

# Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

**HOVON 152: Onderzoek naar het effect van DA-EPOCH-R kuren gevolgd door nivolumab kuren bij patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom met een bewezen specifieke genafwijking**

*Officiële titel:*

*A phase II study evaluating the effect of DA-EPOCH-R induction followed by nivolumab consolidation in patients with newly diagnosed high grade B cell lymphoma (HGBL) with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*

## Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U ontvangt deze brief omdat bij u een specifiek type van het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is vastgesteld.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag uw arts om uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk arts, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. En u kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

## 1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door stichting HOVON (stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland) en wordt gedaan door onderzoekers in verschillende ziekenhuizen in Nederland en België.

Aan dit onderzoek zullen 102 patiënten uit Nederland en België deelnemen. In Nederland zullen naar verwachting 90 patiënten meedoen. De medisch ethische toetsingscommissie van het VU Medisch Centrum heeft dit onderzoek goedgekeurd. Het onderzoeksgeneesmiddel nivolumab wordt ter beschikking gesteld door farmaceutisch bedrijf BMS, die dit onderzoek mede financieel ondersteunt.

## 2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam de behandeling met DA-EPOCH-R is. Daarnaast wordt onderzocht of het geven van nivolumab kuren bij patiënten waarbij de ziekte niet meer aantoonbaar is na DA-EPOCH-R ervoor zorgt dat de ziekte langer wegblijft. Buiten onderzoeksverband kunnen artsen nivolumab nog niet voorschrijven aan patiënten met een lymfoom.

## 3. Achtergrond van het onderzoek

U heeft een diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) met bepaalde genetische afwijkingen. We noemen dit ook wel een dubbel-hit of triple-hit lymfoom (DH/TH lymfoom).

Patiënten met DLBCL worden standaard behandeld met chemo- en immuuntherapie (R-CHOP kuren). Uit meerdere studies is gebleken dat de kans dat patiënten met een DH/TH lymfoom genezen met alleen R-CHOP kuren laag is; ongeveer 30%. Zonder de genetische afwijkingen is de kans op genezing ongeveer 60%. Uit onderzoek is ook gebleken dat intensievere chemotherapieschema's meer patiënten met een DH/TH DLBCL genezen, maar helaas blijkt de ziekte dan toch vaak terug te komen.

U bent al begonnen aan de eerste R-CHOP kuur of heeft deze recentelijk afgemaakt. In dit onderzoek wordt voorgesteld u verder te behandelen met meer intensieve DA-EPOCH-R kuren.

Als na de DA-EPOCH-R behandeling geen of nauwelijks lymfoom activiteit wordt gezien op de PET-CT scan, wordt in dit onderzoek nog een jaar lang immuuntherapie met nivolumab gegeven. De verwachting is dat met deze immuuntherapie de kans op het terugkeren van de ziekte wordt verkleind.

Bij immuuntherapie wordt het lichaamseigen afweersysteem ingezet om tumorcellen te bestrijden. Nivolumab kan het afweersysteem stimuleren om de nog in uw lichaam aanwezige lymfoomcellen op te ruimen.

## 4. Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet, dan duurt de onderzoeksbehandeling in totaal ongeveer 16 maanden. Daarna zult u nog 5 jaar gevolgd worden.

### Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. Uw arts doet lichamelijk onderzoek, maakt een hartfilmpje (ECG) en beoordeelt de eerder gemaakte scans en bipten. Ook vraagt uw arts naar uw medische geschiedenis (als u bijvoorbeeld een ernstige auto-immuunziekte heeft dan kunt u niet meedoen).

U wordt ook getest op HIV, hepatitis B en C indien dit nog niet eerder gedaan is. Als u één van die ziektes heeft, zullen we u dit vertellen. Als u dit niet wilt weten, dan kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

## Behandeling

### DA-EPOCH-R

We behandelen u met 5 kuren DA-EPOCH-R (elke 3 weken één kuur), waarvan we denken dat het effectiever is dan behandeling met R-CHOP kuren. DA-EPOCH-R is eigenlijk een uitgebreide R-CHOP behandeling; de verschillen met R-CHOP zullen hieronder uitgelegd worden.

Ten eerste zal er een extra middel worden toegevoegd. Dit is het middel etoposide (de letter E in de kuur naam DA-EPOCH-R).

Ten tweede zullen 3 van de 5 chemotherapiemiddelen gedurende 4 dagen onafgebroken gegeven worden (in plaats van 1 gift in een kort tijdsbestek). De achterliggende gedachte is dat uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat snel groeiende cellen makkelijker doodgaan als ze gedurende een langere periode in aanraking zijn met chemotherapie.

Ten derde zal de dosering van de chemotherapie verhoogd of verlaagd worden tijdens de kuren. Dit wordt weergegeven met de letters DA in de kuur naam DA-EPOCH-R. DA staat voor de Engelse term "dose adjusted". Gebleken is dat er tussen mensen grote verschillen bestaan in de snelheid waarmee de chemotherapie door het lichaam afgebroken (geklaard) wordt. In het nieuwe schema wordt hiermee rekening gehouden en wordt de dosering van een volgende kuur aangepast naar aanleiding van uw bloedwaarden.

Daarnaast is het bekend dat uw type lymfoom vaker in het zenuwstelsel kan gaan zitten. Om dat te voorkomen zal u ook chemotherapie behandeling krijgen met ruggenprikken. Dit zal 5 keer plaatsvinden en kan doorgaans gelijktijdig gegeven worden met de DA-EPOCH-R kuren.

In onderstaande tabel is een DA-EPOCH-R kuur schematisch weergegeven:

Dag:		1	2	3	4	5	6 tot 15
Rituximab	infuus						
Etoposide	infuus continu						
Doxorubicine	infuus continu						
Vincristine	infuus continu						
Cyclofosfamide	infuus						
Prednis(ol)on	tablet						
G-CSF (groeihormoon voor witte bloedcellen)	injectie						Of langer tot herstel
Methotrexaat (of cytarabine)	ruggenprik						

### Nivolumab

Nadat de behandeling met de DA-EPOCH-R kuren is afgerond, wordt bij de patiënten waarbij de ziekte op dat moment niet of nauwelijks meer aantoonbaar is gestart met de onderhoudsbehandeling met nivolumab. Nivolumab wordt u eenmaal per 4 weken via een infuus toegediend op de dagbehandeling van uw ziekenhuis. De toediening van nivolumab duurt ongeveer een uur.

### Bezoeken en metingen

Bij de DA-EPOCH-R kuren worden de middelen etoposide, doxorubicine en vincristine gedurende 4 dagen continu toegediend met behulp van een infuuspomp. Voor de toediening van de eerste kuur zult u gedurende vijf dagen in het ziekenhuis worden opgenomen. Afhankelijk van het ziekenhuis waar u behandeld wordt, kunt u als dit goed verloopt en ook logistiek haalbaar is bij de volgende 4 kuren DA-EPOCH-R naar huis met de infuuspomp. De arts zal met u bespreken of dit mogelijk is. U moet dan wel de eerste vijf dagen van elke kuur naar de dagbehandeling komen om een nieuwe infuuszak met medicijnen aan te laten sluiten.

Tijdens de DA-EPOCH-R behandelingen komt u 2 keer per week voor controle naar het ziekenhuis. We nemen bloed af bij elk bezoek. Dit is om na te gaan of de kuurdosering aangepast moet worden. Tijdens de nivolumab behandeling komt u 1 keer per 4 weken naar het ziekenhuis. De duur van een bezoek kan variëren van 1 uur tot een hele dag (dag 1 van iedere DA-EPOCH-R kuur).

In bijlage 2 staat welke onderzoeken er bij elk van die bezoeken plaatsvinden.

### Anders dan bij gebruikelijke zorg

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht.

De volgende handelingen worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

- Voor het toedienen van DA-EPOCH-R kuren zal er een infuus ingebracht worden dat langer kan blijven zitten (een porth-a-cath of een PICC lijn via de bovenarm).
- Tijdens de DA-EPOCH-R kuren wordt halverwege de behandeling een PET- CT scan gemaakt, om het effect van de behandeling tussentijds te evalueren. Deze tussentijdse PET-CT scan wordt nog niet in elk ziekenhuis in Nederland standaard gedaan.
- CT scan: na 6 maanden en 12 maanden na start van de nivolumab behandeling wordt een CT scan gemaakt om het effect van de nivolumab behandeling te meten.
- Bloedafnames: in het begin en tijdens de DA-EPOCH-R en nivolumab behandeling wordt op 7 momenten extra bloed afgenomen voor onderzoek Dit gebeurt alleen op momenten dat u sowieso geprikt zou worden. U wordt dus niet extra geprikt. Bij dit wetenschappelijk onderzoek wordt onder andere met een gevoelige methode gekeken naar de aanwezigheid van kleine hoeveelheden lymfoomcellen. Dit wordt ook wel aanwezigheid van minimale restziekte genoemd

### 5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te doen verlopen en voor uw eigen veiligheid, is het belangrijk dat u zich aan de volgende afspraken houdt. De afspraken zijn dat u:

- de medicatie inneemt volgens de uitleg.
- niet ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet.
- afspraken voor bezoeken nakomt.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met uw arts:

- voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of geneesmiddelen van de drogist zijn.
- als u in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld.
- als u plotseling gezondheidsklachten krijgt.
- als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek.
- als uw contactgegevens wijzigen

### Zwangerschap van u of uw partner

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. Uw arts praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan uw arts. Indien uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger wordt, vraag haar dan om toestemming om dit aan uw arts te laten weten. De zwangerschap wordt dan gemeld aan de stichting HOVON en er wordt informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap verzameld.. Hiervoor zal apart toestemming worden gevraagd.

## 6. Mogelijke bijwerkingen en andere ongemakken

De onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven. De meest voorkomende bijwerkingen worden hier vermeld. Het is 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.

### DA-EPOCH-R therapie

De belangrijkste bijwerking van de DA-EPOCH chemotherapie is tijdelijke onderdrukking van de normale bloedcelaanmaak. Hierdoor kan een tijdelijk tekort aan rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes ontstaan. De rode bloedcellen en bloedplaatjes worden zo nodig aangevuld met bloedtransfusies. De tekorten aan witte bloedcellen worden behandeld met groeihormoon injecties onder de huid. Er blijft echter een risico dat u tijdens de kuren een verhoogde vatbaarheid voor infecties heeft. Daarom wordt op voorhand gestart met antibiotica om infecties te voorkomen. Wanneer er toch koorts optreedt in combinatie met een tekort aan witte bloedcellen zult u, zo nodig in het ziekenhuis, behandeld worden met antibiotica.

Predniso(lo)n kan een opgeblazen gevoel geven, stemmingsveranderingen en verhoging van de bloedsuikerwaarden. Vincristine kan tintelingen in de vingers en soms een doof gevoel in de voeten veroorzaken. Daarnaast kan het gebruik van vincristine leiden tot verstopping van het maag-darmkanaal. Deze bijwerkingen zijn meestal tijdelijk van aard. DA-EPOCH behandeling leidt vrijwel altijd tot tijdelijke misselijkheid en kaalheid van de hoofdhuid. Op andere plaatsen op het lichaam kan ook kaalheid optreden.

Rituximab kan tijdens de toediening bijwerkingen geven, zoals koorts, koude rillingen, hoofdpijn, moeheid, soms jeuk, en tijdelijke roodheid van de huid. Daarnaast komt soms ook misselijkheid voor en bloeddrukdaling. Deze bijwerkingen zijn voor een groot deel te voorkomen door het infuus langzaam te laten lopen. Om deze reden wordt rituximab tijdens de eerste kuur extra langzaam toegediend, en wordt tevoren paracetamol en antiallergische voorgeschreven.

### **Ruggenprik**

Tijdens de DA-EPOCH-R kuren krijgt u ruggenprikken met het middel methotrexaat of cytarabine. Het kan zijn dat u na de ruggenprik hoofdpijn hebt die verdwijnt bij liggen. Dit komt doordat er dan nog wat hersenvocht lekt. Dit is onschuldig en gaat meestal vanzelf na een paar dagen over. Indien dit niet gebeurt moet u uw arts waarschuwen zodat besproken kan worden of het nodig is dit probleem met een kleine ingreep te verhelpen.

### **Nivolumab**

De meest voorkomende bijwerkingen die bij de behandeling met nivolumab worden gezien, zijn onder meer: vermoeidheid, hoesten, misselijkheid, huiduitslag, verstopping of diarree, jeuk, huiduitslag, longontsteking, gewrichtspijn en stoornissen in de functie van de hormoonproducerende klieren (auto-immuunreacties). De meeste van deze bijwerkingen zijn mild en kunnen met standaard geneesmiddelen worden behandeld.

### **Bloedafnames**

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Alles bij elkaar nemen we in de looptijd van de studie 7 maal 50 ml extra bloed bij u af (zie bijlage 2). Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

### **Stralingsbelasting**

Bij CT scans en PET scans maken we gebruik van röntgenstraling en radioactieve stoffen. De stralingsbelasting hierdoor veroorzaakt wordt uitgedrukt in MilliSievert (mSv). Dat is de eenheid die gebruikt wordt om straling te meten.

De stralingsbelasting van een CT scan is 14,2 mSv en van een PET scan 7mSv. De stralingsbelasting van een gecombineerde PET-CT scan is  $14,2+7= 21,2$  mSv. De totale stralingsbelasting in dit onderzoek is 92 mSv (3 gecombineerde PET- CT scans en 2 aparte CT scans). Hiervan is 35,4 mSv extra in het kader van dit onderzoek. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ongeveer 2,5 mSv per jaar. Als u vaker meedoet aan wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met uw arts of deelname nu verstandig is.

## **7. Mogelijke voor- en nadelen**

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. Het voordeel van deelname aan dit onderzoek is dat u, indien na de DA-EPOCH-R kuren niet of nauwelijks aantoonbare ziekte wordt gevonden, een extra geneesmiddel (nivolumab) krijgt waarvan we verwachten dat het uw kans op genezing vergroot, maar zeker is dit niet. Daarnaast hopen we met de intensievere DA-EPOCH-R kuren een beter behandelresultaat te bereiken. Maar ook dit is niet zeker. Het nadeel is dat u kans heeft op meer bijwerkingen en dat u een iets grotere kans hebt op lage bloedwaarden tijdens de behandeling.

Verder zult u bij deelname vaker naar het ziekenhuis moeten komen en kan het ook zijn dat u voor de toediening van de DA-EPOCH-R kuren vaker in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 beschreven.

## **8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig.

Als u niet wilt meedoen, dan wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw ziekte. Deze behandeling zal bestaan uit R-CHOP kuren of DA-EPOCH-R kuren. Uw arts kan u meer vertellen over de andere behandelingsmogelijkheden die er zijn en de bijbehorende voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld dan wel gecontroleerd voor uw ziekte. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan uw arts.

De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, dan laat uw arts dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

## **9. Einde van het onderzoek**

Uw deelname aan het onderzoek stopt 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.
- u zelf kiest om te stoppen.
- u zwanger wordt.
- uw arts het beter voor u vindt om te stoppen.
- stichting HOVON, de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

De medicatie die u gebruikt heeft bij het onderzoek, is niet beschikbaar na afloop van het onderzoek. De onderzoeker zal met u praten over de mogelijkheden voor eventuele verdere medische zorg.

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](http://www.hematon.nl)).



## 10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal (bloed en lymfklierbiopt) en uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke patiënt krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de gegevens komt te staan. Uw naam en andere persoonsgegevens worden weggelaten. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

### Vertrouwelijkheid van uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoeker en de medewerkers van het ziekenhuis die de onderzoeker helpen met de uitvoering van het onderzoek weten dat uw naam bij de code hoort. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, nooit met uw naam. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

### Toegang tot uw gegevens voor controle

Sommige personen kunnen op de onderzoekslocatie toegang krijgen tot al uw gegevens. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt, het onderzoeksteam, een kwaliteitscontroleur die door de opdrachtgever van het onderzoek is ingehuurd, een controleur van het farmaceutisch bedrijf BMS, een kwaliteitscontroleur van het ziekenhuis en de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

### Bewaring en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal

Uw medische gegevens zullen tot 5 jaar na start van uw behandeling worden verzameld. Uw gegevens met betrekking tot het onderzoek worden vervolgens 15 jaar bewaard op de onderzoekslocatie en 15 jaar bij de opdrachtgever stichting HOVON.

In de periode voorafgaand aan deze studie heeft u een aantal standaard onderzoeken gehad waarmee uiteindelijk bij u de diagnose is gesteld. Hierbij zijn één of meerdere weefselbiopten bij u afgenomen. Het weefselbiopt, waarop bij u de diagnose diffuus grootcellig B-cel lymfoom gesteld is, zal ook door een onafhankelijk panel van gespecialiseerde artsen (pathologen) worden onderzocht om de diagnose te bevestigen. Hiervoor wordt het bij u afgenomen weefselbiopt verzonden naar het VU Medisch Centrum.

De PET-CT en CT scans die gemaakt zijn bij de diagnose, maar ook de beelden tijdens en na behandeling, worden door een onafhankelijk panel van nucleair geneeskundigen beoordeeld. De

PET-CT scans worden gecodeerd opgeslagen op een centrale server van de firma Keosys in Frankrijk. Deze firma is gespecialiseerd in medische beeldvorming.

Voor het aanvullende laboratorium onderzoek dat bij dit onderzoek hoort wordt uw lichaamsmateriaal (bloed en lymfklierbiopt) verstuurd naar het VU Medisch Centrum, het Universitair Medisch Centrum Groningen en het bedrijf Adaptive Biotech in Seattle (VS). Uw lichaamsmateriaal wordt alleen gecodeerd doorgegeven.

#### **Bewaring en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor ander onderzoek.**

Wij willen uw gegevens en overgebleven lichaamsmateriaal graag bewaren. Misschien kunnen we daar later extra onderzoek mee doen. Het gaat dan om onderzoek met als doel meer te leren over de ziekte die u heeft, om de diagnose en behandeling te kunnen verbeteren. Soms wordt dit onderzoek uitgevoerd op stukjes (genen) van erfelijk materiaal (DNA/RNA). Op deze wijze kan beter worden begrepen hoe de ziekte ontstaat.

Mogelijk kan deze informatie in de toekomst leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor die ziekte. Opgeslagen lichaamsmateriaal kan alleen met toestemming van de stichting HOVON voor wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt. Het opslaan van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek wordt een biobank genoemd. Uw lichaamsmateriaal wordt 15 jaar bewaard.

Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. Als u er voor kiest geen toestemming te geven dan heeft dit geen invloed op uw deelname aan het onderzoek. U kunt de toestemming ook altijd weer intrekken. Uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

#### **Informatie over onverwachte bevindingen**

Tijdens dit onderzoek kan er bij toeval iets gevonden worden dat niet van belang is voor het onderzoek maar wel voor U. Als dit belangrijk is voor uw gezondheid, dan zult u op de hoogte worden gesteld door uw behandelend arts. U kunt dan bespreken wat er gedaan moet worden. Ook hiervoor geeft u toestemming.

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

#### **Intrekken toestemming**

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Dit geldt voor dit onderzoek en ook voor het bewaren en het gebruik voor het toekomstige onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek. Uw lichaamsmateriaal wordt na intrekking van uw toestemming vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan, dan worden die gegevens nog wel gebruikt

#### **Doorgifte naar landen buiten de Europese Unie (EU)**

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook worden doorgestuurd naar landen buiten de EU. Ontvangers van deze gegevens zijn het bedrijf Adaptive Biotech in Seattle (VS), voor aanvullend laboratorium onderzoek. Gegevens over bijwerkingen worden gedeeld met BMS New York (VS). In Amerika zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

#### **Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens**

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen.

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor dit onderzoek is dat:

Stichting HOVON en <UMCG>. Zie bijlage 1 voor contactgegevens en website.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van <UMCG> of de Autoriteit Persoonsgegevens. Zie bijlage 1 voor contactgegevens.

#### **Registratie van het onderzoek**

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) en [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl). Daarin zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder HOVON 152 DLBCL

## **11. Verzekering voor proefpersonen**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage 3** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

## 12. Informeren huisarts

Wij sturen uw huisarts altijd een bericht om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

## 13. Geen vergoeding voor meedoen

De studiemedicatie, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Voor bezoeken aan het ziekenhuis die u speciaal voor dit onderzoek moet maken, zal een vergoeding voor de reiskosten worden gegeven. Informeer hierover bij het onderzoeksteam.

## 14. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij een onafhankelijke arts. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtencommissie van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage 1**: Contactgegevens.

## 15. Ondertekening toestemmingsformulier

Wij adviseren u om tenminste één week te nemen om over uw deelname na te denken en daarna te laten weten of u mee wilt doen. U kunt deze tijd mede gebruiken om aanvullende vragen te stellen. Als uw behandelend arts het medisch noodzakelijk vindt om eerder met de behandeling te beginnen, dan zal hij/zij bij u aangeven dat een kortere bedenktijd noodzakelijk is. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

## Bijlagen bij deze informatie

1. Contactgegevens
2. Behandelschema / schema onderzoekshandelingen
3. Informatie over de verzekering
4. Toestemmingsverklaring
5. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek

**Contactgegevens****Meer informatie**

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de arts in uw ziekenhuis:

<Drs. M. Nijland      Telefoonnummer: 050-3614582 >

of bij:

**Onafhankelijk arts**

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen

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

**Functionaris voor de gegevensbescherming**

De functionaris voor de gegevensbescherming in uw ziekenhuis is /is te bereiken via :

< Mw B.M.Y. Sieperda                      Telefoonnummer 050-3614836 >

**Klachten**

Een klacht kunt u indienen bij

< De Klachtencommissie van het UMCG. Telefoonnummer: 050-3613300

**Stichting HOVON**

Voor meer informatie over de stichting HOVON kunt u kijken op de website: [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl).

Voor vragen aan stichting HOVON over uw rechten bij verwerking van de persoonsgegevens kunt u contact opnemen met HOVON Data Centrum, telefoonnummer 010 7041560

### Schema van de geplande onderzoeken

	voor R-CHOP kuur	Bij registratie	op 1e dag van elke DA-EPOCH R kuur	2 keer per week gedurende DA- EPOCH-R kuren	Halverwege: na 3e kuur (1 R CHOP + 2 DA- EPOCH-R)	Einde DA- EPOCH-R behandeling	Bij start nivolumab behandeling	op 1e dag van iedere nivolumab kuur	tijdens nivolumab behandeling (na 3,6,9 en 12 maanden)	gedurende follow-up, eerste twee jaar iedere 6 maanden, daarna jaarlijks tot 5 jaar na start behandeling
poli-bezoek	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
lichamelijk onderzoek	X	X	X		X	X	X	X		X
opname voor DA-EPOCH- R <sup>(a)</sup> en plaatsen PICC lijn of porth-a-cath (eenmalig)			X							
Bloedonderzoek	X	X <sup>(b)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	
Lymfklierbiopsie (afgenomen bij diagnose)	X									
Beenmergbiopsie (afgenomen bij diagnose)	X									
ECG	X	X <sup>(b)</sup>								
PET-CT scan	X					X				
CT scan									X <sup>(c)</sup>	X <sup>(d)</sup>
Zwangerschapstest	X	X <sup>(b)</sup>								
afname extra bloed voor het onderzoek			X		X		X		X	

a) Gedurende 5 dagen voor toediening van eerste kuur, en ook indien bij de volgende 4 kuren poliklinische toediening niet haalbaar is

b) Alleen indien dit niet voor de 1e R-CHOP is gedaan

c) CT scan alleen na 6 en 12 maanden

d) In de follow-up periode alleen bij verdenking op terugkeer van de ziekte.

Legenda:

X	handeling voor de studie
X	standaard handeling

### Informatie over de verzekering

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

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

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

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	HDI Global SE, the Netherlands
Adres:	Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM
Telefoonnummer:	010 - 40 36 100
E-mail:	<a href="mailto:info@nl.hdi.global">info@nl.hdi.global</a>
Onderzoek:	HOVON 152 DLBCL
Contactpersoon:	hr. M. Wijnsma, kantoor Amsterdam 020 - 56 50 654

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

De verzekering dekt de volgende schade niet:

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



**Toestemmingsverklaring**

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

**HOVON 152: Onderzoek naar het effect van DA-EPOCH-R kuren gevolgd door nivolumab kuren bij patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom met een bewezen afwijking van het MYC gen en het BCL2 gen en/of het BCL6 gen**

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

Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.

Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts, dat ik meedoe aan dit onderzoek

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

Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Mijn arts heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.

Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens, bloedmonsters en lymfklierbiopt op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming voor het delen van mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal met de buitenlandse partijen die vermeld staan in de informatiebrief.

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

Ik geef toestemming geïnformeerd te worden over bevindingen van het geschiktheidsonderzoek of over toevallsbevindingen van onderzoek op lichaamsmateriaal, als deze belangrijk zijn voor mijn gezondheid.

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

Ik geef **wel/geen**\* toestemming voor opslag van overgebleven lichaamsmateriaal in een biobank voor maximaal 15 jaar na afloop van de studie voor de doelen zoals die in de informatiebrief staan (waaronder DNA onderzoek).

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

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 arts (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

**Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):**

**Naam:** \_\_\_\_\_ **Functie:** \_\_\_\_\_

**Handtekening:** \_\_\_\_\_ **Datum:** \_\_ / \_\_ / \_\_