

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek HOVON 119 MCL R2 Elderly:
Effectiviteit van alternerende immunochemotherapie bestaande uit R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alleen, gevolgd door onderhoudstherapie bestaande uit lenalidomide met rituximab versus rituximab alleen, voor oudere patiënten met mantelcellymfoom.

Inleiding

Geachte heer, mevrouw,

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

De LYSARC (Lymphoma Academic Research Organisation – Centre Hospitalier Lyon Sud) heeft, als studie sponsor, namens het Europese MLC Netwerk een klinisch onderzoek opgezet voor patiënten die dezelfde ziekte hebben als u. Deze internationale studie wordt verricht door artsen die gespecialiseerd zijn in uw ziekte. In Nederland wordt dit onderzoek uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek omdat u een mantelcellymfoom (MCL) heeft. Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland worden uitgevoerd. In totaal zullen 633 patiënten in het hele onderzoek meedoen.

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?

Het mantelcellymfoom is een vorm van non-Hodgkin lymfomen (NHL). Non-Hodgkin lymfomen zijn kwaadaardige lymfeklieraandoeningen die over het algemeen goed reageren op chemotherapie (celdodende medicijnen, cytostatica). Mantelcellymfoom wordt meestal ontdekt bij patiënten van zestig jaar of ouder. De ziekte komt echter ook op jongere leeftijd voor. Bij de meeste patiënten heeft de ziekte zich bij diagnose al verspreid door het lichaam met kwaadaardige cellen in de lymfeklieren, milt en vaak ook in het beenmerg en het bloed.

Mantelcellymfoom is moeilijk te genezen. Bij de meeste patiënten is het mogelijk om het tumorweefsel te verminderen, maar bij de meeste patiënten komt de ziekte later weer terug. Daarom richten we ons bij de verbetering van de behandeling op twee punten: eerst een nog grotere afname van het lymfoom, en daarna de tijd tot terugkeer van de ziekte verlengen. Dit betekent dat de therapie kan worden verdeeld in twee delen: de **inductiebehandeling** (eerste deel van de behandeling) en de **onderhoudsbehandeling** (therapie die gedurende langere tijd wordt gegeven met als doel de duur van de overleving te verbeteren). . Beide delen van de studiebehandeling worden hieronder besproken.

De **standaardbehandeling** voor mantelcellymfoom bestaat uit een inductiebehandeling met 8 kuren R-CHOP. Dit is een combinatie van chemotherapie (CHOP, cyclophosphamide (C),

hydrochloride-doxorubicin (H), vincristine (ofwel Oncovin O) en prednison (P)) en immunotherapie ((R). Rituximab is een antilichaam gericht tegen een eiwit (het zogenaamde CD20 antigeen) dat aanwezig is op de oppervlakte van kwaadaardige lymfoomcellen. Hierna volgt het tweede therapiedeel: de onderhoudsbehandeling met rituximab.

2. Welk(e) geneesmiddel/behandeling wordt onderzocht?

Een aantal studies bij patiënten jonger dan 65 jaar met mantelcellymfoom liet gunstige resultaten zien als een hoge dosis cytarabine met dexamethason (R-HAD) werd toegevoegd aan R-CHOP. De R-HAD bestaat uit rituximab (net als in R-CHOP), cytarabine (Ara-C) en dexamethason (dat te vergelijken is met de prednison in R-CHOP).

Lenalidomide (Revlimid®) is een nieuw geneesmiddel dat het immuunsysteem kan beïnvloeden om kankercellen te doden. Het beïnvloedt tevens de bloedvoorziening naar de tumor door de aanmaak van bloedvaten te remmen. Er is al veel ervaring opgedaan met lenalidomide bij de behandeling van multipel myeloom (een kwaadaardige ziekte die in het beenmerg ontstaat en vaak botafwijkingen geeft). Het is aangetoond dat lenalidomide effect heeft bij patiënten met andere lymfomen die niet reageerden op behandeling of lymfomen die zijn teruggekomen (waaronder ook mantelcellymfomen).

Rituximab (een monoclonaal antilichaam) wordt op dit moment intraveneus gegeven, dat wil zeggen via een infuus in een bloedvat. De infusie duurt in het algemeen 3-4 uur. Subcutane toediening van rituximab, dat wil zeggen via een naald onderhuidse toediening, is nieuw, en heeft het voordeel dat het simpeler en sneller is. Het duurt ongeveer 5-6 minuten. Bijwerkingen van subcutane rituximab zijn nauwelijks anders dan van intraveneuze rituximab.

Gebaseerd op bovenstaande bestaat het vermoeden dat patiënten mogelijk voordeel hebben bij de toevoeging van R-HAD aan de standaard R-CHOP inductietherapie gevolgd door een onderhoudsbehandeling met lenalidomide en subcutane rituximab gedurende 2 jaar.

Wij vragen u mee te doen aan deze studie om te onderzoeken of de volgende toevoegingen aan de standaardbehandeling een gunstig effect heeft:

- de toevoeging van chemotherapie (HAD) in combinatie met rituximab aan de standaard R-CHOP in de inductiefase van uw behandeling
- de toevoeging van lenalidomide aan de rituximab onderhoudsbehandeling. U zult beginnen met de onderhoudsbehandeling na afloop van de inductietherapie als uw lymfoom gevoelig blijkt te zijn voor de inductietherapie.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

In dit onderzoek wordt de huidige standaardbehandeling vergeleken met een nieuwere behandeling. Om vooroordeel bij het samenstellen van de patiëntengroepen zoveel mogelijk uit te sluiten maken we gebruik van randomisatie: de computer bepaalt door loting welke patiënt de standaard therapie krijgt en welke patiënt de nieuwere therapie krijgt. U als patiënt, uw arts of de sponsor hebben geen invloed op de loting. Zowel u als uw arts krijgt de uitslag van de loting te horen.

Voor de start van de behandeling zullen een aantal onderzoeken worden verricht die ook worden verricht als u niet zou meedoen aan deze studie. Deze houden o.a. in: lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, afbeeldend onderzoek (CT scan van het gehele lichaam), hartfunctieonderzoek (echo van het hart om de werking van de hartkamer vast te stellen) en een biopsie van het beenmerg uit het heupbeen die zal worden uitgevoerd onder plaatselijke verdoving.

Om de diagnose te controleren zullen cellen of weefsel opnieuw worden beoordeeld door een patholoog die is gespecialiseerd in lymfomen. Deze patholoog hoeft niet werkzaam te zijn in het ziekenhuis waar u wordt behandeld.

We vragen u ook om deel te nemen aan een biologische studie op bloed, beenmerg en tumor monsters. Meer uitleg hierover vindt u in de aparte informatiebrief die uw arts met u zal bespreken.

Uw arts heeft u verteld waar u aan moet voldoen om aan deze studie deel te nemen. Het is van belang dat u eerlijk en volledig antwoord geeft op vragen over symptomen, ziekten en huidige behandelingen of behandelingen in het verleden.

Als u besluit aan deze studie deel te nemen zal, nadat u het toestemminsformulier heeft ondertekend, de eerste anonieme loting bepalen welke inductiebehandeling u zult krijgen:

- **Standaardtherapie: 8 kuren R-CHOP**
- OF**
- **3 kuren met afwisselend R-CHOP en 3 kuren R-HAD**

Aan het einde van deze 6 maanden inductietherapie zal u volledig worden onderzocht op aanwezigheid van uw ziekte (stagering). Als de ziekte voldoende is afgenomen na inductietherapie zal een tweede anonieme loting bepalen welke onderhoudstherapie u zult krijgen:

- **Rituximab gedurende 2 jaar**
- OF**
- **Lenalidomide + rituximab gedurende 2 jaar**

Inductiebehandeling

De 8 kuren met R-CHOP zullen elke 3 weken worden gegeven.

Als u heeft geloot voor de andere behandeling dan krijgt u in totaal 6 kuren chemotherapie, afwisselend R-CHOP en R-HAD. Er wordt gestart met R-CHOP. 3 weken na de R-CHOP zal een R-HAD kuur worden gegeven, 4 weken na de R-HAD kuur weer een R-CHOP kuur en zo verder tot alle 6 de kuren zijn afgerond.

Rituximab wordt voor de chemotherapie gegeven, via een infuus gedurende ongeveer 3 tot 5 uur. De chemotherapie (cyclofosfamide en doxorubicine, en eventueel de cytarabine) zal ook via een infuus worden toegediend. De in uw ziekenhuis geldende richtlijnen voor toediening zullen worden gevolgd. De prednison wordt in tabletvorm gegeven, en zult u steeds de eerste 5 dagen van de R-CHOP kuur moeten innemen

Gedurende de eerste 2 R-HAD kuren zult u nog een tweede rituximab infusie krijgen op dag 4 van de kuur.

Voor elke chemotherapie kuur zult u worden onderzocht en zal bloed worden afgenomen voor controle. Er zal ook bloed voor onderzoek worden afgenomen tussen de kuren in.

Na de vierde kuur van de inductiebehandeling zult u een eerste medische evaluatie ondergaan om tussentijds te bepalen of er al afname van de tumor is bereikt.. Bij deze evaluatie zal bloedonderzoek, lichamenlijk onderzoek en een CT-scan van het gehele lichaam plaatsvinden. Als uw ziekte goed op de behandeling heeft gereageerd zult u volgens plan de andere 4 R-CHOP kuren of de laatste R-CHOP en R-HAD kuren krijgen.

Drie weken na de laatste inductiekuur zult u een volledige evaluatie ondergaan om te zien hoe uw ziekte heeft gereageerd op de inductiebehandeling. Bij de evaluatie aan het einde van de inductiebehandeling zal bloedonderzoek, lichamenlijk onderzoek en een CT-scan van het gehele lichaam gedaan worden. U hoeft alleen een beenmerg biopsie te ondergaan als er lymfoomcellen waren gevonden in het beenmerg dat was afgenomen voor start van de behandeling.

Onderhoudsbehandeling

Als uit de gegevens blijkt dat uw lymfoom voldoende heeft gereageerd op de inductiebehandeling dan zal een tweede loting worden uitgevoerd om uw onderhoudsbehandeling vast te stellen: dit kan zijn rituximab of rituximab en lenalidomide

De duur van de onderhoudsbehandeling is 2 jaar. Gedurende deze onderhoudsbehandeling komt u gedurende de eerste 16 weken elke 4 weken naar het ziekenhuis, hierna elke 8 weken.

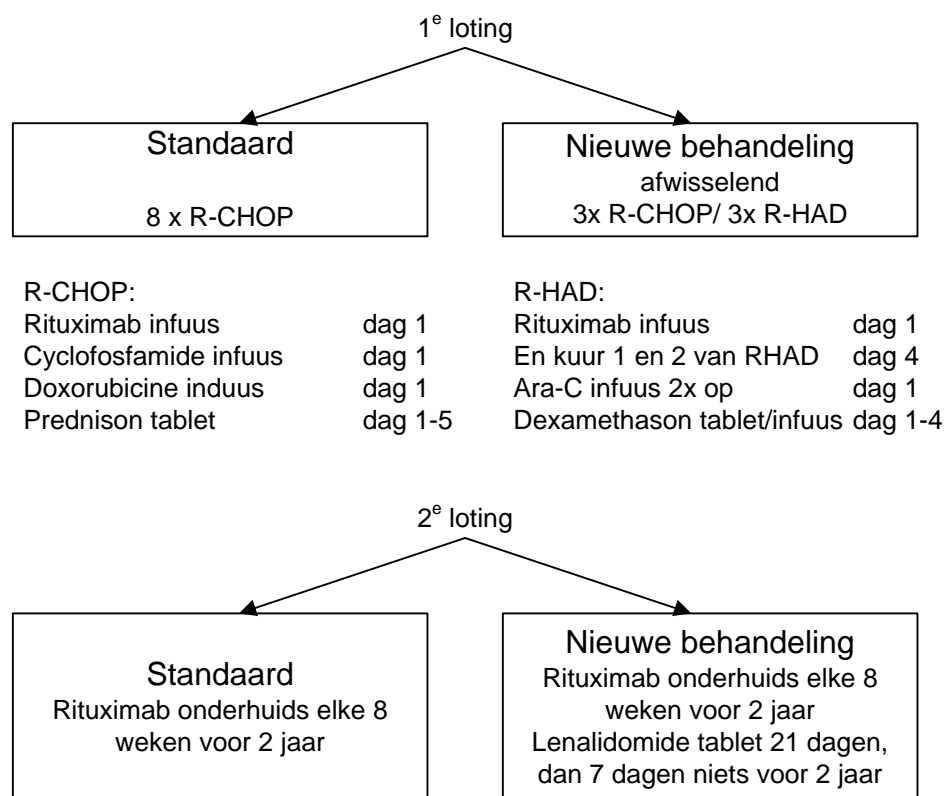
U krijgt gedurende 2 jaar elke 8 weken rituximab subcutaan. Dit duurt ongeveer 5-6 minuten. Voor elke rituximab toediening wordt u medisch onderzocht: controle van bijwerkingen, andere medicatie die u inneemt, lichamenlijk onderzoek en bloedonderzoek. Ook tussen de kuren in zal bloedonderzoek worden gedaan.

Als u heeft geloot voor de rituximab en lenalidomide arm dan neemt u 1 capsule lenalidomide per dag in gedurende 21 dagen (vanaf de dag na de rituximab infusie tot dag 22 (een kuur), u stopt dan gedurende 7 dagen en daarna begint een nieuwe kuur op dag 29 (de volgende kuur). Elke kuur duurt 28 dagen en u krijgt maximaal 26 kuren.

De lenalidomide capsules worden thuis ingenomen, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. Het is belangrijk om de instructies voor inname van het medicijn goed op te volgen. Als u bent vergeten om een capsule in te nemen en het is minder dan 12 uur nadat u het had moeten innemen dan mag u de capsule alsnog innemen. U kunt de volgende capsule innemen op de gewone tijd. Als het meer dan 12 uur geleden is dan moet u de capsule niet meer innemen. Neem dan de volgende capsule in op de gewone tijd. Als u vragen heeft over het innemen van de medicijnen kunt u altijd contact opnemen met uw behandelend arts.

Na 6 maanden, 12 maanden en 18 maanden onderhoudsbehandeling zult u een volledige evaluatie ondergaan bestaande uit bloedonderzoek, lichamenlijk onderzoek en een CT-scan.

Schema behandeling:



Einde van de behandeling en follow-up

Na de laatste kuur zal een eind evaluatie worden uitgevoerd.

Twee maanden na de laatste kuur van de onderhoudsbehandeling zult u een volledige evaluatie ondergaan bestaande uit klinisch onderzoek, bloedonderzoek, een CT- scan en eventueel een beenmerg onderzoek.

Na de onderhoudsbehandeling zult u elke 6 maanden worden gecontroleerd gedurende tenminste 2 jaar. Tijdens elke visite zal uw arts u onderzoeken en standaard bloedonderzoek doen. Ander onderzoek, met name röntgen onderzoek, kan afhankelijk van uw klachten worden uitgevoerd.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw arts ergens anders laat behandelen.

U krijgt voor dit onderzoek lenalidomide mee naar huis. Het is voor het onderzoek van belang dat u de eventuele niet geslikte lenalidomide en de lege verpakkingen met de lege blisters (doordrukstrips) mee terug brengt bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis.

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

Indien u loot voor de nieuwe behandeling krijgt u 5 R-CHOP kuren minder, maar wel 3 R-HAD kuren. In de R-HAD kuur wordt cytarabine 2 keer op dag 1 van de kuur toegediend, in de ochtend en in de avond. Voor de R-HAD kuur zult u daarom een dag opgenomen moeten worden. De

dexamethason kan in infuus of als tablet worden gegeven, voor 4 dagen. Bij de 1^e 2 in R-HAD kuren wordt rituximab op dag 1 en dag 4 gegeven, zodat ook bij de nieuwe behandeling in totaal 8 x rituximab wordt gegeven.

Als u loot voor de nieuwe onderhoudsbehandeling met de combinatie rituximab en lenalidomide, dan krijgt u tabletten lenalidomide gedurende 2 jaar, elke kuur 21 dagen, waarna 7 dagen geen tabletten.

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht. U hoeft niet vaker naar het ziekenhuis te komen dan bij een reguliere behandeling.

De volgende handelingen worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt elke 6 maanden een CT-scan gemaakt, om de respons te beoordelen.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal u vertellen welke andere mogelijke behandelingen er zijn.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Niet alle bekende bijwerkingen staan hier vermeld. 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 arts. Uw behandelend arts zal bedacht zijn op deze risico's en ze proberen te vermijden of verminderen.

Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate. Geeft u ook aan welke andere medicatie of zelfhulpmiddelen u gebruikt zoals bijvoorbeeld vitamines, kruidendrankjes of homeopathische middelen.

De medicijnen in CHOP en HAD worden al vele jaren gegeven en de bijwerkingen zijn bekend. De combinatie van rituximab met CHOP of HAD leidt niet tot meer ernstige bijwerkingen. Niet alle bekende bijwerkingen staan hier vermeld. 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 arts. Daarnaast zal tijdens uw bezoek op de polikliniek regelmatig gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

CHOP chemotherapie

Deze chemotherapie wordt vanaf de jaren 70 gebruikt voor de behandeling van lymfoom. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bekend: misselijkheid en braken, daling van de witte bloedcellen, haaruitval, tintelingen en doof gevoel in de vingers of voeten, obstipatie (verstopping). Het is bekend dat hoge dosering van een van de chemotherapie middelen in CHOP (doxorubicine) kan leiden tot hartfalen. De dosering die u krijgt in deze studie is veel lager; toch zal om deze reden voor start van de behandeling uw hartfunctie worden beoordeeld.

HAD chemotherapie

Deze chemotherapie bevat cytarabine (ook wel genaamd Ara-C), een cytostatisch (celdodend) medicijn waarvan de werkzaamheid in lymfoomziekten als de uwe is bewezen. Dit medicijn zal worden gebruikt in een hoge dosering, maar lager dan bij sommige andere ziekten. Veel voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, ontsteking van het slijmvlies, diarree, huiduitslag. Minder vaak komen voor: duizeligheid, hoofdpijn, desoriëntatie, algehele malaise, veranderingen in de bloedwaarden (daling van de bloedplaatjes waardoor de kans op bloedingen is verhoogd, daling van de witte bloedcellen waardoor de kans op infecties is verhoogd en daling van de rode bloedcellen (bloedarmoede) wat kan leiden tot vermoeidheid). Zo nodig zal uw arts een bloedtransfusie voorschrijven.

Het tweede medicijn in deze chemotherapie is dexamethason, een zeer effectief corticosteroïd dat bij de behandeling van verschillende ziekten wordt gebruikt. Het kan leiden tot maagontsteking (gastritis) en zelfs tot een maagzweer. U zult dus als voorzorg een maagbeschermend medicijn voorgeschreven krijgen. Bij patiënten met suikerziekte moet de bloedsuiker nauwkeurig in de gaten worden gehouden. Met name in patiënten die er gevoelig voor zijn kunnen slaapproblemen optreden.

Rituximab

Rituximab versterkt de bijwerkingen van de chemotherapie niet. De meest voorkomende bijwerkingen treden op tijdens de infusie en zijn: koorts, rillingen, hoofdpijn, moeheid, soms jeuk, en tijdelijke roodheid van de huid. Soms: benauwd gevoel, kortademigheid, bloeddrukdaling en misselijkheid. Deze bijwerkingen zijn voor een groot deel te voorkomen door het infuus langzaam te laten lopen, en verminderen als het infuus langzamer wordt gezet of gestopt. Om de bijwerkingen te voorkomen wordt voor de toediening paracetamol en een anti-allergisch medicijn toegediend. Dit kan slaperigheid veroorzaken, dus u mag niet zelf naar huis rijden na het rituximab infuus. 12 uur voor het rituximab infuus moet u geen bloeddrukverlagende medicijnen innemen. Rituximab als subcutane injectie (onderhuids) veroorzaakt soms huiduitslag op de injectieplaats. Deze verdwijnt meestal na een paar dagen.

Tijdens en de 1^e 6 maanden na rituximab mag u sommige vaccinaties niet krijgen. Als u vaccinaties moet krijgen, moet u daarom vermelden dat u rituximab heeft gebruikt.

Risico op progressieve multifocale leukencephalopathie (PML)

PML is een ernstige infectie in de hersenen door JC-virus reactivatie bij patiënten met sterk verminderde weerstand. In sommige patiënten kan dit tot de dood leiden.

Twee patiënten met een auto-immuunziekte (lupus) die behandeld werden met rituximab, en die tevoren met andere medicijnen die de weerstand verminderen, werden behandeld, hebben PML ontwikkeld. PML is ook wel beschreven na chemotherapie zonder rituximab, en na stamceltransplantatie. De kans op PML bij patiënten met een lymfoom is niet goed bekend, maar wordt geschat op kleiner dan 1/10000 patiënten.

Symptomen van PML ontstaan geleidelijk: moeilijker lopen, gevoelsstoornissen, gedragsstoornissen, geheugenverlies.

Bij twijfel zal uw arts een MRI van de hersenen en ruggenprik doen om te controleren of u het JC-virus heeft.

Lenalidomide

Lenalidomide kan een tijdelijke daling veroorzaken van het aantal witte bloedcellen. Hierdoor neemt het risico op infecties toe. Ook kan het de bloedcellen die een rol spelen bij het stollen van het bloed (bloedplaatjes) tijdelijk doen verminderen, waardoor bloedingen kunnen ontstaan, bijvoorbeeld neusbloedingen en/of bloeditstoringen. Sommige patiënten krijgen last van huiduitslag of vermoeidheid.

Lenalidomide kan ook de vorming van bloedpropjes in de aderen (trombose) veroorzaken. Indien u een verhoogd risico heeft op trombose, dan zal uw arts u bij de lenalidomide ook een bloedverdunnend geneesmiddel (meestal aspirine) voorschrijven om trombose te voorkomen.

Risico op tweede nieuwe kanker

Uit onderzoek is gebleken dat een klein aantal patiënten met een bepaalde vorm van bloedkanker (multipel myeloom) bijkomende soorten kanker kan ontwikkelen, en dit risico is mogelijk hoger bij een behandeling met lenalidomide. Het risico op deze tweede, nieuwe kankers is onder andere afhankelijk van de geneesmiddelen die naast lenalidomide worden gebruikt in de behandeling van de ziekte. Het risico hangt ook af van de ziekte zelf waarvoor u met lenalidomide wordt behandeld. Als u zich zorgen maakt over het risico op een tweede, nieuwe kanker kunt u dit bespreken met uw onderzoeksarts. U zult tijdens het onderzoek zorgvuldig gecontroleerd worden om eventuele nieuwe kankers zo snel mogelijk te ontdekken.

Schade voor het (ongeboren) kind

Van lenalidomide wordt verwacht dat het schadelijk is voor een ongeboren baby. Bent u een vrouw en bent u zwanger, of geeft u borstvoeding? Dan mag u niet aan dit onderzoek meedoen. Bent u in de vruchtbare leeftijd? Dan moet u voorkomen dat u tijdens het onderzoek zwanger wordt. Bent u een man? Dan mag u tijdens dit onderzoek geen kind verwekken. Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedmiddelen bespreken. Wordt u of uw partner toch zwanger in de onderzoeksperiode? Neem direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor het ongeboren kind.

Deze maatregelen zijn in Nederland vastgelegd in het Risico Management Programma voor alle patiënten die met lenalidomide worden behandeld, ongeacht of dit middel in studieverband wordt voorgeschreven. Uw arts zal deze maatregelen met u bespreken.

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

De LYSARC en het Europese MCL Netwerk verwachten twee mogelijke voordelen voor deze studie: de inductie- en onderhoudsbehandeling zullen mogelijk meer succes hebben om de lymfoomcellen uit uw lichaam te verwijderen en kunnen mogelijk voorkomen dat de ziekte terugkomt. Bovendien kunnen de bereikte resultaten mogelijk de behandeling van toekomstige patiënten verbeteren.

We hopen dat de nieuwere therapie beter is, maar het kan zijn dat er meer bijwerkingen optreden dan wanneer u behandeld zou worden met de standaardonderzoekstherapie.

Daarnaast kan de informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met mantelcellenlymfoom.

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 LYSARC 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. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 4.

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?

In de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' vindt u informatie over wat er met uw gegevens gebeurt. Hierin staat onder andere vermeld wie er inzage hebben in uw gegevens om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Naast de mensen die daar genoemd zijn, hebben ook medewerkers van of namens de stichting HOVON en LYSARC inzage in uw gegevens. In sommige ziekenhuizen zullen medewerkers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in uw gegevens om gegevens te verzamelen voor dit onderzoek. Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na start van uw behandeling gecodeerd worden verzameld. Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard. In sommige ziekenhuizen worden uw gegevens met betrekking tot het onderzoek gedurende 20 jaar bewaard.

Het is ook mogelijk dat wij de onderzoeksgegevens in de toekomst willen gebruiken voor een ander onderzoek.

Als een nieuw onderzoek gaat plaatsvinden, zullen wij u hierover informeren. U kunt dan beslissen of wij de gegevens hiervoor mogen gebruiken.

Als u niet wilt dat de gegevens voor ander onderzoek gebruikt gaan worden en u hiervoor niet opnieuw benaderd wilt worden, dan zullen we dat natuurlijk respecteren. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of geen bezwaar tegen heeft.

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden verstuurd naar een centraal laboratorium. Voordat lichaamsmateriaal verstuurd wordt, wordt het eerst gecodeerd. Dit betekent dat het van alle persoonlijke gegevens wordt ontdaan en vervangen door een codenummer. Onderzoekers in het laboratorium hebben dus geen toegang tot uw persoonsgegevens. Als u hiervoor toestemming geeft, zal het lichaamsmateriaal dat na het doen van de bepalingen overblijft, nog 15 jaar bewaard worden. Dit materiaal kan dan in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor ander onderzoek dat ons meer kan leren over uw ziekte.

Als u geen toestemming geeft voor het bewaren van overgebleven lichaamsmaterialen, zal uw overgebleven lichaamsmateriaal na afloop van het HOVON 119 onderzoek worden vernietigd. Als u wel toestemming geeft, kunt u zich altijd bedenken en uw toestemming intrekken. U kunt dit bij uw arts aangeven. Lichaamsmateriaal dat al gebruikt is voor onderzoek kan dan helaas niet teruggehaald of vernietigd worden.

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?

De Medische Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC in Rotterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd.

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. Behandelprogramma
4. Informatie over de verzekering
5. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens**Meer informatie**

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

Dr. M. Nijland

050-3612354

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen

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

Klachten

Een klacht kunt u indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie via telefoonnummer 050-3613300.

Stichting HOVON

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

Behandelschema

Handelingen	Screening voor 1 ^e randomisatie	Inductiefase Voor elke kuur	Evaluatie tijdens inductiebehandeling Binnen 3 weken na cyclus 4	Evaluatie voor 2 ^e randomisatie	Onderhouds fase 26 cycli max (cycli van 28 dagen)	Evaluatie tijdens onderhoudsfase Elke 6 maanden	Evaluatie aan het eind van de maintenance Binnen 2 weken na laatste medicatietoediening	Follow – Up Elke 6 maanden
Informed consent (toestemmings-verklaring)	X							
Inclusie /exclusie criteria	X			X				
Patient karakteristieken	X							
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X	X	X
Bloedafname voor HIV, HCV, HBV	X							
Bloedcellen en biochemie	X	X	X	X	X	X	X	X
Hartonderzoek (ECG en echo)	X							
CT scan	X		X	X		X	X	Als nodig
Beenmerg biopt	X		Als nodig	Als nodig		Als nodig	Als nodig	
Bloed en/of beenmerg afname voor biologische studies (optioneel)	X		X	X	X	X	X	X
Overige medicatie follow up				X				
Bijwerkingen				X				

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

Voor de verzekering geldt een aantal uitsluitingen die u hieronder - kort weergegeven - aantreft. De precieze bepalingen zijn neergelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De tekst daarvan kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Chubb Insurance Company of Europe SE
Wegalaan 43
2132 JD Hoofddorp

Telefoonnummer: 023 - 5661800

Fax: 023-5651371

De verzekering biedt een maximumdekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek, en €5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was;
- 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.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

HOVON 119 MCL R2 Elderly: Effectiviteit van alternerende immunochemotherapie bestaande uit R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alleen, gevolgd door onderhoudstherapie bestaande uit lenalidomide met rituximab versus rituximab alleen, voor oudere patiënten met mantelcellymfoom.

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 Algemene Brochure (bijlage 2) en de informatiebrief.

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 (20 jaar in een sommige ziekenhuizen).

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 om in de toekomst benaderd te worden voor het gebruik van de onderzoeksgegevens voor een nieuw onderzoek.
- Ik geef **wel/geen*** toestemming om lichaamsmateriaal gedurende maximaal 15 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend onderzoek met hetzelfde onderzoeksdoel.
- Ik geef **wel/geen*** toestemming voor opslag van overgebleven lichaamsmateriaal voor maximaal 15 jaar na afloop van de studie

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: __ / __ / __