
INFORMATIE VOOR DEELNEMERS AAN HET ARD12130 ONDERZOEK

ARD12130: Een fase II-onderzoek naar SAR245409 bij patiënten met teruggekeerd of resistent mantelcellymfoom, folliculair lymfoom, chronische lymfatische leukemie, klein lymfocytair lymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom

Geachte heer/mevrouw ,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoek zal in 3 Nederlandse ziekenhuizen (Academisch Medisch Centrum (AMC), Erasmus MC en Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)) in samenwerking met het bedrijf sanofi-aventis worden uitgevoerd. Wereldwijd zullen er in totaal 35 ziekenhuizen en 180 patiënten meedoen.

U bent gevraagd voor dit onderzoek, omdat u folliculair lymfoom (FL) heeft, en de ziekte is teruggekeerd of niet voldoende reageert op eerdere behandeling(en). Hoewel er alternatieven voorhanden zijn is er voor uw ziekte geen standaardbehandeling meer voorhanden. Uw arts zal de eventuele andere behandelingsmogelijkheden met u bespreken.

U beslist zelf of u mee wilt doen. Voordat u een beslissing neemt, is het belangrijk meer te weten over het onderzoek. Leest u daarom deze informatiebrief rustig door. Daarnaast heeft u de brochure "Medisch-wetenschappelijk onderzoek" van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Milieu ontvangen. Hierin staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bespreekt u het onderzoek ook rustig met uw partner, familie of vrienden.

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Het is belangrijk dat u de mogelijke risico's, het ongemak en de voordelen van deelname begrijpt, zodat u kunt beslissen of u wel of niet aan dit wetenschappelijk onderzoek wilt deel nemen. Heeft u na het lezen van alle informatie nog vragen, dan kunt u terecht bij uw arts of één van de andere artsen die in bijlage 4 vermeld staan.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

In het ARD12130 onderzoek wordt het geneesmiddel SAR245409 onderzocht. Het is nog niet geregistreerd en wordt alleen in klinisch onderzoeken gegeven.

SAR245409 is een nieuw geneesmiddel dat wordt ontwikkeld door sanofi-aventis. Dit middel valt vooral tumorcellen aan en in veel mindere mate gezonde cellen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat SAR245409 de groei van tumorcellen remt door specifieke eiwitten in de tumorcellen te blokkeren. In dit onderzoek wordt de werking van SAR245409 uitvoerig onderzocht. Daarnaast wordt gekeken of SAR245409 bij een standaarddosering veilig en effectief is en wat het lichaam met het onderzoeksmiddel doet na inname.

2. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Dit is een fase II onderzoek, waarbij alle patiënten die aan dit onderzoek deelnemen dezelfde behandeling krijgen. Als u instemt met deelname aan dit onderzoek, moet u een aantal routineonderzoeken ondergaan om te controleren of u geschikt bent om aan dit onderzoek deel te nemen. Ook willen wij uw ziekte zo volledig mogelijk in kaart brengen. Daarnaast moeten voor het onderzoek een aantal extra testen worden gedaan. Later in deze informatiebrief zal hier verder op worden ingegaan.

Behandeling

De behandeling is in principe poliklinisch. Het onderzoeksmiddel bestaat uit capsules die u thuis tweemaal daags inneemt. Hierover krijgt u nog duidelijke instructies bij start van de behandeling.

De capsules zijn verpakt in kleine plastic flesjes. U dient de capsules thuis in deze afgesloten flesjes in de koelkast te bewaren. Gedurende de behandelperiode houdt u dagelijks in een dagboekje bij wanneer u SAR24540 inneemt of vergeten bent in te nemen. U neemt SAR245409 continu in zolang dit veilig is, u het geneesmiddel goed verdraagt en uw ziekte niet verergert.

Elke kuur duurt 28 dagen. Tijdens de eerste 3 kuren moet u op dag 1 en dag 15 voor controle op de poli komen. Er wordt dan ook bloed geprikt om uw bloedwaarden te controleren. Daarna moet u minimaal 1x per maand op controle komen. Vanaf kuur 13 mag er (in overleg met uw arts) om de maand een polibezoek plaatsvinden, maar uw bloedwaardes zullen dan nog wel elke maand gecontroleerd moeten worden. Tussen uw controles op de poli door wordt u elke 2 weken thuis gebeld om te kijken hoe het met u gaat. In alle gevallen kan uw arts besluiten u vaker voor controle te laten komen.

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

De meeste onderzoeken worden als onderdeel van uw standaardzorg verricht. De volgende handelingen worden specifiek of vaker dan bij een reguliere behandeling voor dit onderzoek uitgevoerd:

ECG

Voor start van het onderzoek, maximaal 5 keer tijdens de behandeling en aan het eind van de behandeling zal bij u een hartfilmpje (ECG) worden gemaakt.

Extra bloedafnamen

Voorafgaand aan het onderzoek zal éénmalig wat bloed bij u worden afgenomen om tumor DNA en bepaalde eiwitten te bekijken. Daarnaast zal tijdens 4 bezoeken op 2 tijdstippen (met tussenpozen van 2 uur) ongeveer 17 ml extra bloed worden afgenomen. Hierin wordt bepaald hoeveel SAR245409 in uw bloed aanwezig is. Ook wordt naar de werking van SAR245409 gekeken. De extra bloedafnamen gebeuren zo veel mogelijk tijdens gewone bloedcontroles. In totaal wordt u voor het onderzoek 4 maal extra geprikt.

CT scan

Voorafgaand aan het onderzoek, na 8 weken en daarna elke 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar, wordt er een CT-scan gemaakt om te kijken hoe uw ziekte op SAR245409 reageert. Daarna wordt elke 6 maanden een CT-scan gemaakt. Tijdens een reguliere behandeling voor FL worden meestal 3 CT scans gemaakt. Bij deelname aan dit onderzoek ondergaat u dus vaker een CT-scan dan gebruikelijk. De stralenbelasting per CT-scan is 10 mSv. Ter vergelijking: de jaarlijkse natuurlijke achtergrond stralenbelasting in Nederland (hoeveelheid stralen in de lucht e.d.) is 2.4 mSv. Deze extra CT-scans zijn nodig om de respons van uw ziekte op de onderzoeksmedicatie goed te controleren, en om te voorkomen dat u onnodig lang met dit middel door wordt behandeld. Wanneer uw ziekte progressief is, zal namelijk worden gestopt met de onderzoeksbehandeling. Uw arts zal dan de mogelijk andere behandeloptie met u bespreken.

Oogonderzoek

Bij aanvang van het onderzoek, om elke 4 kuren en aan het eind van de behandeling wordt een oogonderzoek gedaan. Bij dit onderzoek worden verschillende delen van uw ogen goed bekeken en worden een aantal metingen gedaan. Hiervoor is het meestal nodig de ogen te druppelen. In de oogdruppels zit een stof die de spier rondom de ooglenzen en de spieren om scherp te zien ontspant. Uw pupil wordt groot en u ziet met dit oog niet meer scherp. U mag daarom hierna niet deelnemen in het verkeer (zoals autorijden). De duur van de werking van de oogdruppels verschilt per persoon. Uw oogarts zal dit met u bespreken.

Hepatitis B en C onderzoek

Voor aanvang van het onderzoek zal door middel van bloedonderzoek worden nagegaan of u geïnfecteerd bent met Hepatitis B of C. Indien dit het geval is, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

(Opgeslagen) lymfeklierweefsel

Voor aanvang van het onderzoek vragen wij u een al eerder opgeslagen stukje (=monster) lymfeklierweefsel af te staan. Als er geen weefsel beschikbaar is, moet er opnieuw een stukje weefsel worden verzameld door middel van een biopsie, voordat u met de behandeling kunt beginnen.

PET-scan en/of beenmerg

Het is mogelijk dat met deze behandeling een complete remissie (= niet meer kunnen aantonen van uw ziekte) wordt bereikt. Indien er sprake blijkt te zijn van een complete remissie tijdens de behandeling, wordt éénmalig een PET-scan uitgevoerd om dit te bevestigen. Daarnaast zal een beenmergpunctie worden uitgevoerd, als het beenmerg bij start van de behandeling was aangedaan.

Speekselmonster

U wordt gevraagd om eenmalig speeksel af te staan. Het speekselmonster wordt bij voorkeur afgenomen tijdens aanvang van het onderzoek, maar het kan ook op een ander tijdstip worden afgenomen. Uit uw speeksel zal DNA gehaald worden om te onderzoeken of de genen in uw gezond weefsel afwijken van de genen in uw tumor. Zo hopen we een idee te krijgen van de verschillen tussen gezond weefsel en uw tumor.

Optioneel onderzoek:

Onderstaande onderzoeken zijn niet verplicht. Uw beslissing om hier al dan niet aan deel te nemen is geheel vrijwillig. Ook is het mogelijk om slechts aan één onderdeel ervan deel te nemen. Als u besluit om

aan geen van de onderdelen deel te nemen, heeft dit geen gevolgen voor uw beslissing om deel te nemen aan het hoofdonderzoek of voor de kwaliteit van uw behandeling. Het optionele onderzoek bestaat uit 2 delen, namelijk de afname van lymfeklierbiopten en/of DNA-bloedonderzoek. Voor beide optionele onderzoeken dient u apart toestemming te geven op het bijgevoegde toestemmingsformulier.

Lymfeklierbiopten

Indien u aangedane lymfeklier(en) heeft die goed bereikbaar zijn, wordt aan u gevraagd of u bereid bent op maximaal 3 tijdstippen een extra lymfeklierbiopsie te ondergaan. Hiermee kan in detail worden onderzocht hoe uw ziekte reageert op de behandeling en waarom dit zo is. Indien u besluit tot extra afname van biopten, bent u niet verplicht dit op alle tijdstippen te doen. U kunt ook besluiten dit één- of tweemaal te doen.

DNA-onderzoek

Wij willen uw DNA bestuderen om naar redenen te zoeken waarom patiënten verschillend reageren op SAR245409. Uw DNA wordt mogelijk ook bestudeerd om beter inzicht te krijgen in uw ziekte. Voor dit aanvullend onderzoek zullen er twee extra bloedmonsters (elk 6 ml bloed) worden afgenomen. Dit gebeurt tijdens een gewone bloedcontrole. U wordt dus niet extra geprikt.

Een overzicht van alle onderzoeken en wanneer ze worden uitgevoerd staat in bijlage 1.

3. Wat wordt er van mij verwacht als ik deelneem aan het onderzoek?

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw arts goed op te volgen. Daarnaast is het van belang dat u alle afspraken nakomt. Als u een afspraak niet kunt nakomen, neemt u dan contact op met het Trialbureau Hematologie om een nieuwe afspraak te maken. Wanneer er iets in uw gezondheidstoestand verandert, neemt u dan contact op met uw arts of (buiten kantooruren) met de dienstdoende hematoloog. Daarnaast is het voor uw eigen veiligheid van belang om u niet zonder medeweten van uw arts u ergens anders te laten behandelen, aan een andere studie deel te nemen of andere geneesmiddelen in te nemen. Dit is noodzakelijk om u te beschermen tegen mogelijk letsel, mochten de geneesmiddelen niet goed samen gaan.

Voor het onderzoek begint en zolang u het onderzoeksmiddel gebruikt, moet u uw arts op de hoogte stellen van alle andere middelen die u neemt, waaronder receptgeneesmiddelen, orale anticonceptie (de pil), receptvrije geneesmiddelen, vitamines, voedingssupplementen, kruidengeneesmiddelen en alternatieve behandelingen.

Terwijl u aan dit onderzoek deelneemt, mag u geen andere behandelingen voor uw ziekte krijgen. Het drinken van grapefruitsap wordt sterk ontraden, omdat dit een remmend effect op het onderzoeksmiddel heeft.

4. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Als u besluit niet aan dit onderzoek deel te nemen, zal uw arts andere behandelmogelijkheden met u bespreken.

5. Risico's en ongemakken

Aan dit wetenschappelijk onderzoek zijn risico's en ongemakken verbonden. Deze kunnen zich voordoen bij procedures die worden uitgevoerd tijdens dit onderzoek. Ook kunnen bijwerkingen van het onderzoeksmiddel optreden. Niet alle 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. Bijwerkingen kunnen variëren van mild tot ernstig tot levensbedreigend. Veel bijwerkingen zullen verbeteren wanneer u stopt met het onderzoeksmiddel, maar sommige kunnen lang duren of zelfs helemaal nooit verbeteren. 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. Buiten kantooruren moet u contact opnemen met de dienstdoende hematoloog van uw ziekenhuis. Neem ook contact op met uw arts in geval u een huiduitslag krijgt of als een bestaande huiduitslag verergert. In dat geval kan u gevraagd worden enkele bijkomende testen te laten doen. Daarnaast zal bij elk bezoek op de polikliniek gevraagd worden of u klachten heeft gehad en zo ja, in welke mate.

Tijdens behandeling met SAR245409 kan uw huid gevoeliger worden voor ultraviolet (UV) licht. U dient directe blootstelling aan de zon zoveel mogelijk te voorkomen. Uit voorzorg dient u zonnebrandcrème te gebruiken met een UV-bescherming meer dan factor 30 of beschermende kleding te dragen. Daarnaast wordt het gebruik van hypo-allergene vochtinbrengende crèmes of zalven voor een droge huid en het gebruik van huidvriendelijke, parfumvrije zepen en shampoos aangeraden.

Meer informatie over risico's en bijwerkingen die zijn gemeld in de lopende onderzoeken met SAR245409 staat vermeld in bijlage 2.

Zwangerschap

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Dan mag u niet aan dit onderzoek meedoen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (die zwanger kunnen worden) wordt gevraagd om vanaf 2 weken voordat u met het onderzoeksmiddel begint, tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel geschikte anticonceptie te gebruiken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden voorafgaand aan het onderzoek en aan het eind van de behandeling getest op zwangerschap.

Bent u een man en kan uw partner zwanger worden, dan moet u ook akkoord gaan met het gebruik van een acceptabele en effectieve vorm van anticonceptie tijdens de hierboven genoemde periode, omdat het effect van SAR245409 op het sperma nog niet volledig bekend is.

Uw arts zal met u de meest geschikte voorbehoedsmiddelen bespreken.

Wordt u toch zwanger of verwekt u een kind in de onderzoeksperiode of binnen 3 maanden na het stoppen van het onderzoeksmiddel? Neem dan direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor uw ongeborn kind. Uw arts zal informatie moeten verzamelen over het resultaat van de zwangerschap en deze informatie aan sanofi-aventis moeten doorgeven.

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

Als u toestemming geeft voor deelname aan dit onderzoek, dan kunt u er zelf misschien medisch voordeel van hebben. Het is mogelijk dat uw ziekte vermindert en dat u daardoor minder symptomen hebt. Dit kan echter niet gegarandeerd worden en het is ook mogelijk dat u geen baat hebt bij deze behandeling.

Dit onderzoek kan verder veel informatie opleveren die in de toekomst van belang kan zijn voor de behandeling van andere patiënten met FL.

7. Wat gebeurt er als ik niet wens deel te nemen aan dit onderzoek?

Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u niks te doen. U hoeft ook geen reden op te geven. Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor de verzorging en begeleiding van uzelf en uw familie. U krijgt dan gewoon de standaard behandeling die u anders ook zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd nog bedenken en zonder opgave van reden uit het onderzoek terug trekken. Uw arts zal met u bespreken wat dan de beste behandeling voor u is. Als u tussentijds wilt stoppen, geef dit dan wel aan bij uw arts. Dit is belangrijk om het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier af te bouwen of te stoppen.

8. Wat gebeurt er na het stoppen met de onderzoeksbehandeling?

Na de studiebehandeling blijft u voor het onderzoek nog 30 dagen onder controle. Ook moet u nog eenmalig ter controle op de poli komen. Daarna stopt het onderzoek, maar blijft u wel onder controle voor uw ziekte.

9. Ben ik verzekerd wanneer ik aan het onderzoek meedoe?

Voor iedereen die aan dit onderzoek meedoet, is door sanofi-aventis een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Dit geldt alleen voor schade die tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde van de onderzoeksbehandeling optreedt. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 3.

10. Word ik geïnformeerd als er tussentijds voor mij 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. De kans dat zo'n resultaat bij dit onderzoek in uw bloed of lymfeklierweefsel gevonden wordt, is heel klein. Wanneer wij zo iets vinden, zult u hierover door uw arts 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 wilt worden, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

11. Wat gebeurt er met mijn gegevens?

In de algemene brochure vindt u informatie over wat er met uw gegevens gebeurt. Een paar andere mensen kunnen uw gegevens inzien. Deze mensen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. In de Wet Bescherming Persoonsgegevens is vastgelegd hoe dit moet gebeuren. Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn bijvoorbeeld: het onderzoeksteam, de fabrikant van het middel dat wordt onderzocht, de toetsingscommissie, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Alle onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming Persoonsgegevens en het privacyreglement van uw ziekenhuis. Alle medische gegevens die tijdens deze studie worden verzameld worden voorzien van een codenummer. Uw persoonsgegevens zullen dus niet op onderzoeksdocumentatie worden gebruikt. Ook bij eventuele publicaties kunnen uw persoonsgegevens niet worden achterhaald. Slechts degene die de sleutel tot de code heeft, weten wie de persoon achter het codenummer is.

Na het sluiten van het onderzoek zullen uw medische gegevens nog 20 jaar worden bewaard.

Onderzoeksgegevens kunnen ook naar andere landen overgedragen worden voor verwerking, met inbegrip van de landen die niet gedekt zijn door de Europese richtlijnen betreffende de bescherming van de persoonsgegevens.

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek op (tumor)materiaal kan ons meer leren over eigenschappen van uw ziekte en ons op weg helpen het vaststellen van een diagnose en behandeling in de toekomst te verbeteren. Wij vragen uw toestemming om uw lichaamsmateriaal (bloed en lymfeklierbiopt) te gebruiken voor aanvullend onderzoek. Aangezien dit aanvullend wetenschappelijk onderzoek is, betekent dit dat de uitkomst van dit onderzoek niet van belang is voor uw behandeling. De uitslag hiervan wordt niet opgenomen in uw medisch dossier.

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden gecodeerd en bewaard in een afgesloten opslagplaats onder toezicht van sanofi-aventis. Slechts degene die de sleutel tot de code heeft kunnen uw lichaamsmaterialen aan uw identiteit koppelen. Niemand anders die met uw lichaamsmaterialen werkt, zal uw identiteit kennen.

Het is mogelijk dat, nadat alle aanvullende testen voor dit onderzoek zijn gedaan, niet al uw lichaamsmaterialen zijn opgebruikt. De sleutel tot de code waarmee uw persoonsgegevens aan de materialen kunnen worden gekoppeld, wordt dan vernietigd. Dit betekent dat niemand meer weet van wie het overgebleven materiaal afkomstig is. Het materiaal wordt dan mogelijk nog gebruikt voor toekomstig onderzoek en wordt uiterlijk 15 jaar na afronding van het ARD12130 onderzoek vernietigd.

Monsters voor optioneel DNA onderzoek

Uw bloedmonsters waaruit uw DNA wordt verkregen, en het DNA zelf, worden voor een tweede maal gecodeerd. De reden hiervoor is de code van het DNA-monster met nog een extra stap te scheiden van uw persoonlijke gegevens om zo uw privacy nog beter te kunnen waarborgen. Patiëntgegevens en DNA gegevens zullen, alleen indien noodzakelijk, aan elkaar gekoppeld worden door de eerste en tweede code met elkaar te verbinden. Dit zal gebeuren onder toezicht van sanofi-aventis en onder strenge toegangscontrole. Alle gegevens worden alleen in gecodeerde vorm gerapporteerd, de vertrouwelijkheid blijft gewaarborgd. Het DNA-monster zal bewaard worden onder de verantwoordelijkheid van sanofi-aventis tot maximaal 15 jaar nadat het eindrapport van het ARD12130 onderzoek is afgerond.

Indien u voortijdig met het onderzoek stopt en niet wilt dat uw lichaamsmateriaal wordt gebruikt voor onderzoek, of als u zich bedenkt over het gebruik van het overgebleven materiaal, dan kunt u dit aangeven bij uw arts. Gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden echter wel voor het onderzoek gebruikt. Alle gegevens en resultaten worden bewaard door sanofi-aventis of bevoegde vertegenwoordigers. Om uw lichaamsmateriaal terug te trekken, dient u uw arts hiervan op de hoogte te brengen. Uw arts zal er dan met sanofi-aventis zorg voor dragen dat uw lichaamsmateriaal vernietigd wordt.

12. Wordt mijn huisarts geïnformeerd over mijn deelname?

Uw arts zal uw huisarts en behandelend specialisten –indien van toepassing- informeren dat u aan dit onderzoek meedoet. 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.

13. Zijn er extra kosten of is er een vergoeding wanneer ik meedoe?

Aan deelname aan deze studie zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname. Wel kunt u de extra gemaakte reiskosten ten behoeve van het onderzoek bij uw ziekenhuis declareren.

14. Welke medisch-ethische commissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam heeft dit onderzoek goedgekeurd.

15. Wilt u verder nog iets weten?

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

Mocht u nog vragen hebben, dan kunt u deze aan uw arts of een van de andere artsen van uw ziekenhuis bespreken.

Indien u twijfelt over deelname kunt u ook een onafhankelijke arts raadplegen. Deze arts is zelf niet bij het onderzoek betrokken, maar wel deskundig op het gebied van dit onderzoek en uw ziekte. Het is ook mogelijk om tijdens het onderzoek vragen aan deze arts te stellen die u liever niet met uw arts bespreekt.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u een klacht indienen.

In bijlage 4 vindt u alle contactgegevens en waar u een klacht kunt indienen.

Bijlagen:

1. Overzicht van bezoeken en onderzoeken voor het ARD12130 onderzoek
2. Risico's en ongemakken
3. Verzekeringstekst
4. Lokale informatie
5. Toestemmingsverklaring (tweevoud)

Bijlage 1 Schema met onderzoeken voor het ARD12130 onderzoek

Elke behandelkuur duurt 28 dagen. Gedurende de behandelperiode neemt u SAR245409 tweemaal daags in. Handelingen die extra zijn voor het onderzoek zijn **vetgedrukt** weergegeven.

	Bezoek voor aanvang	Kuur 1	Kuur 2	Kuur 3	Kuur 4	Kuur 5	Kuur 6	Kuur 7 en verder	Beëindiging behandeling	Nacontrole (na 30 dagen)
Polibezoek ¹	X	XX	XX	XX	X	X	X	X	X	X
Telefonisch consult (2-wekelijks)					X	X	X	X		
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatitis B- en hepatitis C-test	X									
Zwangerschapstest (indien van toepassing)	X								X	
Hartfilmpje (ECG)	X	X	X	X	X	X			X	
Oogonderzoek ²	X					X		X	X	
Bloedafname voor controle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urineonderzoek	X	X	X	X					X	
Extra bloedafname ³	X	X		X			X			
Speekselafname ⁸	X									
Bijhouden dagboek inname onderzoeksmiddel		X	X	X	X	X	X	X		
CT-scan ⁴⁺⁵	X		X			X		X		
Afstaan (opgeslagen) lymfekliermonster ⁶	X									
Optioneel onderzoek⁷:										
Lymfeklierbipten	X	X		X					In geval van progressie	
DNA onderzoek: Bloedafname	X									

¹ Tijdens de eerste 3 kuren is er op dag 15 een extra polibezoek. Van kuur 4 bezoekt u de poli maandelijks; vanaf kuur 13 mag er in overleg met uw arts om de maand een polibezoek plaatsvinden.

² Elke 4 kuren (kuur 5, kuur 9, etc).

³ Extra bloedafnamen ten behoeve van het onderzoek gebeuren zo veel mogelijk tijdens routine controles. U hoeft slechts 4 maal extra geprikt te worden.

⁴ Voorafgaand aan het onderzoek, na 8 weken en daarna elke 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar, wordt er een CT-scan gemaakt om te kijken hoe uw ziekte op SAR245409 reageert. Daarna wordt elke 6 maanden een CT-scan gemaakt.

⁵ Indien van toepassing: Indien er sprake blijkt te zijn van complete remissie tijdens de behandeling, wordt een PET scan verricht. Daarnaast zal een beenmerg-afname worden uitgevoerd, als het beenmerg bij start van de behandeling was aangedaan.

⁶ Lymfeklierbiopsie indien geen opgeslagen monster beschikbaar is.

⁷ Voor deze onderzoeken dient u apart toestemming te geven.

⁸ Speekselafname, bij voorkeur voor aanvang van het onderzoek.

Bijlage 2 Risico's en ongemakken

Bijwerkingen in lopende onderzoeken met SAR245409

SAR245409 is alleen of in combinatie met andere anti-kankermiddelen toegediend in onderzoeken bij patiënten met vaste tumoren of lymfomen. In deze onderzoeken is SAR245409 in capsulevorm toegediend. Meer dan 200 patiënten zijn behandeld met verschillende doseringen. , met maximale doseringen van éénmaal daags 100 mg en tweemaal daags 120 mg.

Vaak voorkomende bijwerkingen, gemeld in onderzoeken waarbij patiënten met alleen SAR245409 behandeld werden (zoals in het onderzoek waarvoor u bent gevraagd voor deelname), zijn:

- Maagdarmkanaal: misselijkheid, diarree, braken, buikpijn, obstipatie
- Lever: toename van een bepaald soort laboratoriumwaarden die kunnen wijzen op schade aan de levercellen
- Algemeen: vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, afname van de eetlust.

Minder vaak voorkomende effecten zijn:

- Hoesten, kortademigheid
- Diverse soorten huiduitslag
- Veranderingen in bepaalde laboratoriumwaarden: verhoogde bloedsuikerwaarden, lage kaliumwaarde in het bloed of een laag aantal rode bloedcellen.

Daarnaast werden andere bijwerkingen gezien wanneer SAR245409 werd toegediend in combinatie met andere anti-kankermiddelen. Vaak voorkomende bijwerkingen die werden gezien wanneer SAR245409 in combinatie met het geneesmiddel temozolomide werd toegediend aan patiënten met hersentumoren zijn:

- Laag aantal bloedplaatjes, waardoor de kans op bloedingen toeneemt
- Afname van het aantal witte bloedcellen (waaronder neutrofielen en lymfocyten), waardoor het risico op infecties toeneemt.

Huiduitslag die op acné lijkt, het opzwellen van armen en/of benen en staar (vastgesteld tijdens routine oogtesten tijdens het onderzoek) werd gemeld bij patiënten die SAR245409 in combinatie met het geneesmiddel erlotinib kregen toegediend.

De meeste van deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Echter, sommige patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen die in sommige gevallen leidden tot ziekenhuisopname.

Ernstige bijwerkingen die zelden voorkwamen en mogelijk door SAR245409 werden veroorzaakt zijn:

- Huiduitslag over het gehele lichaam, mondzweren
- Een abnormaal ECG (hartfilmpje). De patiënt ondervond hiervan geen symptomen
- Ernstige diarree, hetgeen leidde tot ziekenhuisopname.

Andere ernstige bijwerkingen die zelden voorkwamen zijn gezien wanneer SAR245409 werd toegediend in combinatie met andere anti-kankermiddelen.

In combinatie met erlotinib:

- beroerte bij een patiënt die drie dagen eerder gestopt was met de onderzoeksmiddelen, omdat zijn longkanker was verergerd en naar de hersenen was uitgezaaid.
- een ernstige vorm van huiduitslag en tijdelijke gevolgen voor andere organen, waaronder de lever.
- tijdelijk toegenomen gevoeligheid voor licht zonder andere veranderingen in het oog.

In combinatie met temozolomide:

- veranderingen aan het oog (netvlies) zonder dat er problemen ontstonden met het zicht. Dit werd ontdekt tijdens een oogcontrole die volgens het protocol vereist was en werd met succes behandeld.
- afname van het aantal witte bloedcellen in combinatie met koorts
- één patiënt werd opgenomen vanwege koorts, longontsteking, verwardheid, ontsteking van de alvleesklier en een laag aantal bloedplaatjes.

In combinatie met letrozole:

- Ernstige huiduitslag, in combinatie met spierpijn en koorts

De meeste bijwerkingen, inclusief de ernstige bijwerkingen, zullen over het algemeen verminderen zodra de patient stopt met de studiemedicatie.

Uw arts houdt uw bloedwaarden en orgaansystemen (o.a. lever, nieren, ogen) nauwlettend in de gaten voor andere bijwerkingen die mogelijk kunnen ontstaan tijdens de behandeling met SAR245409.

Bijlage 3 Verzekering

Eventuele schade aan de gezondheid of de gevolgen daarvan, veroorzaakt door dit onderzoek, geopenbaard gedurende of binnen 4 jaar na het beëindigen van het onderzoek, is gedekt door een verzekering zoals vereist door de WMO (Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met Mensen). De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekering biedt dekking voor schade tot een maximumbedrag van €450.000 per proefpersoon, met een maximumbedrag voor het onderhavige onderzoek van €3.500.000 met een maximum van €5.000.000 per verzekeringsjaar voor al het onderzoek dat sanofi-aventis uitvoert. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

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

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade die zich bij nakomelingen van de verzekerde openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- schade door aantasting van de gezondheid van de verzekerde die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de verzekerde niet aan het onderzoek zou hebben deelgenomen;
- schade veroorzaakt, bevordert of verergerd doordat de verzekerde zich niet aan de voorschriften en instructies van de met de uitvoering van het onderzoek belaste personen heeft gehouden;
- 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 het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

Naam verzekeraar : ACE European Group Limited
Adres verzekeraar : Marten Meesweg 8-10, 3068 AV Rotterdam
Contactpersoon : De heer M. de Jong

Telefoonnummer : 010-2893579
Polisnummer : 3551989V0002

Bijlage 4 Lokale informatie

U kunt meer informatie over de studie krijgen bij uw arts of een van de andere hematologen van het Academisch Medisch Centrum:

Dr. B.J. Biemond, Prof. Dr. A. Hagenbeek, Dr. M.J. Kersten, Dr. C. Huisman, Dr. A.P. Kater,
Dr S.S. Zeerleder, Prof. Dr. M.H.J. van Oers.

Zij zijn telefonisch bereikbaar via het secretariaat Hematologie: 020-5665785.

Voor logistieke vragen kunt u ook contact opnemen met het Trialbureau Hematologie: 020-5658997 of 020- 5665785 en vragen naar Marjolein Spiering.

Onafhankelijk arts

Indien u twijfelt over deelname kunt u een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is, maar die wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek. Ook als u vóór of tijdens het onderzoek vragen heeft die u liever niet aan uw arts stelt, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts: Prof. Dr. C.J.A. Punt, hoofd Afdeling Medische Oncologie.

Hij is bereikbaar onder telefoonnummer 020-5665955 (secretariaat oncologie).

Klachten

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling kunt u dit melden aan uw arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u terecht bij de afdeling Patiëntenvoorlichting van het Academisch Medisch Centrum.

De afdeling Patiëntenvoorlichting is te bereiken op telefoonnummer: 020-5663355.

Toestemmingsverklaring bij het ARD12130 onderzoek**Een fase II-onderzoek naar SAR245409 bij patiënten met teruggekeerd of resistent mantelcellymfoom, folliculair lymfoom, chronische lymfatische leukemie, klein lymfocytair lymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom**

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 meedoen vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen zonder dat ik daarvoor een reden hoef op te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts en mijn behandelend specialist(en) te informeren dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen, vermeld in de Algemene Brochure, mijn gegevens kunnen inzien. 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 20 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik begrijp en geef toestemming voor het feit dat mijn onderzoeksgegevens ook naar andere landen overgedragen worden voor verwerking, met inbegrip van de landen die niet gedekt zijn door de Europese richtlijnen betreffende de bescherming van persoonsgegevens.

Ik geef toestemming om een kleine hoeveelheid (eerder afgenomen) lymfeklierweefsel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg en/of bloed en wat speeksel.

Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal gedurende maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek om het in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor deelname aan het optionele lymfeklieronderzoek.

Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor deelname aan het optionele DNA onderzoek.

Ik geef toestemming voor deelname aan het onderzoek.

****doorhalen wat niet van toepassing is***

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:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Toestemmingsverklaring bij het ARD12130 onderzoek**Een fase II-onderzoek naar SAR245409 bij patiënten met teruggekeerd of resistent mantelcellymfoom, folliculair lymfoom, chronische lymfatische leukemie, klein lymfocytair lymfoom of diffuus grootcellig B-cellymfoom**

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 meedoen vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen zonder dat ik daarvoor een reden hoef op te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts en mijn behandelend specialist(en) te informeren dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen, vermeld in de Algemene Brochure, mijn gegevens kunnen inzien. 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 20 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik begrijp en geef toestemming voor het feit dat mijn onderzoeksgegevens ook naar andere landen overgedragen worden voor verwerking, met inbegrip van de landen die niet gedekt zijn door de Europese richtlijnen betreffende de bescherming van persoonsgegevens.

Ik geef toestemming om een kleine hoeveelheid (eerder afgenomen) lymfeklierweefsel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg en/of bloed en wat speeksel.

Ik heb **WEL/GEEN*** bezwaar tegen het bewaren van mijn lichaamsmateriaal gedurende maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek om het in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor deelname aan het optionele lymfeklieronderzoek.

Ik geef **WEL/GEEN*** toestemming voor deelname aan het optionele DNA onderzoek.

Ik geef toestemming voor deelname aan het onderzoek.

****doorhalen wat niet van toepassing is***

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:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __