuzumab ozogamicine omdat het inotuzumab ozogamicine in de tumorcel kan binnenlaten waar het tot de dood van de cel leidt.
- Als u Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) ALL heeft, dan moet u de standaardbehandeling hebben gehad en deze behandeling heeft gefaald.
- U bent 18 jaar of ouder.
- U heeft een aanvaardbare medische voorgeschiedenis. Verder moeten de resultaten van uw lichamelijke onderzoek, electrocardiogram (ECG: een hartfilmpje), echocardiogram (ECHO: een test die geluidsgolven gebruikt om een bewegend beeld van het hart te maken) of een ejectionfracatie-bepaling (MUGA, Multiple Gated Acquisition scan: een test die meet hoe goed het hart het bloed rondpompt), en bloed- en urineonderzoek aanvaardbaar zijn om aan dit onderzoek mee te doen.
- Als u een vrouw bent, mag u niet zwanger zijn. Ook mag u niet zwanger worden tijdens het onderzoek en gedurende minstens 90 dagen nadat u de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling krijgt.
- Vrouwen mogen geen borstvoeding geven. Inotuzumab ozogamicine kan worden uitgescheiden in de melk en kan een risico vormen voor een kind dat borstvoeding krijgt.
- U heeft geen actieve leukemie van het centrale zenuwstelsel (CZS).
- U heeft geen allogene stamceltransplantatie of andere anti-CD22 immunotherapie ondergaan binnen 4 maanden vóór het toewijzen aan de onderzoeksgroep.
- U heeft binnen 6 weken vóór het toewijzen aan de onderzoeksgroep geen monoklonale antilichamen gekregen (met uitzondering van rituximab).
- U heeft binnen 2 weken vóór het toewijzen aan de onderzoeksgroep geen chemotherapie of rituximab gehad.

BIJLAGE 3: ONDERZOEKSPROCEDURES

Onderzoeksprocedure	Screening-bezoek	Cyclus 1-3			Cyclus 4-6			Eind van de behandeling	Opvolging m.b.t. ziekte	Opvolging m.b.t. overleven
		Dag 1	Dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 8	Dag 15			
Bespreking van het informatieblad	X									
Bespreking medische voorgeschiedenis en huidige gezondheid	X									
Prestatiestatus	X							X	X	
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X	X	X		
Echocardiogram (ECHO)	X									
Elektrocardiogram (ECG)	X	X						X		
Radiologische beoordelingen	X	Voor zover klinisch geïndiceerd						X	X	
Beoordeling van CZS-ziekte		Voor zover klinisch geïndiceerd								
Urine-afname	X	X	X	X	X	X	X	X		
Bloedafname	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Beenmergaspiraats	X	Er kunnen afnames worden gedaan op dag 16- 21, op dag 42-49 of op dag 70-77, en vervolgens elke 3 maanden na het toewijzen aan de onderzoeksgroep						indien nodig	indien nodig	
Thoraxfoto	X									
Bespreking huidige geneesmiddelen en bijwerkingen		X	X	X	X	X	X			
Vragenlijsten		X	X	X	X	X	X	X		
Vitale functies	X	X	X	X	X	X	X	X		
Beoordeling van andere antikankerbehandelingen									X	X
Overlevingsstatus										X

Medische voorgeschiedenis. Dit omvat alle aanwezige symptomen of ziekten, alle geneesmiddelen die u momenteel neemt (met inbegrip van kruidensupplementen en kruidenthee) en een volledig behandelgeschiedenis van uw leukemie.

Prestatiestatus. Dit is een beoordeling van uw dagelijkse activiteitsniveau.

Lichamelijk onderzoek. Afhankelijk van het bezoek wordt een volledig of gericht lichamelijk onderzoek verricht. Een lichamelijk onderzoek omvat het meten van de bloeddruk, de hartslag, de lichaamstemperatuur, het gewicht (alleen op dag 1 van elke cyclus) en uw lengte.

Vitale functies: Deze omvatten bloeddruk, hartslag en temperatuur. Bij patiënten die aan groep B zijn toegewezen, worden vitale functies volgens de normale procedure van de polikliniek beoordeeld. Voor patiënten die aan groep A zijn toegewezen, worden vitale functies op de volgende tijdstippen

gedurende het onderzoek beoordeeld: Elke cyclus: deze worden gemeten op alle dagen waarop het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend, vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel en 1 uur ná het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel. Cyclus 1, dag 1: een extra beoordeling vindt plaats 2 uur na het eind van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.

ECHO. ECHO of een MUGA-scan (ejectiefraction-bepaling). Een ECHO is een test waarbij geluidsgolven worden gebruikt om een bewegend beeld van uw hart te maken. Een apparaat dat geluidsgolven uitzendt, wordt op uw ribben geplaatst en op uw hart gericht. Een MUGA-scan meet hoe goed uw hart het bloed rondpompt. Tijdens een MUGA-scan wordt een radioactieve kleurstof in een ader geïnjecteerd en speciale apparatuur wordt gebruikt om de pompcapaciteit van uw hart te meten.

ECG: Een opname van de elektrische activiteit van het hart. U krijgt 3 ECG's achter elkaar (drievoudige ECG), ongeveer 2 minuten uit elkaar. Cycli 1-3: alleen op dag 1 van cyclus 1 en 2 - vóór infuus met het studiegeneesmiddel. Cycli 4-6: alleen op dag 1 van cyclus 4 - vóór infuus met het studiegeneesmiddel. Afhankelijk van de studiebehandeling zullen er op Dag 1 extra ECG's worden gedaan:

- Groep A: voor het eind van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel .
- Groep B patiënten die FLAG krijgen: aan het eind van het infuus met de chemotherapie.
- Groep B patiënten die cytarabine + mitoxantron krijgen: 1 uur na de start van de chemotherapie.
- Groep B patiënten die HIDAC krijgen: aan het einde van het eerste infuus met cytarabine.

Radiologische beoordelingen. Screeningbezoek: Bij patiënten die andere ziekteplekken hebben dan het bloed, beenmerg, milt of lever worden alle ziekteplekken radiologisch geëvalueerd (computertomografie [CT] of magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]). Einde van de behandeling en opvolging van de ziekte: als u een volledige reactie vertoonde op de behandeling en een CT of MRI hebt gehad vóór de randomisatie, moet deze mogelijk opnieuw worden uitgevoerd. Het kan nodig zijn om radiografische beoordelingen (CT of MRI) te herhalen om uw respons op de onderzoeksbehandeling te bevestigen.

Beoordeling van ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS). Met inbegrip van een mogelijke ruggenprik, indien nodig. De onderzoeksarts zal u laten weten of deze beoordeling nodig is.

Urine afname. Er wordt een routinematige test verricht om te kijken naar afwijkingen in een urine-afname en mogelijk om op zwangerschap te testen. Cyclus 4-6: Bij cyclus 4 maximaal 3 dagen vóór het begin van de cyclus.

Bloedafname. Er wordt bloed uit een ader afgenomen. Er wordt bloed afgenomen voor het meten van leukemiemarkers, voor een beoordeling van uw veiligheid en ziekte, voor bloedtests voor stolling en voor een zwangerschapstest (bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen).

Er wordt ook bloed afgenomen voor farmacogenetische tests van uw reactie op het geneesmiddel: op dag 1 van cyclus 1 wordt bloed afgenomen voordat u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt en vier uur na aanvang van de behandeling. Op dag 1 van cyclus 3 wordt bloed afgenomen voordat u de onderzoeksbehandeling krijgt en vier uur na aanvang van de behandeling.

Bloedonderzoek voor tests van de immuunreactie (alleen patiënten in groep A): er wordt op dag 1 van elke cyclus en aan het eind van de behandeling bloed afgenomen om te zien of het lichaam antilichamen maakt (eiwitten die helpen bij het bestrijden van infecties) tegen inotuzumab ozogamicine.

Bloedonderzoek voor farmacokinetiek (PK) (alleen groep A): er wordt op de onderstaande tijdstippen bloed afgenomen om te zien hoeveel inotuzumab ozogamicine in het bloed aanwezig is en hoe snel het lichaam het onderzoeksgeneesmiddel uitscheidt. Tijdens het onderzoek wordt op de volgende tijdstippen bloed afgenomen:

Cyclus 1:

- Dag 1: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 1, 2, 4 en ongeveer 72 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Dag 8: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 1 en 6 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.

- Dag 15: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 1 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.

Cyclus 2:

- Dag 1: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 1 en 2 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Dag 8: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 2 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.

Cyclus 4:

- Dag 1: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, en 1 uur na de start van het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Dag 8: vóór het infuus met het onderzoeksgeneesmiddel.

De totale hoeveelheid bloed die gedurende het onderzoek wordt afgenomen als u alle bezoeken voltooit (met een maximum van 6 cycli) bedraagt ongeveer 405 ml voor groep A en ongeveer 185 ml voor groep B. Ter vergelijking: als u bloed geeft bij de bloedbank wordt ongeveer 500 ml afgenomen. De onderzoeksarts kan om extra bloedafnames vragen als die nodig zijn, op grond van hoe u zich voelt en de bijwerkingen waar u last van hebt en welke chemotherapie u krijgt.

Beenmergaspiraats. Naast de lokale tests wordt een deel van het beenmergaspiraats naar een centraal gelegen laboratorium gezonden (d.w.z., buiten de instelling van uw onderzoeksarts) voor het bepalen van biomarkers voor leukemie. Gedurende de studie zal aanvullende informatie worden verschaft, indien deze relevant is, aan het centrale laboratorium (bv. radiologierapporten, mogelijk pathologierapporten, bloedceltellingen), die noodzakelijk is voor de volledige beoordeling van uw ziektestatus. De centrale bepalingen maken bevestiging van uw ziektype mogelijk en helpen bij de beoordeling van de reactie. Als het beenmergaspiraats niet voldoende is voor analyse, kan een beenmergpunctie en bloedafname nodig zijn wanneer leukemiecellen in het bloed aanwezig zijn. Een deel van de biopsie en het bloed wordt ook naar het centrale laboratorium gestuurd. Zoals toegestaan door lokale wetgeving, zal een klein deel van elk beenmergaspiraats (of bloedafname) worden opgeslagen in een centraal laboratorium. Aan het eind van de studie kunnen deze lichaamsmaterialen naar een extra laboratorium worden gestuurd voor verdere analyse op zoek naar zeer kleine hoeveelheden leukemiecellen. Dit lichaamsmateriaal kan worden gebruikt om de testprocedure voor andere patiënten met uw type leukemie te verbeteren, zelfs als u niet aan de studie mee gaat doen, maar u wel het toestemmingsformulier (bijlage 8) hebt ondertekend.

Alle cycli: Als bloedonderzoek en andere klinische evaluaties aangeven dat de leukemie op de behandeling reageert, worden er beenmergafnames gedaan om het niveau van de reactie te bevestigen. De onderzoeksarts kan extra beenmergaspiraten en/of biopsies aanbevelen om uw ziekte te kunnen beoordelen. Als een afname niet goed genoeg is om een goed inzicht in uw ziektestatus te verkrijgen, kan u worden gevraagd om het aspiraats te herhalen. In sommige gevallen kan een beenmergevaluatie nodig zijn (afhankelijk van uw bloed en de reactie op de behandeling). Uw onderzoeksarts zal u vertellen als dit het geval is.

Einde van de behandeling en opvolging van de ziekte: Er wordt alleen een beenmergaspiraats en/of biopsie uitgevoerd als de reactie niet aan de hand van bloedonderzoek kan worden bepaald of als er bevestiging nodig is. De onderzoeksarts zal u vertellen of tijdens dit bezoek een beenmergaspiraats of biopsie moet worden uitgevoerd.

Vragenlijsten. U wordt gevraagd om een gezondheidsgerelateerde vragenlijst over uw kwaliteit van leven met 30 vragen en een 6-item beoordeling van uw gezondheidsstatus in te vullen.

Ontvangst onderzoeksmedicatie + medicatie voor vóór het infuus. Het schema voor het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel hangt af van de behandelgroep waaraan u bent toegewezen en welke behandeling u krijgt. Uw onderzoeksarts zal het doseringsschema aan u uitleggen nadat u aan een behandelgroep bent toegewezen (groep A of groep B). Bovendien zal de onderzoeksarts u geneesmiddelen geven om het infuus beter te verdragen en uw bloeddruk opnemen. Gelieve het doseringsschema van de behandeling in groep B dat de onderzoeksarts aanbeveelt, te bespreken voordat u het toestemmingsformulier ondertekent, omdat u misschien in het studiecentrum moet worden opgenomen wanneer u aan groep B wordt toegewezen.

Beoordeling van andere anti-kankerbehandelingen. Dit omvat anti-kankergeneesmiddelen, transplantatiegegevens, kanker-gerelateerde bestraling en kanker-gerelateerde chirurgische ingrepen en respons op de behandelingen.

BIJLAGE 4: RISICO'S EN BIJWERKINGEN

Risico's van het onderzoeksgeneesmiddel: inotuzumab ozogamicine:

Er zijn risico's verbonden aan elk onderzoek, die kunnen bestaan uit dingen die u ziek kunnen maken, onprettig doen voelen of schadelijk voor u zijn. Tijdens uw deelname kunt u last hebben van bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel. Alle personen die aan het onderzoek deelnemen, worden zorgvuldig in de gaten gehouden voor eventuele bijwerkingen. Het onderzoeksteam kent echter niet alle gevolgen die het onderzoeksgeneesmiddel voor u kan hebben. Het onderzoeksteam kan u geneesmiddelen geven om de negatieve effecten te helpen verminderen. Deze effecten kunnen mild of ernstig van aard zijn. Deze effecten kunnen in sommige gevallen lang duren of permanent zijn en kunnen zelfs levensbedreigend zijn.

De bijwerkingen die het meest waarschijnlijk bij u optreden als u aan dit onderzoek meedoet, worden hieronder vermeld. De onderzoeksgeneesmiddelen en de procedures in dit onderzoek kunnen risico's met zich meebrengen die momenteel niet bekend zijn. U zult tijdig op de hoogte worden gebracht van nieuwe informatie die invloed kan hebben op uw bereidheid om verder aan dit onderzoek mee te doen.

Er is onderzoek gedaan naar de effecten van langdurige toediening van inotuzumab ozogamicine aan dieren. Het voorlopige resultaat hiervan was een verandering in cellen die kunnen wijzen op een voorstadium van kanker. Deze dieren werden wekelijks behandeld, gedurende 26 weken. Het belang van deze resultaten voor mensen is niet bekend. De lichamen van dieren zijn anders dan die van mensen en u kunt dus last hebben van dezelfde of van geen enkele van deze bijwerkingen.

Vanaf juni 2013 hebben ongeveer 701 patiënten (waaronder 644 patiënten met lymfoom en 57 patiënten met leukemie) inotuzumab ozogamicine gekregen in lopende of afgeronde wereldwijde onderzoeken die door Pfizer zijn gefinancierd. In totaal hebben 598 van deze patiënten inotuzumab ozogamicine alleen of in combinatie met rituximab gekregen. Rituximab is een therapie die is goedgekeurd voor de behandeling van sommige lymfomen. Bij deze patiënten zijn de volgende bijwerkingen waargenomen, waarvan de onderzoeksartsen aannamen dat er op zijn minst een verband zou kunnen bestaan met inotuzumab ozogamicine:

- Vaakst voorkomende bijwerkingen die bij 30% of meer patiënten optraden: afname in het aantal bloedplaatjes (wat het risico op blauwe plekken of bloeden kan verhogen), afname in het aantal witte bloedcellen (met of zonder koorts), wat het risico op infectie kan verhogen, misselijkheid, vermoeidheid, gevoel van zwakte en abnormale leverfunctietests (wat kan duiden op problemen met de lever). In de meeste gevallen herstelde de afname in het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen zich binnen 28 dagen. In sommige gevallen kan het herstel echter 3 maanden of langer duren. Het is mogelijk dat het gebruik van alcohol tijdens het onderzoek, een voorgeschiedenis van zwaar alcoholgebruik, of leverziekte, de kans op ernstige leverschade kan verhogen.
- 10 tot <30%: afname in het aantal rode bloedcellen (wat betekent dat u bloedarmoede kunt hebben en zich moe voelt), buikpijn, constipatie, braken, hoofdpijn, verminderde eetlust en koorts.
- 3 tot <10%: zwelling (bijvoorbeeld in uw benen), diarree, hoesten, neusbloedingen, duizeligheid, kortademigheid, koude rillingen, infecties (waaronder longontsteking en infecties van de bovenste en onderste luchtwegen), lage kaliumbloedspiegels (wat kan leiden tot spierverslaving), lage fosforbloedspiegels (wat tot meerdere bijwerkingen kan leiden), hoge suikerspiegel, opgeblazen gevoel, verhoogde pancreaswitten in uw bloed (wat op ontsteking van het pancreas kan duiden), gewrichtspijn, rugpijn, zweertjes of wondjes in de mond, gewichtsverlies, veranderde smaak en huiduitslag.
- Zeldzame (< 3%) maar ernstige voorvallen: er zijn meldingen geweest van ernstige leverproblemen als gevolg van verstopping van bloedvaten in de lever (zogenaamde veno-occlusieve ziekte (VOD) of sinusoidaal obstructief syndroom). VOD kan fataal zijn. Ook vochtophoping in de buik (ascites) werd gemeld, en kan een onderdeel zijn van VOD.

Verharding of littekenvorming van de lever (bijvoorbeeld cirrose of fibrose) kan voorkomen. Overlijden door leverfalen, vaak geassocieerd met koorts met lage wittebloedcelwaarden, ernstige infectie en/of falen van meerdere organen (hart, longen, lever- en/of nierfalen) werd gemeld.

VOD is een welbekende complicatie van stamceltransplantatie. Als u een transplantatie ondergaat na behandeling met inotuzumab ozogamicine zal uw arts met u de bekende factoren bespreken die de kans beïnvloeden dat u VOD krijgt, vooral de chemotherapiebehandeling, met of zonder bestraling, die vóór de transplantatie wordt toegediend (vaak conditioneringstherapie of voorbereidende therapie genoemd). Het risico op VOD kan hoger zijn na inotuzumab ozogamicinebehandeling gevolgd door transplantatie, vooral als u eerder een transplantatie onderging of eerder leverproblemen had.

Een aantal patiënten dat inotuzumab ozogamicine kreeg, had veranderingen in een test die een electrocardiogram of 'ECG' wordt genoemd (hartfilmpje). Er bestaat daarom met inotuzumab ozogamicine de mogelijkheid dat zich een ernstige hartritmestoornis ontwikkelt.

Bij 230 patiënten die alleen inotuzumab ozogamicine kregen, meldde minder dan 2% van de patiënten milde tot matige infuus-gerelateerde of allergische reacties die mogelijk verband houden met inotuzumab ozogamicine. Deze deden zich alle voor na het eerste infuus. Alle reacties verdwenen binnen een dag maar 1 patiënt had een terugkerende reactie bij het volgende infuus. Zulke reacties kwamen meestal voor bij patiënten met leukemie en doen zich meestal een aantal uren of zelfs een dag na afloop van het infuus voor. Symptomen van vertraagde reacties op infusie die tot nu toe werden gemeld, waren milde koorts en verlaagde bloeddruk. Als u deze symptomen ervaart tot 24 uur na de toediening van inotuzumab ozogamicine neem dan onmiddellijk contact op met uw onderzoeksarts. U krijgt vooraf medicatie om deze bijwerking te voorkomen of om de intensiteit ervan te verminderen.

Er kunnen zich levensbedreigende of zelfs fatale bijwerkingen voordoen bij patiënten die inotuzumab ozogamicine krijgen. U zult nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen, inclusief eventuele bijwerkingen die niet worden verwacht. Als zich symptomen voordoen, zal de onderzoeksarts met een passende behandeling beginnen. U dient de onderzoeksarts op de hoogte te brengen van alle nieuwe gezondheidsproblemen die zich ontwikkelen terwijl u aan dit onderzoek deelneemt.

Risico's van het toedienen van de vergelijkende middelen

Dit is een onvolledige lijst van alle bijwerkingen die zich bij de vergelijkende middelen kunnen voordoen. De onderzoeksarts zal een meer volledige lijst met bijwerkingen met u bespreken.

Risico's van het toedienen van Fludarabine

Zeldzaam, maar ernstige toxiciteit: ernstige neurologische effecten, waaronder blindheid, epileptische aanvallen, onrust/spanning, verwardheid, coma en overlijden. Er zijn voorvallen van levensbedreigende en soms fatale auto-immuunverschijnselen gemeld (bijv. afbraak van rode bloedcellen) en gevallen van beenmergfalen, soms met overlijden tot gevolg.

In een onderzoek met 101 patiënten met een ander type leukemie (chronische lymfatische leukemie) werden de volgende bijwerkingen gemeld:

- $\geq 30\%$ (meest voorkomende): koorts, infectie, misselijkheid, braken, een afname in het aantal rode bloedcellen en witte bloedcellen die u helpen bij het bestrijden van infecties en het bloed laten stollen (myelosuppressie), verminderde eetlust, vermoeidheid, hoesten;
- 10 tot $<30\%$ (minder vaak): rillingen, pijn, longontsteking, diarree, huiduitslag;
- 5-10%: zich niet goed voelen, zwakte, kortademigheid, ontsteking van de sinussen (voorhoofdsholten), zwelling veroorzaakt door vochtophoping;
- $<5\%$ (zeldzaam): verhoogd bloedglucose, overmatig verlies van lichaamsvocht, overmatig zweten, ernstige allergische reactie, bloedingen, gevoel van huidtintelingen/branden, hoofdpijn, gezichtsstoornissen, gehoorverlies, slaapstoornissen, allergische pneumonitis (een plotselinge ontsteking van een deel van de longen, zonder algemene

ziekteverschijnselen), neusbloedingen, infectie van de bovenste luchtwegen, mondinfecties, slokdarmontsteking, maag-darm bloeding, leverfalen, abnormale leverenzymen, constipatie, jeuk, nierfalen, abnormale nierfunctie, aanwezigheid van bloed in de urine, urineweginfecties, aanwezigheid van eiwit in de urine (een teken dat de nieren hun werk niet helemaal goed kunnen doen), depressie, pijn bij het plassen, ophoesten van bloed, bronchitis, zuurstoftekort, diepveneuze trombose, spierpijn, gewrichtspijnen, tumorlyssyndroom (een groep complicaties, zoals bijvoorbeeld nierfalen, die veroorzaakt worden door stervende kankercellen), osteoporose (wat leidt tot een toename van het risico op botbreuken), aderontsteking, verminderd vermogen om te onthouden, moeilijk slikken en zwelling in de slagaders.

Fludarabine kan de rijvaardigheid of het gebruik van mechanische apparatuur beperken, aangezien vermoeidheid, zwakte, gezichtsstoornissen, verwardheid, onrust/spanning en epileptische aanvallen zijn waargenomen.

Risico's van het toedienen van Filgrastim

Zeldzame, maar ernstige toxiciteit: de milt kan zich vergroten en kan scheuren en dit kan de dood tot gevolg hebben. Er kunnen zich ernstige longproblemen voordoen. Er is melding gemaakt van ernstige allergische reacties die huiduitslag over het hele lichaam tot gevolg kunnen hebben, kortademigheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling rond de mond of ogen, snelle pols en zweten. Er zijn ook ontstekingen van de bloedvaten in de huid gemeld.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, botpijn, haaruitval, diarree, koorts, vermoeidheid, mondinfecties, verminderde eetlust, hoofdpijn en kortademigheid.

Risico's van het toedienen van mitoxantron

Zeldzaam maar ernstig: hartveranderingen die fataal kunnen zijn, kunnen zich voordoen tijdens de behandeling of maanden tot jaren na het stopzetten van de behandeling. Cardiale toxiciteit kan zich vaker voordoen bij patiënten die eerder werden behandeld met antibiotica (anthracyclinen). Secundaire acute myeloïde leukemie (AML) is gemeld bij kankerpatiënten die met mitoxantron werden behandeld.

Vaak voorkomende bijwerkingen: verminderd aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen, rugpijn, blauwgroene urine; blauwachtig oogwit, constipatie, hoesten, diarree, haaruitval of dunner wordend haar, verminderde eetlust, uitblijven van menstruatie; veranderingen in de menstruatie, pijn in de mond, misselijkheid, buikpijn of maagklachten, verstopte neus, vermoeidheid, braken, zwakte, verhoogde leverenzymen (een indicatie van leverproblemen).

Minder vaak: overgevoeligheid (lage bloeddruk, netelroos, benauwdheid en/of huiduitslag), broze nagels, lichtgevoeligheid en pigmentvlekken.

Risico's van het toedienen van cytarabine

Zeldzaam maar ernstig: beenmergsuppressie, wat tot een afname in het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes en rode bloedcellen leidt. Bijwerkingen kunnen fataal zijn, voornamelijk als gevolg van beenmergsuppressie (infecties als gevolg van afgenomen aantal witte bloedcellen en bloedingen, secundair aan een kleiner aantal bloedplaatjes). Er is melding gemaakt van een ernstige allergische reactie op cytarabine wat resulteerde in een acute hartstilstand waarvoor reanimatie nodig was. Ernstige en soms fatale centraal zenuwstelsel-toxiciteit en maag-darm-, hart- en long- toxiciteit zijn gemeld na sommige experimentele doseringsschema's.

Verwachte reacties: afname in het aantal rode en witte bloedcellen, waaronder bloedplaatjes, infecties (die mild kunnen zijn, maar ook ernstig kunnen zijn en soms fataal), cytarabine-syndroom (gekenmerkt door koorts, spierpijn, botpijn, huiduitslag, bindvliesontsteking, zwakte/ongemak).

Meest voorkomend (1-10%): gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, diarree, orale/anale ontsteking of zweren, ontsteking van de ader (op de plaats waar het geneesmiddel geïnjecteerd/geïnfundeerd is), bloeding, huiduitslag, koorts, leverfunctiestoornissen.

Minder vaak: hoofdpijn, neuropathie, pijn op de borst, ontsteking van het hartzakje (een zakje rond uw hart), longontsteking, nierziekte, bloedvergiftiging, keelpijn, huidzweren, cellulitis op de injectieplaats, urine vasthouden (niet kunnen plassen), zenuwontsteking, gele huidskleur, levensbedreigende allergische reactie, netelroos, jeuk, bindvliesontsteking, verhoogde urinezuurspiegel, duizeligheid, haaruitval, donkere vlekken op de huid, irritatie of zweren in de slokdarm, pijn op de borst, kortademigheid, buikpijn, ontsteking van de alvleesklier en beschadiging of afsterven van een deel van de darm.

In een groot onderzoek in de VS waarbij 102 patiënten met acute niet-lymfatische leukemie werden behandeld met mitoxantron en cytarabine, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de inductiebehandeling:

Meest voorkomende (>20%): misselijkheid/braken, diarree, infecties, koorts, bloedingen, bloedvergiftiging, haaruitval, mondinfecties.

Minder vaak: hartfalen, hartritmestoornissen, rode vlekken of grote gekneusde plek op uw huid, maag-darm bloedingen, buikpijn, gele verkleuring van de huid, infectie van de urinewegen (UTI), longontsteking, schimmelinfecties, nierfalen, hoesten, kortademigheid, toevallen, hoofdpijn, bindvliesontsteking.

Andere risico's van premedicatie:

U krijgt premedicatie voordat u het toegewezen onderzoeksgeneesmiddel krijgt. Deze premedicatie wordt toegediend om de kans op overgevoeligheds- en infuusreacties op het onderzoeksgeneesmiddel te verminderen. Bij alle geneesmiddelen bestaat het risico op een overgevoeligheds- of infuusreactie die, als deze niet tijdig wordt behandeld, levensbedreigend kan worden. U wordt nauwlettend in de gaten gehouden op tekenen van overgevoeligheds- en infuusreacties. U moet medische hulp zoeken en meteen contact opnemen met de onderzoeksarts als u denkt dat u een van de volgende symptomen van een ernstige allergische reactie hebt: moeite met ademen, of zwellen van het gezicht, mond, lippen, tandvlees, tong of hals. Andere allergische reacties of infuusreacties kunnen bestaan uit huiduitslag, netelroos of blaren. De onderzoeksarts zal beslissen welk van de volgende soorten premedicatie u krijgt voordat u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt.

- Acetaminofen/paracetamol: De ernstigste bijwerking is schade aan de lever. Dit kan gebeuren bij het nemen van hoge doseringen, bij chronisch gebruik of als het wordt genomen in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen die de lever kunnen beschadigen.
- Antihistaminica: Bijwerkingen zijn onder meer: slaperigheid, hoofdpijn, wazig zien, constipatie, droge mond, duizeligheid, moeilijk plassen, verwarring.
- Steroïden (zoals methylprednisolon): Bijwerkingen zijn onder meer: toegenomen eetlust, ontwikkeling van obesitas en spierzwakte (Cushing-achtig), gewichtstoename met vetophoping in de buik, gezicht en de nek, verhoogde oogdruk (glaucoom), verhoogde bloedsuikerspiegel wat extra insuline kan vereisen bij diabetes, manifestatie van latente diabetes mellitus (een milde vorm van diabetes mellitus waarbij er geen symptomen zijn, maar laboratoriumwaarden zijn abnormaal waarvoor toediening van insuline of een soortgelijk middel nodig kan zijn), verminderde wondgenezing, vochtophoping, zwellen van de onderste ledematen, verhoogde bloeddruk, hoofdpijn, duizeligheid, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, slapeloosheid, brandend maagzuur, ontwikkeling van maagzweren (een zweer in de wand van de maag), ontwikkeling van duodenumzweren (een zweer in de wand van de dunne darm), mogelijke perforatie (gaatjes) van het maagdarmkanaal op de plek van de zweren, verhoogd risico van infecties en bloedingen.

Risico's en mogelijke ongemakken van de onderzoeksprocedures waar u last van kunt krijgen zijn onder meer:

Beenmergaspiraaf of -biopsie: De risico's van een aspiraaf of biopsie zijn onder ander bloedingen, zwelling, pijn en infectie. Om deze risico's te beperken, wordt de plek van de biopsie verdoofd en wordt gebruik gemaakt van steriele technieken. Er kan ook een allergische of andere ongewenste reactie optreden op het verdovende of kalmerende geneesmiddel dat bij de procedure wordt gebruikt.

Bloedafname en IV: Een bloedafname kan leiden tot flauwvallen, licht ongemak en ontsteking van de ader, pijn, roodheid en/of blauwe plekken, of bloeden op de aanprikplaats. Er bestaat ook een kleine kans op infectie, duizeligheid of flauwvallen tijdens de prik.

ECG (elektrocardiogram): Het plaatsen van de afleidingen kan huidirritatie, roodheid of een branderig gevoel op de huid tot gevolg hebben van de gel die gebruikt wordt of door het dragen of verwijderen van de plakkertjes. De plakkertjes detecteren elektrische signalen van het hart. Er gaat geen elektriciteit van het apparaat door het lichaam en er bestaat geen gevaar van elektrische schokken.

Echocardiogram (ECHO): Er wordt een geleichtig materiaal gebruikt op een sonde die op de borst over uw huid wordt bewogen. Dit materiaal kan koud en/of kleverig aanvoelen.

Scan voor ejectiefractie-bepaling (MUGA, Multiple Gated Acquisition): De naaldprik in de ader voor de MUGA-scan kan op de aanprikplaats een blauwe plek, ontsteking of infectie veroorzaken. U wordt blootgesteld aan straling van de injectie die voor de MUGA-scan wordt gegeven.

Röntgenstraling: U wordt bij de röntgenfoto blootgesteld aan straling. Iedereen krijgt een kleine hoeveelheid onvermijdelijke straling per jaar. Een deel van deze straling komt van bronnen in de ruimte en de atmosfeer en een deel komt van bronnen in de aarde. De röntgenstraling die voor dit onderzoek nodig is, stelt uw lichaam bloot aan het equivalent van ongeveer 10 extra dagen van deze natuurlijk voorkomende straling.

Computertomografie (CT)-scan: U mag tijdens de test niet bewegen; ontspan en haal gewoon adem. U kunt zich onprettig voelen terwijl u zich in de tunnelvormige machine bevindt. Sommige patiënten hebben tijdens deze test een claustrofobisch gevoel. U wordt tijdens deze test aan straling blootgesteld. Wanneer bij de scan het contrastmiddel wordt geïnjecteerd, kunt u een gevoel krijgen van misselijkheid, blozen, warmte en een zoute smaak. U kunt allergisch zijn voor het contrastmiddel.

Magnetische resonantiebeeldvorming (MRI): U kunt zich onprettig voelen terwijl u zich in de tunnelvormige machine bevindt. U mag tijdens de scan geen metalen voorwerpen in of op uw lichaam hebben omdat de krachtige magneet die bij de scan wordt gebruikt hierop een schadelijke aantrekkingskracht kan uitoefenen.

Het is belangrijk dat u alle symptomen en bijwerkingen meldt zodra ze zich voordoen, of u nu denkt dat ze worden veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel of niet. De telefoonnummers voor het onderzoeksteam staan vermeld in Bijlage 7 van dit document.

De onderzoeksarts zal alle bijwerkingen die andere deelnemers aan het onderzoek krijgen met u bespreken.

BIJLAGE 5: VERZEKERING

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die het gevolg is van deelname aan dit onderzoek in overeenstemming met de CCMO-richtlijnen. Dit geldt voor schade die zich manifesteert tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar of schaderegelaar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: AIG Europe Limited
Adres: Postbus 8606, 3009 AP Rotterdam
Telefoonnummer: 010-4535455
Polisnummer: 010-4528502

De verzekering biedt een maximumdekking van €450.000 per patiënt, €3.500.000 voor het gehele onderzoek, en € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schade en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Deze vindt u in het *Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo-online.nl.

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet (volledig) nakomen van aanwijzingen of instructies; schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van uitblijvende verbetering of van verslechtering van deze gezondheidsproblemen.

BIJLAGE 6: VERWERKING PERSOONLIJKE GEGEVENS

Toegang tot uw medische voorgeschiedenis

Voor de doeleinden van dit onderzoek kan het onderzoeksteam toegang tot uw medische voorgeschiedenis nodig hebben, met inbegrip van het verzamelen van uitsluitend de noodzakelijke informatie uit uw medisch dossier en testresultaten. Door het ondertekenen van dit toestemmingsformulier geeft u toestemming aan het onderzoeksteam om contact op te nemen met uw andere gezondheidszorgverleners en toegang te verkrijgen tot de noodzakelijke gezondheidsinformatie die zij beheren.

Het vertrouwelijk houden van uw gezondheidsinformatie

Uw gezondheidsinformatie zal worden gebruikt voor klinisch onderzoek op het gebied van acute lymfatische leukemie. Uw gezondheidsinformatie kan details van het lichamelijk onderzoek omvatten, alsmede de resultaten van medische, analytische of testprocedures. Al uw gezondheidsinformatie zal vertrouwelijk worden gehouden. Uw gezondheidsinformatie zal niet openbaar worden gemaakt buiten het onderzoekscentrum, behalve zoals door de wet vereist en zoals hieronder uitgelegd.

De enige mensen die regelmatig toegang tot uw gezondheidsinformatie hebben in een vorm die u kan identificeren zijn de leden van het onderzoeksteam. Bij gelegenheid kan het noodzakelijk zijn dat de volgende personen het onderzoekscentrum bezoeken om met het onderzoeksteam te praten en naar onderzoeksdocumenten te kijken:

- vertegenwoordigers van de sponsor van het onderzoek, en diens concern en geautoriseerde dienstverleners/vertegenwoordigers
- de ethische toetsingscommissie die het onderzoek heeft goedgekeurd
- de overheidsinstanties of instanties die toezicht houden op het onderzoek (bijv. regelgevende instanties inzake geneesmiddelen in dit land of andere landen, zoals de FDA).

Deze personen kunnen materialen die u kunnen identificeren inzien om ervoor te zorgen dat het onderzoek correct wordt uitgevoerd en dat u en andere mensen die aan het onderzoek deelnemen veilig zijn.

Gebruik en openbaarmaking van uw gecodeerde gezondheidsinformatie

Iedereen die bij het onderzoek is betrokken, inclusief de sponsor van het onderzoek en het onderzoeksteam, erkent het belang en de wettelijke verplichting om uw privacy en welzijn te beschermen. Om die reden zal het onderzoeksteam stappen ondernemen om uw privacy te beschermen en zal u op alle bij het onderzoek behorende documenten uitsluitend met een code identificeren. Hierdoor kan uw gezondheidsinformatie worden gebruikt, verwerkt en openbaargemaakt worden zonder dat u wordt geïdentificeerd. Uitsluitend het onderzoeksteam zal toegang hebben tot de codesleutel (met de sleutel kan het onderzoeksteam personen identificeren). Eventuele rapporten of publicaties die als gevolg van dit onderzoek worden geproduceerd, zullen u op geen enkele wijze identificeren.

Door aan dit onderzoek deel te nemen, gaat u akkoord met het gebruik van uw gezondheidsinformatie door de volgende entiteiten en instanties:

- (i) het onderzoeksteam;
- (ii) vertegenwoordigers van de sponsor van het onderzoek, en diens concern en geautoriseerde dienstverleners/vertegenwoordigers;
- (iii) de ethische toetsingscommissie die het onderzoek heeft goedgekeurd; en
- (iv) binnenlandse en buitenlandse toezichthoudende instanties.

teneinde:

- (a) dit onderzoek uit te voeren;
- (b) de nauwkeurigheid van de onderzoeksgegevens te bevestigen;
- (c) er op toe te zien dat het onderzoek in overeenstemming met goede klinische praktijken en de wetgeving wordt uitgevoerd;

(d) goedkeuring te zoeken van regelgevende instanties om inotuzumab ozogamicine op de markt te brengen;

(e) aan wettelijke en toezichthoudende vereisten te voldoen; en

(f) verder verwant onderzoek uit te voeren (zoals hieronder besproken in de rubriek Toekomstig onderzoek):

Sommige van de entiteiten die toegang hebben tot uw gecodeerde gezondheidsinformatie kunnen gevestigd zijn in andere landen dan uw eigen land, waaronder de Verenigde Staten en andere landen waar de gegevensbescherming en privacy wetgeving minder strikt kan zijn dan die in het land waar u woont. De sponsor van het onderzoek en de instelling zullen echter passende stappen ondernemen ten aanzien van de gegevensbescherming. De sponsor is ingeschreven bij het EU-US Safe Harbor-programma en houdt zich aan de voorschriften inzake de behandeling van uw gegevens. Meer informatie over Safe Harbor kunt u vinden op de website van de Amerikaanse Department of Commerce op <http://www.export.gov/safeharbor>.

Toekomstig onderzoek

Zoals hierboven vermeld, kan uw gezondheidsinformatie worden gebruikt voor verder gerelateerd onderzoek. Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, gaat u ermee akkoord dat uw gezondheidsinformatie voor toekomstig onderzoek op het gebied van acute lymfatische leukemie (ALL) wordt gebruikt.

Terugtrekking uit het onderzoek

Als u zich uit het onderzoek wilt terugtrekken, dient u dit aan uw onderzoeksarts te vertellen. Als u uw toestemming voor dit onderzoek intrekt, kunt u niet langer aan het onderzoek deelnemen. Als u zich uit het onderzoek terugtrekt zonder dit aan uw onderzoeksarts te vertellen, kan uw informatie worden gebruikt om weer contact met u op te nemen en na te gaan of u met het onderzoek wilt doorgaan.

Als u zich toch uit het onderzoek terugtrekt, zal er door het onderzoeksteam geen nieuwe informatie over u worden verzameld, hoewel u er mee akkoord gaat dat de informatie die al verzameld is nog steeds kan worden gebruikt, verwerkt en gedeeld zoals hierboven beschreven. Als u hierover vragen of zorgen hebt, raden wij u aan de onderzoeksarts om advies te vragen.

Als u zich uit het onderzoek terugtrekt, of als u van het onderzoek afgehaald wordt, kan biologisch lichaamsmateriaal (zoals bloed of urine-afnames) wat is afgenomen (maar nog niet is geanalyseerd) vernietigd worden door middel van een verzoek aan de onderzoeksarts. Echter, gegevens die al uit uw afnames zijn verkregen, zullen bewaard worden om de waarde van de studie te behouden.

Bewaren van onderzoeksgegevens

Alle bewaarde onderzoeksgegevens zullen gedurende 15 jaar worden opgeslagen.

Uw rechten om onderzoeksgegevens in te zien

U hebt een algemeen recht om uw gezondheidsinformatie in te zien en, waar wordt aangetoond dat deze onjuist is, om correctie te verzoeken. Alle verzoeken tot inzage of wijziging van informatie dienen aan uw onderzoeksarts te worden gericht.

Het is mogelijk dat uw recht tot inzage moet worden uitgesteld totdat het onderzoek is afgerond om de wetenschappelijke integriteit van het onderzoek te beschermen. Als uw recht tot inzage moet worden uitgesteld, zult u zo spoedig als redelijkerwijs mogelijk is toegang krijgen tot uw gezondheidsinformatie.

Toestemming

Door dit informatieblad met toestemmingsformulier te ondertekenen, gaat u er uitdrukkelijk mee akkoord dat uw gezondheidsinformatie kan worden verzameld, vastgelegd, opgeslagen, overgedragen of openbaar gemaakt, zoals hierboven beschreven. U begrijpt dat u niet aan het onderzoek kunt deelnemen als u niet akkoord gaat met het verzamelen en gebruik van uw gezondheidsinformatie.

Met uw toestemming wordt aan uw huisarts verteld dat u hebt besloten om aan dit onderzoek deel te nemen.

BIJLAGE 7: LOKALE INFORMATIE

Voor verdere informatie over het onderzoek, als u vragen hebt of als u zich niet goed voelt tijdens uw deelname aan het onderzoek, kunt u altijd contact opnemen met de onderzoeksarts:

Dr. Bellido, op telefoonnummer 050-3612354.

Als u vragen hebt die u liever niet wilt bespreken met de onderzoeksarts, is er ook een onafhankelijke arts waarmee u contact kunt opnemen. Deze arts is niet rechtstreeks bij het onderzoek betrokken, maar is wel voldoende op de hoogte om uw vragen te kunnen beantwoorden. De onafhankelijke arts voor dit onderzoek is:

Dr. Oosting-Lenstra, op telefoonnummer 050-3613411.

Als u klachten hebt over de uitvoering van het onderzoek, bespreek deze dan met uw onderzoeksarts. Daarnaast kunt u terecht bij de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis op telefoonnummer 050-3616161.

BIJLAGE 8: TOESTEMMINGSFORMULIER

Titel: Een open label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar inotuzumab ozogamicine vergeleken met een door de onderzoeker gekozen middel bij patiënten met recidiverende of refractaire CD22-positieve acute lymfatische leukemie (ALL)

Protocolnummer: B1931022

- Ik heb het informatieblad gelezen. Ik kon al mijn vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts en/of behandelend specialist te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan vermeld in de Algemene Brochure. Buiten het ziekenhuis zullen deze gegevens altijd gecodeerd zijn.
- Ik weet dat mijn gecodeerde gegevens ook naar andere landen verstuurd kunnen worden als dit in het belang van het onderzoek is. Hier worden mijn gegevens mogelijk minder beschermd.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken voor de doeleinden die in het informatieblad beschreven worden.
- Ik geef toestemming om mijn gecodeerde gegevens nog maximaal 20 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.
- Ik geef toestemming om mijn afgenomen bloed nog maximaal 20 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.
- Ik stem ermee in om aan dit onderzoek mee te doen.
- **OPTIONEEL:** om uw ziekte en leukemisch celttype beter te kunnen beoordelen, is het beter om verse beenmergaspiraten op te sturen naar het centrale laboratorium voor analyse. In geval er echter recent nog een beenmergaspiraats of biopsie werd uitgevoerd en het onmogelijk is om dat te herhalen, vragen we uw toestemming om een deel van dat eerder afgenomen monster (bv. schijfjes) naar het centrale laboratorium te sturen. In dat geval, en als u circulerende blasten hebt, zal ook een bloedmonster worden afgenomen nadat u het toestemmingsformulier hebt ondertekend.

Als u niet wenst dat (een) eerdere beenmergmonster(s) worden gebruikt, kunt u nog steeds deelnemen aan de geneesmiddelenstudie. Gelieve uw keuze te maken en een van de verklaringen hieronder te paraferen:

_____ Initialen
 IK GA AKKOORD OM BEENMERGASPIRAAT (OF BIOPSIE) TE VERSCHAFFEN DAT WERD AFGENOMEN VOORDAT IK DE TOESTEMMING VOOR DEZE STUDIE HEB ONDERTEKEND, ZODAT HET NAAR HET CENTRALE LABORATORIUM KAN WORDEN VERZONDEN VOOR ANALYSE.

OF

_____ Initialen
 IK GA NIET AKKOORD OM BEENMERGASPIRAAT (OF BIOPSIE) TE VERSCHAFFEN DAT WERD AFGENOMEN VOORDAT IK DE TOESTEMMING VOOR DEZE STUDIE HEB ONDERTEKEND, ZODAT HET NAAR HET CENTRALE LABORATORIUM KAN WORDEN VERZONDEN VOOR ANALYSE.

- Aanvullend gebruik van uw farmacogenetische lichaamsmateriaal - **OPTIONEEL:** In aanvulling op het onderzoek naar de reactie op het geneesmiddel (zie hoofdstuk 3), kunt u er ook voor kiezen dat uw farmacogenetische lichaamsmateriaal mag worden gebruikt voor onderzoek op de volgende gebieden:

- om acute lymfatische leukemie en verwante aandoeningen te onderzoeken.
- ter vergelijking met informatie van het lichaamsmateriaal van andere mensen, waaronder patiënten met andere aandoeningen of ziekten. Dit heet het lichaamsmateriaal als een 'controle' gebruiken. Hieronder valt ook het gebruik van het lichaamsmateriaal voor het onderzoek naar natuurlijke variatie in genen, eiwitten of metabolieten, of de ontwikkeling van nieuwe farmacogenetische technologieën.

Als u niet wilt dat uw lichaamsmateriaal voor dit aanvullend onderzoek worden gebruikt, kunt u toch nog aan het geneesmiddelenonderzoek meedoen. Maak een keuze en zet uw initialen bij een van de onderstaande verklaringen:

Initialen

IK GA AKKOORD MET HET GEBRUIK VAN MIJN FARMACOGENETISCHE LICHAAMSMATERIAAL VOOR AANVULLEND ONDERZOEK DAT VERBAND HOUDT MET MIJN ZIEKTE/AANDOENING, EN VOOR GEBRUIK ALS EEN CONTROLE.

OF

Initialen

IK GA NIET AKKOORD MET HET GEBRUIK VAN MIJN FARMACOGENETISCHE LICHAAMSMATERIAAL VOOR AANVULLEND ONDERZOEK DAT VERBAND HOUDT MET MIJN ZIEKTE/AANDOENING, EN VOOR GEBRUIK ALS EEN CONTROLE.

U krijgt een kopie van dit informatieblad en het ondertekende toestemmingsformulier.

Naam patiënt: _____

Handtekening: _____

Datum: _____

Hierbij verklaar ik dat ik de patiënt volledig over het genoemde onderzoek heb geïnformeerd. Als er tijdens het onderzoek verdere informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt kan beïnvloeden, zal ik hem/haar hier tijdig van op de hoogte brengen.

Naam van onderzoeksarts: _____

Handtekening: _____

Datum: _____

Aanvullende informatie werd verstrekt door (indien van toepassing):

Naam: _____

Functie: _____

Handtekening: _____

Datum: _____

TOESTEMMING VOOR STUDIEDEELNEMERS DIE NIET KUNNEN LEZEN

De studiedeelnemer heeft aangegeven dat hij/zij niet kan lezen. Eén of meer leden van het studieteam heft het toestemmingsformulier aan de studiedeelnemer voorgelezen, het met de studiedeelnemer besproken, en heft de studiedeelnemer de mogelijkheid gegeven om vragen te stellen.

Naam van de onpartijdige getuige ‡

Handtekening van de onpartijdige getuige ‡

Datum van handtekening

Niet van toepassing (Kruis dit hokje aan wanneer de handtekening van een onpartijdige getuige niet vereist is. De handtekening van een onpartijdige getuige is vereist wanneer de proefpersoon niet kan lezen)

‡ Onpartijdige getuige: Iemand die onafhankelijk is van de studie, die niet oneerlijk beïnvloed kan worden door mensen die bij de studie betrokken zijn, iemand die het proces van geïnformeerde toestemming bijwoont wanneer de proefpersoon niet kan lezen, en die het informatieblad en alle andere geschreven informatie voorleest, die aan de proefpersoon is gegeven.
