

**A randomized phase III study in previously untreated patients with biological high-risk CLL:
Fludarabine + cyclophosphamide (FC) versus FC + low-dose alemtuzumab**

PATIENT INFORMATION AND INFORMED CONSENT FORM TEMPLATES

Language	Version	Page	Approved
English	20 October 2005	2	Not applicable
Dutch	20 October 2005	7	Yes
Norwegian	12 July 2005	14	Yes
Danish	01 November 2005	20	Previous version

Patiënteninformatie

Patiënteninformatie betreffende de trial: een gerandomiseerd fase III onderzoek in niet eerdere behandelde patiënten met biologisch hoog risico chronische lymfatische leukemie: Fludarabine + cyclofosfamide (FC) versus FC + lage dosering alemtuzumab

Geachte heer/mevrouw,

Uw behandelend arts heeft u voorgesteld aan het hierboven genoemde onderzoek deel te nemen en heeft u al het een en ander uitgelegd. Uw toestemming of weigering moet u kunnen baseren op goede voorlichting onzerzijds. Daarom ontvangt u deze schriftelijke informatie, die u rustig kunt (her)lezen en in eigen kring bespreken. Daarna kunt u nog altijd vragen voorleggen aan de artsen die aan het einde van deze informatie genoemd staan.

Bij u is de diagnose chronische lymfatische leukemie gesteld (CLL). Bij u heeft de ziekte een aantal risicofactoren en symptomen die, volgens uw behandelend arts, behandeling met chemotherapie noodzakelijk maakt. Uw arts adviseert u behandeling met de combinatie van de cytostatica fludarabine en cyclofosfamide (afgekort FC), een combinatie die momenteel wordt beschouwd als de meest effectieve behandeling van chronische lymfatische leukemie.

Wij vragen u deel te nemen aan een medisch onderzoek dat als doel heeft te onderzoeken of de combinatie van FC en alemtuzumab effectiever is dan FC alleen bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie. Alemtuzumab is een nieuw middel voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie, dat in andere klinische onderzoeken effectief gebleken is. In totaal zullen 300 patiënten uit verschillende landen deel nemen aan het onderzoek. Het onderzoek wordt verricht in samenwerking met de firma Schering, producent van geneesmiddelen.

Beschrijving van het onderzoek

Voordat het onderzoek start zal eerst onderzocht worden of u geschikt bent aan dit onderzoek deel te nemen. De volgende onderzoeken zullen worden verricht, indien zij recent nog niet hebben plaats gevonden: een zorgvuldig in kaart brengen van uw medische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek, electrocardiogram, een zwangerschapstest (als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd), een beenmergonderzoek (onder plaatselijke verdoving zal m.b.v. een naald uit uw bekkenkam een klein beetje beenmerg en een klein stukje bot worden opgezogen om eventuele aanwezigheid van CLL-cellen aan te tonen), CT-scans (een bepaalde vorm van röntgenonderzoek, om de eventuele aanwezigheid van vergrote lymfklieren, lever en milt aan te tonen).

Tevens zal een bloedonderzoek worden verricht waarin standaard bepalingen worden verricht om uw situatie voor de start van behandeling van de leukemie volledig in kaart te brengen.

De boven beschreven procedures zijn ook buiten dit onderzoek gebruikelijk in het kader van het vaststellen van de diagnose en uitbreiding van de chronische lymfatische leukemie.

De behandeling

Alle patiënten die aan de criteria om deel te nemen aan het onderzoek voldoen zullen behandeld worden met FC gedurende ongeveer 6 maanden. Voor de aanvang van de behandeling zal door loting worden vastgesteld of u zult worden behandeld met alleen FC of FC in combinatie met alemtuzumab. De kans om voor een van deze twee behandelingen te loten is gelijk: 50%. De loting wordt verricht bij het studietoördinatiecentrum (Rotterdam). Uw behandelend arts heeft geen invloed op deze loting.

U zult de FC-behandeling ontvangen in de vorm van tabletten, in een dosering die gebaseerd is op eerdere onderzoeken met deze geneesmiddelen bij patiënten met chronische lymfatische leukemie. De tabletten worden gedurende 3 dagen gegeven. Deze kuur zal elke 4 weken herhaald worden, in totaal 6 maal. 1 cyclus duurt 4 weken. Mocht het nodig zijn dan zal de dosis worden verlaagd. Als u loot voor gelijktijdige behandeling met alemtuzumab, dan zal dit worden gegeven als een injectie onder de huid op de eerste dag van de tablettenkuur. Derhalve zult u in totaal 6 injecties alemtuzumab ontvangen gedurende de hele behandelingsperiode. Een uitzondering hierop vormt de eerste kuur: hierbij zal ook op de 2 dagen voorafgaand aan de start van de tabletten een zelfde dosis alemtuzumab op 2 dagen worden gegeven, eveneens onder de huid. Alle patiënten (dus ook zij die geen alemtuzumab krijgen) zullen bij de eerste kuur gedurende ruim een week behandeld worden met tabletten (allopurinol), ter voorkoming van mogelijke nadelige gevolgen voor de nier van een (op zichzelf gunstige) snelle afbraak van de CLL cellen door de kuur. De gehele behandeling zal poliklinisch geschieden. U hoeft dus niet te worden opgenomen in het ziekenhuis. Wel zult U bij de eerste twee kuren tot 4 uur na de alemtuzumab toediening poliklinisch worden geobserveerd, om eventuele bijwerkingen snel vast te stellen en zonodig te behandelen. Voor elke kuur zal er 10 ml bloed onderzocht worden en zal uw behandelend arts u vragen stellen omtrent uw gezondheid. Voor alle patiënten zal het noodzakelijk zijn gedurende de gehele behandelingsperiode elke week bloedonderzoek te doen. Dit is om eventuele infecties vroegtijdig op te sporen en te kunnen behandelen. Na 3 kuren zal uw behandelend arts u weer geheel onderzoeken, 10 ml bloed afnemen en de CT-scans herhalen, om te beslissen of u door kunt gaan met de volgende 3 kuren of dat u een andere behandeling nodig heeft. De begeleiding bij de volgende 3 kuren is hetzelfde als bij de eerste 3.

Follow-up

Na de zesde kuur start de zgn. follow-up fase. Uw behandelend arts zal u de eerste 3 maanden 1 x per maand op het spreekuur willen zien en bloedonderzoek laten verrichten. Daarna 1 x per 3 maanden

gedurende het eerste jaar en ten slotte 2 x per jaar totdat de ziekte eventueel terugkomt of actiever wordt. Indien noodzakelijk kunt u ook in deze periode vaker op de polikliniek worden onderzocht.

Als er gedurende deze hele periode geen tekenen zijn dat ziekte aanwezig is in het bloed zullen we elke 6 maanden een beenmergonderzoek verrichten en 1 x per jaar een CT-scan van borst en buik, om na te gaan of ook daar geen tekenen van ziekte aanwezig zijn.

Risico's en bijwerkingen

Gebruikelijke bijwerkingen van behandeling met cytostatica 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. Deze bijwerkingen zijn algemeen bekend, kunnen in het algemeen goed worden behandeld en verdwijnen spontaan. Alemtuzumabinjecties kunnen de volgende bijwerkingen veroorzaken: koorts, koude rillingen, hoofdpijn, vermoeidheid, huiduitslag, jeuk, misselijkheid en soms een tijdelijke geringe daling van de bloeddruk. Deze bijwerkingen zijn aanzienlijk minder uitgesproken als alemtuzumab (zoals in dit onderzoek) onder de huid wordt toegediend in plaats van per infuus (zoals tot nu toe vrijwel altijd het geval is geweest). Bij toediening onder de huid kan er op de plaats van de injectie plaatselijke irritatie en roodheid ontstaan. De bijwerkingen van alemtuzumab zijn het meest uitgesproken tijdens de eerste kuur en verdwijnen volledig na het stoppen van de behandeling. De bijwerkingen kunnen aanzienlijk worden verminderd door voor de start van de behandeling een milde pijnstillertje (bijv. paracetamol) en medicijnen tegen allergische reacties te geven.

Zowel de behandeling met FC-chemotherapie als behandeling met alemtuzumab verminderen de afweer van het lichaam. Deze bijwerking kan versterkt worden door de combinatie van FC en alemtuzumab. 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 enige maanden na het staken van de behandeling.

Dit gebeurt met antibiotica en medicijnen die actief zijn tegen virussen. Voorts zal het noodzakelijk zijn dat er, indien u loot voor behandeling met alemtuzumab, gedurende de gehele behandelingsperiode wekelijks bloedonderzoek wordt gedaan (5 ml), om eventuele virusinfecties snel op te sporen en te kunnen behandelen. Als er sprake is van koorts (gemeten aan het oor > 38 °C) is het aan te raden contact op te nemen met uw behandelend arts.

Alle geneesmiddelen kunnen in principe onbekende risico's inhouden voor de patiënt en/of patiënt's ongeboren kind. Het is daarom belangrijk dat u uw behandelend arts op de hoogte stelt van elke mogelijke bijwerking en dat u uw behandelend arts ook volledig inlicht over eventuele andere medicijnen die u gebruikt inclusief vitaminepillen etc.

Voordelen van deelname aan het onderzoek

Er zijn geen garanties dat deelname aan het onderzoek voor u profijt oplevert. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen in de toekomst van nut zijn voor patiënten met CLL, op dezelfde manier als onderzoeken uit het verleden op dit moment van nut zijn voor u.

Andere behandelingsmogelijkheden

Als u besluit niet deel te nemen aan het onderzoek of deelname te beëindigen, zal u een behandeling met FC worden aangeboden, aangezien dat op dit moment de beste behandeling is voor patiënten in uw fase van de ziekte.

Zwangerschap

Als u nu zwanger bent of borstvoeding geeft kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken kunnen ook niet deelnemen aan het onderzoek. Als u man bent moeten u en uw partner adequate anticonceptiemiddelen gebruiken. Als u of uw partner zwanger wordt gedurende de onderzoeksperiode of binnen 90 dagen na de behandeling moet u uw behandelend arts hiervan op de hoogte stellen.

Deelname is vrijwillig

Uw deelname aan dit onderzoek is uitsluitend op vrijwillige basis. U kunt op elk moment uw deelname stoppen zonder verdere uitleg. Deze beslissing zal geen enkele invloed hebben op uw eventuele verdere behandeling. Uw behandelend arts, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de Medisch Ethische Commissie kan dit onderzoek te allen tijde stoppen met of zonder uw toestemming. Uw behandelend arts kan uw deelname aan dit onderzoek beëindigen indien hij dat in het belang acht van uw gezondheid. Als uw deelname aan het onderzoek wordt beëindigd zal uw behandelend arts u de beste standaardbehandeling aanbieden en ook de follow-up op optimale wijze verzorgen.

Als er gedurende het onderzoek belangrijke informatie ter beschikking komt, die uw beslissing tot deelname mogelijk zou kunnen beïnvloeden, zal uw behandelend arts u daarvan onmiddellijk op de hoogte stellen.

Vertrouwelijkheid

Tot uw persoon herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw expliciete toestemming door de daartoe bevoegde personen worden ingezien. Deze personen zijn medewerkers van het onderzoeksteam, medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of inspecteurs van een buitenlandse overheid en leden van een Medisch Ethische Toetsingscommissie. Inzage kan nodig zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van het onderzoek na te gaan.

Onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met in achtname van de wet bescherming persoonsgegevens en het privacyreglement van het ziekenhuis waar u behandeld wordt.

Persoonsgegevens die tijdens deze studie worden verzameld zullen worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer zal gebruikt worden voor studiedocumentatie, in rapporten of publicaties over dit onderzoek.

Slechts degene die de sleutel van de code heeft (de onderzoeker of de behandelend arts) weet wie de persoon achter dit nummer is. De gegevens worden bewaard gedurende maximaal 15 jaar na het onderzoek.

Uw huisarts wordt op de hoogte gebracht van uw deelname aan het onderzoek.

Schade

De opdrachtgever van dit onderzoek, de Stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland), heeft u verzekerd in verband met eventuele schade die u zou kunnen lijden als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek. Het betreft de schade door overlijden of letsel die zich openbaart gedurende de deelname aan dit onderzoek of binnen 4 jaar na de deelname aan het onderzoek en deze verzekering is een zogenaamde risico-verzekering, wat inhoudt dat de verzekering ongeacht of het onderzoek verwijtbaar onzorgvuldig is geweest, de schade door overlijden of letsel uit zal keren tot maximaal de daarvoor gestelde bedragen.

Het bedrag waarvoor de verzekering is gesloten is maximaal € 450.000 voor de schade per proefpersoon, met een maximum van € 3.500.000 voor de schade van alle proefpersonen tezamen die deelnemen aan het onderzoek.

De dekking van specifieke schades en kosten is tot bepaalde bedragen beperkt.

Indien bovengenoemde bedragen de schade niet volledig dekken en aangetoond kan worden dat de uitvoering van het onderzoek onzorgvuldig is geweest dan kunt u hiernaast ook het ziekenhuis dat opdracht gegeven heeft tot het onderzoek of het ziekenhuis waar het onderzoek is uitgevoerd aansprakelijk stellen.

De verzekering dekt niet de:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek (nagenoeg) zeker was dat deze zich bij de proefpersoon zou voordoen;
- schade die zich bij nakomelingen openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op het genetisch materiaal van de proefpersoon;
- schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan dit onderzoek had deelgenomen;
- schade, die het gevolg is van het niet volledig opvolgen door de proefpersoon van aanwijzingen zoals deze in de patiënteninformatiebrief beschreven staan.
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van een van deze behandel methoden.
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

De verzekering is afgesloten bij:

Gerling Allgemeine Versicherungs-AG

Postbus 2636

1000 CP Amsterdam

Tel.: 020 – 54 92 213

Nadere informatie

Mocht u verdere vragen hebben dan kunt u die voorleggen aan uw behandelend specialist of aan Dr S. Daenen tel 0503616161, pieper 77069 of aan de andere stafleden van de afdeling Hematologie via hetzelfde centrale telefoonnummer.

Voor meer informatie kunt u ook contact opnemen met een onafhankelijke arts die zelf niet bij het onderzoek is betrokken, maar wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek Dr JA Gietema, afdeling Oncologie, tel 0503616161.

Met uw toestemming zal uw huisarts geïnformeerd worden over uw deelname aan de studie.

Om er zeker van te zijn dat u de patiënteninformatie heeft ontvangen en dat deze met u is besproken, verzoeken wij u bijgaand toestemmingsformulier gedateerd en getekend aan uw behandelend specialist te geven.

*Bijlagen:

- [vul in folders en bijlagen aanwezig in uw centrum]
-

TOESTEMMINGSVERKLARING

voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

Een gerandomiseerd fase III onderzoek in niet eerdere behandelde patiënten met biologisch hoog risico chronische lymfatische leukemie: Fludarabine + cyclofosfamide (FC) versus FC + lage dosering alemtuzumab

Ik ben naar tevredenheid over het onderzoek geïnformeerd. Ik heb de schriftelijke informatie goed gelezen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen te stellen over het onderzoek. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb goed over deelname aan het onderzoek kunnen nadenken. Ik heb het recht mijn toestemming op ieder moment weer in te trekken zonder dat ik daarvoor een reden behoeft te geven. Ik stem vrijwillig toe met deelname aan het onderzoek en met inzage in mijn medisch dossier op basis van anonimiteit door de verantwoordelijke personen .

Naam

Adres :.....

Woonplaats :.....

Geboortedatum :.....

Handtekening :..... Datum:.....

Ik heb (geen / wel)* bezwaar tegen het opslaan van mijn biologische materiaal, verkregen tijdens het onderzoek

*Doorhalen wat niet van toepassing is

Ondergetekende verklaart, dat de hierboven genoemde persoon zowel schriftelijk als mondeling over het bovengemelde onderzoek geïnformeerd is. Hij/zij verklaart tevens, dat een voortijdige beëindiging van de deelname door bovengenoemde persoon, van geen enkele invloed zal zijn op de zorg die hem of haar toekomt.

Naam :.....

Functie :.....

Handtekening :..... Datum:.....

Dit formulier is bestemd voor onderzoek met meerderjarigen, die wilsbekwaam zijn. Bij dit soort onderzoek moet door de betrokkenen zelf toestemming worden verleend.

