

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Een fase 3 gerandomiseerd onderzoek om standaard chemo-immunotherapie te vergelijken met ofwel een directe activator van celdood (Venetoclax) met een antistof (Rituximab) ofwel een CD20 antistof Obinutuzumab met Venetoclax ofwel Venetoclax in combinatie met Obinutuzumab en een kinase remmer (Ibrutinib) in fitte patiënten met voorheen onbehandelde Chronische Lymfatische Leukemie (CLL).

Officiële titel: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus Rituximab plus Venetoclax (RVe) versus Obinutuzumab (GA101) plus Venetoclax (GVe) versus Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation.

Geachte heer, mevrouw,

Uw behandelend arts heeft u gevraagd aan het hierboven genoemde medisch wetenschappelijk onderzoek deel te nemen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Wij vragen u mee te doen aan dit onderzoek, omdat u Chronisch Lymfatische Leukemie heeft en behandeld moet worden. Het onderzoek zal in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland en buiten Nederland worden uitgevoerd. In totaal zullen ongeveer 920 patiënten meedoen.

U kunt ervoor kiezen om de gewone behandeling te krijgen of u kunt ervoor kiezen om aan het onderzoek mee te doen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met uw 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 een van de andere artsen die in bijlage 1 vermeld staan.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

De huidige standaard behandeling van Chronisch Lymfatische Leukemie (CLL) bestaat uit een combinatie van chemotherapie en immunotherapie met Rituximab, een eiwit (antilichaam) dat is gericht tegen een structuur op de oppervlakte van de CLL cellen. De keuze van de chemotherapie wordt bepaald door leeftijd en conditie van de patiënt. Onlangs is een effectiever antilichaam beschikbaar gekomen (Obinutuzumab), dat er mogelijk voor zorgt dat het langer duurt voordat patiënten met CLL opnieuw moeten worden behandeld. Ook is er recent een nieuw medicijn ontwikkeld, Venetoclax, dat heel gericht ingrijpt op de overleving van de kankercel. Daarnaast is sinds enige tijd Ibrutinib beschikbaar, een medicijn dat kankercellen kan doden door signalen te blokkeren die nodig zijn voor de overleving van de kankercellen.

Er zijn aanwijzingen dat deze nieuwere medicijnen effectiever zijn en minder bijwerkingen hebben dan de standaard chemotherapie en in de toekomst mogelijk chemotherapie kunnen vervangen. Venetoclax is nog niet geregistreerd en is daarom nog niet beschikbaar voor behandeling buiten studieverband.

Dit onderzoek vergelijkt de effectiviteit en bijwerkingen van de standaard behandeling bestaande uit chemotherapie plus immunotherapie (Rituximab) met 3 verschillende behandelingen zonder chemotherapie: 1) Rituximab plus Venetoclax; 2) Obinutuzumab plus Venetoclax en 3) Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax.

2. Welke behandelingen worden onderzocht?

1. De standaardbehandeling is chemotherapie plus Rituximab. Dit is de behandeling die aanbevolen zou worden indien u niet zou meedoen aan deze studie.
Afhankelijk van uw leeftijd bestaat de chemotherapie uit Fludarabine plus Cyclofosfamide (voor patiënten van 65 jaar of jonger) of Bendamustine (voor patiënten ouder dan 65 jaar).
2. Rituximab plus Venetoclax.
3. Obinutuzumab plus Venetoclax.
4. Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax.

Door loting wordt bepaald welk van deze vier behandelingen u zult krijgen. Uw arts heeft geen invloed op de loting. Zowel u als uw arts krijgen de uitslag van de loting te horen. De loting (ook wel randomisatie genoemd) is nodig om de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek op onafhankelijke wijze over de vier behandelingen te verdelen. De kans om voor een bepaalde wijze van behandeling in aanmerking te komen, is voor iedere mogelijkheid even groot.

3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Onderzoek en controle voorafgaande aan de behandeling

Voordat de behandeling kan starten zal er onderzoek gedaan worden om uw ziekte optimaal in beeld te brengen. De meeste van deze onderzoeken vinden bij alle patiënten met CLL plaats, maar een aantal onderzoeken zijn specifiek voor dit onderzoek. Welke onderzoeken meer of anders zijn dan de reguliere behandeling is beschreven in paragraaf 5.

Een overzicht van onderstaande behandelingen is te vinden in bijlage 3.

Behandeling

Standaard Behandeling (Chemo-immunotherapie):

- Fludarabine, Cyclofosfamide en Rituximab (FCR) voor patiënten van 65 jaar en jonger

Patiënten die behandeld worden met FCR krijgen deze kuur 1 x per 4 weken, met een maximum van 6 kuren. Fludarabine en Cyclofosfamide worden de eerste 3 dagen van elke kuur per infuus toegediend in een bloedvat.

Rituximab wordt ook via een infuus langzaam toegediend op de eerste dag van elke kuur.

- Bendamustine en Rituximab (BR) voor patiënten ouder dan 65 jaar

Patiënten die behandeld worden met BR krijgen deze kuur 1 x per 4 weken, met een maximum van 6 kuren. Bendamustine wordt op de eerste 2 dagen van elke kuur per infuus toegediend in een bloedvat.

Rituximab wordt op de eerste dag van elke kuur toegediend, eveneens per infuus.

Rituximab plus Venetoclax (RVe):

Deze behandeling bestaat uit 12 kuren Venetoclax. Iedere kuur duurt 28 dagen (4 weken). De eerste 6 kuren worden gecombineerd met Rituximab, welke wordt toegediend op dag 1 van de eerste 6 kuren. Venetoclax tabletten moeten 1x per dag worden ingenomen. De dosis wordt vanaf dag 22 van kuur 1 wekelijks verhoogd tot een maximale dosis van 400 mg per dag is bereikt (dit heet: dosis-escalatie).

Obinutuzumab plus Venetoclax (GVe):

Deze behandeling bestaat uit 12 kuren Venetoclax (zie vorige paragraaf voor wijze van inname). Iedere kuur duurt 28 dagen (4 weken). De eerste 6 kuren worden gecombineerd met Obinutuzumab, dat per infuus wordt toegediend op dag 1 van de eerste 6 kuren. Om een sterker effect te krijgen wordt Obinutuzumab in de eerste kuur drie of vier keer toegediend.

Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax (GIVe):

Deze behandeling bestaat uit 12 kuren Venetoclax plus Ibrutinib. Iedere kuur duurt 28 dagen (4 weken). Afhankelijk van het succes van de behandeling kan de Ibrutinib voortgezet worden na de 12 kuren. De eerste 6 kuren worden gecombineerd met Obinutuzumab (1000 mg). Zie voorgaande paragrafen voor wijze van inname Venetoclax.

De Ibrutinib tabletten moeten 1 x daags ingenomen worden, te beginnen op dag 1 van de eerste kuur. De duur van de behandeling is minimaal 12 kuren (van 28 dagen).

Of de behandeling daarna wordt voortgezet hangt af van de eventuele aanwezigheid van zeer kleine aantallen CLL cellen in het bloed, de zogenaamde minimal residual disease (MRD). De Ibrutinib behandeling wordt gestaakt als het aantal CLL cellen bij twee opeenvolgende bepalingen onder een bepaalde waarde is (wij noemen dat: MRD-negatief). Als er nog wel CLL cellen aantoonbaar zijn zal de behandeling voor in totaal maximaal 36 maanden worden voortgezet.

Venetoclax dosis-escalatie

Aan het begin van de Venetoclax behandeling en de eerste dagen van de dosis-escalatie zult u zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat de (op zich gunstige!) snelle daling van het aantal CLL cellen ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, met name voor de nier (het zogenaamde tumorlyssyndroom).

Om dit tumorlyssyndroom te voorkomen, zal in deze fase frequent bloedonderzoek plaatsvinden (vóór, 6-8 uur na, en 24 uur na inname van Venetoclax). Uw risico op het ontwikkelen van het tumorlyssyndroom hangt af van de hoeveelheid CLL cellen in uw bloed, de grootte van de lymfeklieren en de functie van uw nieren. Het kan zijn dat kortdurende ziekenhuisopname nodig is bij de start van de Venetoclax behandeling en de dosis-escalatie. Bij bijwerkingen kan het nodig zijn het verhogen van de dosis uit te stellen of geheel te onderbreken en na een korte periode te herstarten. Uw arts zal u adviseren hoe en waar u de Venetoclax moet innemen.

Follow up periode

Na de behandeling start de zogenaamde follow-up periode. Tijdens deze periode wordt gekeken naar het effect en de veiligheid van de behandeling op de langere termijn. Deze periode duurt minimaal tot en met een eventueel noodzakelijke nieuwe behandeling. U komt in de follow up elke 3 maanden voor controle op de polikliniek. Dit is niet vaker dan wat gebruikelijk is na behandeling voor CLL.

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 of aan een ander onderzoek deelneemt. Daarnaast is het ook van belang dat u uw afspraken nakomt.

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 zwanger wordt tijdens het onderzoek en tot 2 jaar na einde van de behandeling.

Bent u een man? Dan mag u tijdens en tot anderhalf jaar na het einde van de behandeling geen kind verwekken. Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedsmiddelen bespreken. Deze moeten worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende anderhalf jaar daarna.

Wordt u of uw partner toch zwanger in de onderzoeksperiode? Neem dan direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor uw ongeborn kind. De effecten van Obinutuzumab, Ibrutinib en Venetoclax op een ongeborn baby zijn onbekend en kunnen schadelijk zijn. U zult in het geval dat u zwanger wordt uit het onderzoek worden teruggetrokken en tegelijkertijd in de gaten worden gehouden.

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

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht. Gedurende het hele onderzoek moet u ongeveer 2 tot 40 keer vaker naar het ziekenhuis komen dan bij een behandeling met reguliere medicijnen (het aantal extra bezoeken is afhankelijk van de gelote arm). Ook is mogelijk dat u tijdens de eerste kuren 2 nachten in het ziekenhuis wordt opgenomen (zie uitleg boven bij behandeling met Venetoclax).

Aanvullend laboratorium onderzoek

Om meer te weten te komen over uw ziekte en over de invloed van bovengenoemde behandelingen op de ziekte, is wetenschappelijk onderzoek zeer belangrijk. Naast dat we willen weten of de behandeling aanslaat, willen we ook meer over de ziekte te weten komen. Voor dit onderzoek is lichaamsmateriaal zoals bloed en beenmerg nodig. Er is namelijk gebleken dat er tussen patiënten met CLL grote onderlinge verschillen zijn in de kwaadaardige cellen maar ook de goedaardige cellen die bijvoorbeeld betrokken zijn bij de normale lymfklierfunctie. Mogelijk willen we in de toekomst ook nog onderzoek doen met eventueel bloed en beenmerg dat overblijft.

De volgende onderzoeken worden specifiek voor dit onderzoek uitgevoerd:

- **Afname van beenmerg.** In sommige gevallen kan zijn dat bloedwaarden aanleiding geven om voor start van de behandeling een beenmergonderzoek te verrichten. Tijdens het onderzoek wordt in ieder geval 1 maal een beenmerg onderzoek gedaan. Dit gebeurt aan het eind van de behandeling om heel nauwkeurig de aanwezigheid van leukemie cellen te bepalen. Bij de beenmergpunctie wordt dan 10 ml beenmerg voor het onderzoek afgenomen.
- **Afname van extra bloed (tijdens een voor reguliere zorg geplande bloedafname wordt er extra bloed afgenomen).** Ter controle van de diagnose wordt er bij start extra bloed afgenomen (35 ml). Ter bepaling van de zogenaamde MRD (zie boven) en voor aanvullend laboratorium onderzoek naar de specifieke eigenschappen van uw CLL cellen wordt er tijdens kuur 1 en 2 en in

maand 9, 12 en 15 na de start van de behandeling 25 tot 70 ml extra bloed afgenomen. Ook wordt in geval van progressie extra bloed (90ml) afgenomen.

- **CT scan.** Voor start van de behandeling, en aan het eind van de behandeling wordt een CT scan gemaakt om de respons op uw ziekte goed in kaart te brengen. Wanneer bij tussentijdse evaluatie door uw arts geen klieren en vergrote milt meer voelbaar zijn, kan het nodig zijn om een CT scan te maken om te zien of de ziekte echt helemaal verdwenen is. Ten opzichte van de standaardbehandeling zal er 1 (en maximaal 2) extra CT-scan(s) (maximaal 50 mSv) worden gemaakt. Wanneer u niet aan het onderzoek zou deelnemen, wordt er namelijk één CT-scan gemaakt. Ter vergelijking, de jaarlijkse natuurlijke achtergrondstralenbelasting in Nederland: hoeveelheid stralen in de lucht e.d. is 2.4 mSv.
- **Vragenlijsten voor de kwaliteit van leven.** Het is belangrijk om te weten of de behandeling uw kwaliteit van leven verbetert. Vandaar dat u bij aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en na afsluiten van de behandeling gevraagd zal worden meerdere vragenlijsten in te vullen, die inzicht geven in de kwaliteit van leven. De vragenlijsten zullen aanvankelijk 1x per half jaar en later 1x per jaar worden toegestuurd. De lijsten zijn in ongeveer 15 minuten in te vullen. Het invullen van de vragenlijst kan op papier. Het onderzoeksteam zal dit verder met u bespreken.
- **Zwangerschapstesten.** Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal voor start van de behandeling en gedurende de behandeling zwangerschapstesten worden verricht.

Een overzicht met alle onderzoeken staat in bijlage 4.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw arts zal met u eventuele andere behandelingsmogelijkheden bespreken.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

De belangrijkste bijwerkingen per medicatie zijn:

- Fludarabine, Cyclofosfamide en Bendamustine: daling van de witte bloedcellen waardoor er een verhoogd risico op infecties is.
- Rituximab en Obinutuzumab: allergie-achtige reacties tijdens toediening van medicatie.
- Ibrutinib: verhoogd bloedingsrisico en elke patiënt heeft tot ongeveer 5% kans op niet levensbedreigende hartritmestoornissen.
- Venetoclax: (tijdelijke) nierfunctieproblemen en verstoring van de balans van zouten in het bloed ten gevolge van snelle tumorcel afbraak, het zogeheten tumorlyssyndroom.

Meer informatie over bijwerkingen van Fludarabine, Cyclofosfamide, Bendamustine, Rituximab, Obinutuzumab, Ibrutinib en Venetoclax kunt u terug vinden in bijlage 5. Alleen de meest voorkomende bijwerkingen staan daar vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen 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.

De bijwerkingen van de Obinutuzumab, Ibrutinib en Venetoclax zijn over het algemeen mild.

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

Als u aan dit onderzoek mee doet, heeft u 75% kans dat u een nieuwe behandeling krijgt die, in tegenstelling tot de standaardbehandeling voor uw ziekte, geen chemotherapie zal bevatten. Er is wel een kans dat u daardoor andere bijwerkingen ervaart dan met de standaardbehandeling. De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt, kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met CLL.

In dit onderzoek zult u goed in de gaten worden gehouden door middel van extra bloedonderzoeken rond het ophogen van de Venetoclax om bijwerkingen vroegtijdig te signaleren. Sommige patiënten hebben een hoog risico op tumorlyssyndroom. Deze bijwerking wordt uitgelegd in bijlage 5. Deze patiënten worden telkens twee nachten opgenomen als de dosering van de Venetoclax wordt opgehoogd. Tenslotte worden er extra onderzoeken verricht, zoals vermeld in deze informatiebrief.

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 ondertekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt dan de behandeling die u anders ook zou krijgen (de standaardbehandeling).

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 langdurig onder controle blijven, in ieder geval tot aan een eventueel noodzakelijke nieuwe behandeling.

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

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

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 6.

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

Het onderzoek wordt zo nauwkeurig mogelijk volgens protocol uitgevoerd. Het kan voorkomen dat uw arts op basis van medische redenen, zoals bijwerkingen, de behandeling aanpast of eerder stopt. Het kan ook zijn dat er nieuwe informatie over uw ziekte of de onderzoeksbehandeling bekend wordt. U moet dan vooral denken aan risico's op een aandoening die door medisch ingrijpen kunnen worden verkleind of tegengegaan, of aan een aandoening die behandeld moet worden. In dergelijke situaties zult u hierover door uw behandelend specialist worden geïnformeerd. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek. Met uw toestemming brengen we ook uw huisarts op de hoogte. Als u niet over dit soort resultaten geïnformeerd wil worden, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

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

Uw gegevens

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

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

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

Uw medische gegevens zullen langdurig verzameld worden, in ieder geval tot en met een eventueel noodzakelijke nieuwe behandeling. Vervolgens worden alle gegevens met betrekking tot het onderzoek nog 15 jaar bewaard.

Uw lichaamsmateriaal

Voor het aanvullende laboratorium onderzoek met uw lichaamsmateriaal dat bij dit onderzoek hoort wordt uw lichaamsmateriaal verstuurd naar een centraal laboratorium in Duitsland. Hier wordt onderzoek gedaan om meer te weten te komen over de ziekte. Ook vragen we uw toestemming te geven voor het opslaan van uw bloed en beenmerg voor ten minste 30 jaar voor eventueel

toekomstig onderzoek. Uw lichaamsmateriaal zal in Duitsland worden opgeslagen. Maar kan alleen in overleg met de Nederlandse studiecoördinatoren worden gebruikt voor onderzoek.

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 hiervoor 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 u ontvangt ook geen aanvullende reiskostenvergoeding.

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

De Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de brochure medisch wetenschappelijk onderzoek.

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 de onderzoeksarts, uw behandelend arts of andere artsen in uw ziekenhuis.

Als u voor of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, dan 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 met bijlagen heeft ontvangen.

*Bijlagen:

1. Contactgegevens
2. Brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek
3. Behandelprogramma
4. Overzicht van onderzoeken
5. Bijwerkingen Fludarabine, Cyclofosfamide, Bendamustine, Rituximab, Obinutuzumab, Ibrutinib en Venetoclax
6. Informatie over de verzekering
7. Toestemmingsverklaring

Contactgegevens**Meer informatie**

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij uw behandelend arts of de onderzoeker:

Mw. dr. A.J. Croockewit

Telefoonnummer: 024 – 3614762

Onafhankelijk arts

Als onafhankelijk arts kunt u raadplegen:

Mw. dr. C.M.L. van Herpen

Telefoonnummer: 024 – 3614794

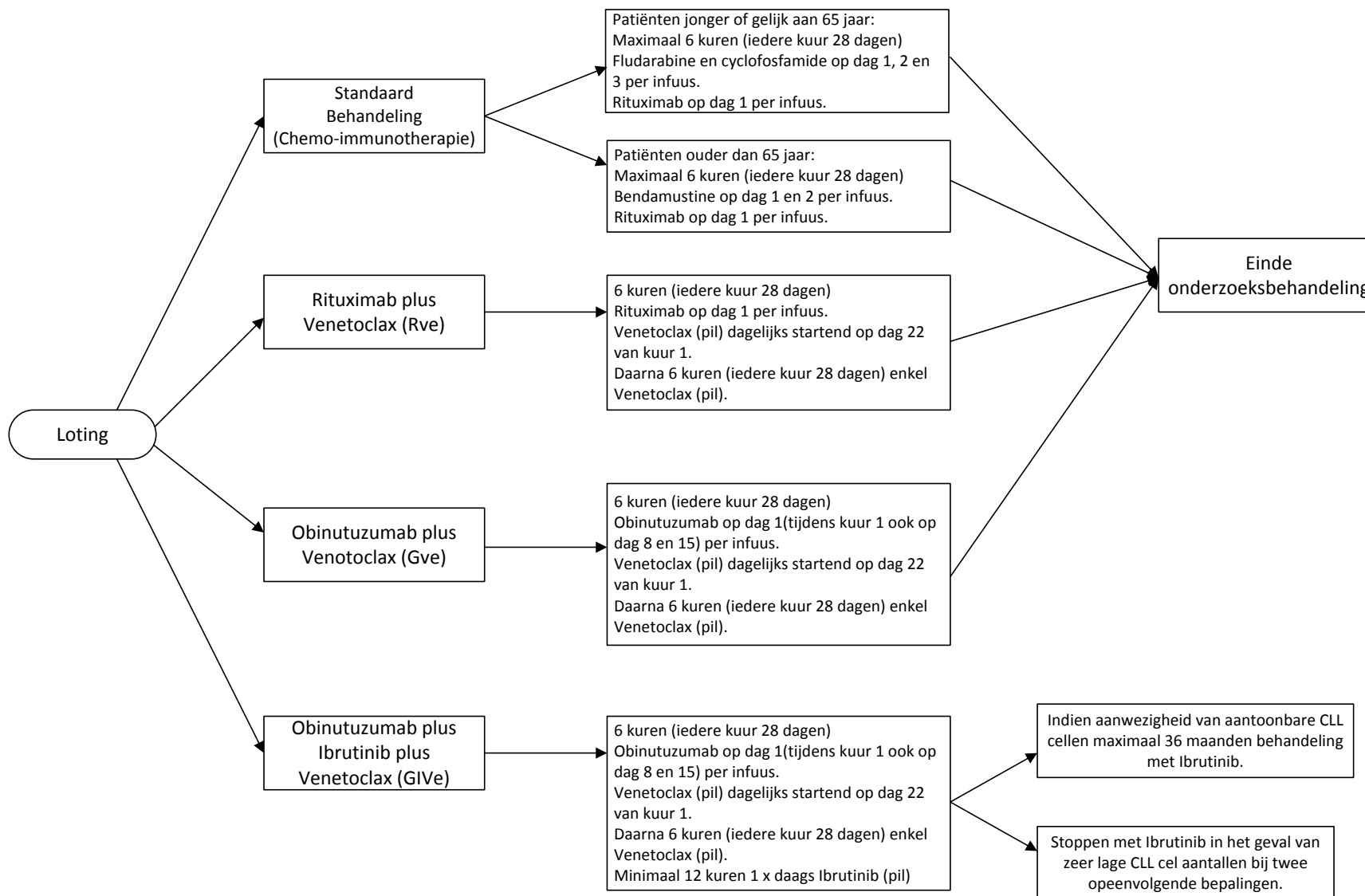
Klachten

Een klacht kunt u indienen bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Radboudumc. De klachtencommissie is te bereiken op telefoonnummer 024 – 3619105.

Stichting HOVON

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

Behandelschema



Overzicht van onderzoeken**Onderzoeken Standaard Behandeling (Chemo-immunotherapie)**

Onderzoek	Bij start	Dag 1 van kuur 1-6	Voor start van kuur 4	Aan het einde van de behandeling	Elke 3 maanden na het einde van de behandeling	7 maanden na het einde van de behandeling	Bij progressie
Policonrole	X	X	X	X	X	X	
Afnemen toestemmingsverklaring	X						
Bloedonderzoek	X	X	X	X	X	X	X
Beenmergonderzoek	(X) ¹				X ²		
CT of MRI	X				(X) ³		
Hartfilmpje of hartfunctieonderzoek	X						
Kwaliteit van leven vragenlijst	X		X	X	X	X	

¹ Alleen als bloedwaarden daar aanleiding toe geven, wordt er bij start behandeling ook een beenmergonderzoek gedaan.

² Eenmalig, ongeveer drie maanden na het einde van de behandeling.

³ Wanneer u arts het noodzakelijk vindt, kan het zijn dat er ook tussentijds een CT scan gemaakt wordt.

Onderzoeken bij Rituximab plus Venetoclax of Obinutuzumab plus Venetoclax of Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax

Onderzoek	Bij start	Dag 1 van kuur 1-6	Dag 1 van kuur 7-12	Voor start kuur 4, 7 en 10	Aan het einde van de behandeling	Elke 3 maanden na het einde van de behandeling
Policonrole	X	X	X	X	X	X
Afnemen toestemmingsverklaring	X					
Bloedonderzoek	X	X	X	X	X	X
Beenmergonderzoek	(X) ¹					X ²
CT of MRI	X					(X) ³
Hartfilmpje of hartfunctieonderzoek	X					
Kwaliteit van leven vragenlijst	X			X	X	X

¹ Alleen als bloedwaarden daar aanleiding toe geven, wordt er bij start behandeling ook een beenmergonderzoek gedaan.

² Eenmalig, ongeveer drie maanden na het einde van de behandeling.

³ Wanneer u arts het noodzakelijk vindt, kan het zijn dat er ook tussentijds een CT scan gemaakt wordt.

Bijwerkingen

Fludarabine/Cyclofosfamide (FC)

Gebruikelijke bijwerkingen van behandeling met chemotherapie zijn: misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, hoofdpijn en haaruitval. Kort na elke behandeling wordt de productie van normale bloedcellen tijdelijk onderdrukt, wat leidt tot een verhoogd risico op infecties en bloedarmoede en (zeldzaam) bloedingsneiging. Cyclofosfamide kan ontsteking van de blaaswand geven, soms leidend tot bloed bij de urine. Bij de behandeling met FC-chemotherapie vermindert de afweer van het lichaam. Dit kan aanleiding geven tot ernstige infecties, als ze niet op tijd worden ontdekt. Het is derhalve noodzakelijk voorzorgsmaatregelen te nemen gedurende de hele periode van behandeling en doorlopend tot 12 maanden na het staken van de behandeling. Dit gebeurt met antibiotica en medicijnen die actief zijn tegen virussen.

Bendamustine

Bendamustine kan als bijwerking een verminderde aanmaak van bloedcellen geven, zowel van rode bloedcellen, witte bloedlichaampjes als bloedplaatjes. Er bestaat een verhoogd risico op infecties. Daarnaast kan het misselijkheid geven en soms een koortsreactie tijdens of na het inlopen van het infuus. Ook leidt het soms tot huiduitslag. Er is op de lange termijn een kleine kans dat door het gebruik van het middel een andere vorm van kanker ontstaat. Daarnaast leidt het waarschijnlijk tot verminderde vruchtbaarheid (vrouw en man). De meeste patiënten hebben geen last van haaruitval.

Rituximab

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 anti-allergische medicatie toegediend.

Obinutuzumab

Er is veel bekend over de veiligheid van Obinutuzumab. Een vaak voorkomende bijwerking van Obinutuzumab is een infusie gerelateerde reactie (IRR). Een IRR kan optreden tijdens het infuus met Obinutuzumab en kan zijn: lage of hoge bloeddruk, koorts, rillingen, opvliegers, misselijkheid, overgeven en vermoeidheid. Infusiegerelateerde ademhalingsreacties, zoals zuurstofgebrek, kortademigheid, samentrekking van de longwegen, irritatie of zwelling van het (strottenhoofd en keel, en zijn ook gemeld. Deze IRR's kwamen meestal voor tijdens het eerste infuus (met name in het begin van het infuus) of kort na het eerste infuus. Bij latere infusen kwam dit minder vaak voor en in minder ernstige vorm.

De mogelijkheid bestaat dat u een allergische reactie krijgt op Obinutuzumab. Allergische reacties kunnen variëren van licht (zoals huiduitslag of netelroos) tot ernstig (zoals ademhalingsproblemen of shock). Een ernstige allergische reactie dient behandeld te worden en kan met zich meebrengen dat u kortdurend in het ziekenhuis opgenomen wordt. In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 op de 100.000) zou een zeer ernstige reactie fataal kunnen zijn. Dit is de reden dat uw arts u zorgvuldig zal observeren en waarom het belangrijk is dat u het uw arts onmiddellijk laat weten als u moeite hebt met ademen of een huidreactie bemerkt.

Uw arts kan u vragen om een dag vóór uw behandeling bepaalde medicatie die uw bloeddruk verhoogt of verlaagt, niet in te nemen. Voorafgaand aan de infusie kan uw arts u aanraden

paracetamol te gebruiken, wat koorts en koude rillingen vermindert, en een antihistaminicum om allergische reacties te helpen voorkomen. Daarnaast zal u van de arts een corticosteroïd krijgen om infusiegerelateerde reacties te helpen voorkomen.

Er kan sprake zijn van een daling van het aantal witte bloedcellen (cellen die infecties bestrijden) of bloedplaatjes (cellen die helpen om bloedingen te stoppen). Uw bloedcellen zullen regelmatig worden gecontroleerd. Door uw ziekte kan het zijn dat uw beenmerg niet goed werkt. Als u een lage hoeveelheid neutrofielen hebt kan medicatie worden gegeven om het lichaam te helpen het aantal neutrofielen te verhogen. Als u een lage hoeveelheid bloedplaatjes hebt, kan een bloedtransfusie nodig zijn om het aantal bloedplaatjes te verhogen en om het risico op bloedingen te verminderen. Mocht dit bij u gebeuren, dan kan uw onderzoeksarts van u verlangen dat u in het ziekenhuis blijft om zo nodig vaker bloedonderzoek en transfusies te kunnen verrichten.

In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten, die Obinutuzumab ontvingen, ernstige virus infecties ontwikkeld of incidenteel een opvlamming van een oude infectie gekregen. In sommige gevallen traden deze infecties zelfs meer dan 1 jaar na de behandeling met Obinutuzumab op.

Venetoclax

In sommige gevallen kan de behandeling van uw ziekte (met name Venetoclax) ertoe leiden dat de tumorcellen zeer snel vernietigd worden. Wanneer uw lichaam probeert deze afbraakproducten uit te scheiden kan dit enkele schadelijke effecten tot gevolg kan hebben (dit heet het tumorlyssyndroom). Om het risico op tumorlyssyndroom zo klein mogelijk te maken wordt het volgende gedaan:

- Venetoclax wordt pas gestart na 3 weken behandeling met een ander middel (Rituximab, Obinutuzumab of Obinutuzumab plus Ibrutinib). Hierdoor wordt het aantal tumorcellen al verkleind voordat met Venetoclax wordt begonnen,
- Venetoclax wordt gestart in een lage dosis. De dosering wordt wekelijks opgehoogd, totdat u op de volledige dosis van 400 mg per dag zit,
- vanaf de eerste toediening van Venetoclax tot de eerste week waarin u de volledige dosering van Venetoclax heeft gebruikt, krijgt u extra medicijnen en zo nodig extra vocht via een infuus.

Mocht uw risico op een tumorlyssyndroom duidelijk verhoogd zijn, dan wordt u elke keer als de Venetoclax opgehoogd wordt, 2 nachten in het ziekenhuis opgenomen. Voorafgaand en na de ophoging van de Venetoclax zullen bloedwaardes worden gecontroleerd. Het is in ieder geval altijd goed om veel te drinken (minstens 2 liter per dag).

Tumorlyssyndroom kan tot ernstige problemen leiden, zoals gevolgen voor uw nieren en hart (waaronder een abnormaal hartritme) of toevallen. Deze bijwerkingen kunnen tot gevolg hebben dat u nierdialyse nodig hebt (een speciale machine verwijdert de afvalstoffen stoffen dan uit uw bloed), wat met Venetoclax gelukkig nog nooit dodelijk is geweest. Uw arts zal u goed in de gaten houden en u met vloeistoffen en geneesmiddelen behandelen om het risico op ernstige laboratoriumveranderingen of complicaties van tumorlyssyndroom te verminderen.

Ook behandeling met Venetoclax kan afname van de witte bloedcellen en de rode bloedcellen tot gevolg hebben. Het kan erg lang duren (dat wil zeggen 6 maanden tot 1 jaar of langer) voordat de hoeveelheid witte bloedcellen in uw lichaam weer een normaal niveau heeft bereikt.

Als gevolg van de daling van het aantal witte bloedcellen, is er met behandeling met Obinutuzumab en Venetoclax een verhoogd risico op het krijgen van een infectie. Witte bloedcellen helpen het lichaam om infecties te bestrijden. Sommige infecties kunnen ernstig zijn, wat kan betekenen dat u in het ziekenhuis behandeld moet worden met antibiotica die via een infuus worden toegediend. Ernstige infecties kunnen soms fataal zijn. Het is zeer belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw onderzoeksteam als u symptomen hebt die zouden kunnen zijn veroorzaakt door een infectie (bijv. koorts, rillingen, keelpijn, ophoesten van slijm, pijn ter hoogte van de lendenen/nieren, pijn wanneer u plast, zwak, duizelig of algeheel erg onwel voelen).

Sommige patiënten met CLL die met Venetoclax werden behandeld hebben een agressieve vorm van lymfoom ontwikkeld. Deze patiënten hadden eerder meerdere behandelingen met chemotherapie gehad. Sommige van hen hadden afwijkend DNA (genen) in de CLL-cellen, waardoor het risico om deze aandoening te krijgen verhoogd was. Het is niet bekend of Venetoclax aan deze gevallen heeft bijgedragen. Agressieve lymfomen komen bij ongeveer 10% van de patiënten (1 op de 10) met voortgeschreden CLL voor.

Ibrutinib

De hierna opgesomde bijwerkingen werden gemeld door patiënten die Ibrutinib hebben gekregen tijdens eerder onderzoek.

De vaakst voorkomende bijwerkingen, die optraden bij ten minste één op de 5 patiënten, waren diarree, vermoeidheid, misselijkheid, zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem), obstipatie (verstopping), kortademigheid (dyspneu), spier- en gewrichtspijn, blauwe plekken, gewone verkoudheid (infectie van de bovenste luchtwegen), koorts, braken, verminderde eetlust, huiduitslag, laag aantal rode bloedcellen, laag aantal bloedplaatjes [cellen die het bloed helpen te stollen] (trombocytopenie), laag aantal witte bloedcellen [cellen die helpen infecties te bestrijden] en infectie.

Andere bijwerkingen die werden waargenomen bij ten minste één op de 10 patiënten waren gewrichtspijn, buikpijn, hoesten, zweren in de mond, verhoogd urinezuurgehalte in het bloed, hoofdpijn, longontsteking, sinusinfectie, onvoldoende vochtopname, rugpijn, spierkrampen, spierpijn, duizeligheid, gevoel van zwakte, pijn in de extremiteiten, kleine rode of paarse huidbloedingen, indigestie, neusbloeding, urineweginfectie.

Bijwerkingen die werden waargenomen bij ten minste 1 op de 100 patiënten waren wazig zien, huidinfectie, abnormaal hartritme (boezemfibrilleren), acute nierbeschadiging (acuut nierfalen), toename van het aantal witte bloedcellen, bloedvergiftiging, laag aantal witte bloedcellen met koorts, bloeding rondom de hersenen, hoge bloeddruk (hypertensie).

De meeste van bovengenoemde bijwerkingen waren licht tot matig in ernst. Er hebben zich echter ook ernstige bijwerkingen voorgedaan. Sommige bijwerkingen waren zo ernstig dat ze leidden tot het stopzetten van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, dosisaanpassing of –verlaging, ziekenhuisopname, invaliditeit en soms overlijden.

Mogelijk kan uw arts u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen tegen te gaan en te verhinderen dat ze erger worden. Uw arts kan ook beslissen om enige tijd te stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel of de dosis te verlagen om u de gelegenheid te geven om bij te komen van de bijwerkingen.

Informatie over de verzekering

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

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt. Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

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

Adres: Postbus 925, 3000 AX ROTTERDAM

Telefoonnummer: 010 - 40.36.100

E-mail: info@hdi-gerling.nl

Onderzoek: HOVON 140

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

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

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Een uitzondering geldt 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:

Informatie voor de proefpersoon behorende bij het onderzoek:

Officiële titel: Een fase 3 multicenter, gerandomiseerd, prospectief, open-label onderzoek met standaard chemo-immunotherapie (FCR/BR) versus Rituximab plus Venetoclax (RVe) versus Obinutuzumab (GA101) plus Venetoclax (GVe) versus Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax (GIVe) in fitte patiënten met voorheen onbehandelde Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53 mutatie.

Ik heb de informatie voor de proefpersoon met bijbehorende bijlagen 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 medewerkers van de stichting HOVON, het onderzoeksteam, de leden van de ethische toetsingscommissie en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

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

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

Ik geef toestemming voor de afname van beenmerg en bloed zoals vermeld in deze informatiebrief.

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 beenmerg en bloed te verzamelen voor *wetenschappelijk onderzoek*.

Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming om mijn bloed en beenmerg op te slaan voor *wetenschappelijk toekomstig onderzoek* voor ten minste 30 jaar na het einde 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: __ / __ / __