

---

## Informatie voor deelnemers aan het onderzoek

Kunnen bijwerkingen van enzalutamide worden voorkomen door kwetsbare patiënten met prostaatcancer met een verlaagde sterkte enzalutamide te behandelen?

Effect of a **reduced dose** on cognitive **side effects** of **enzalutamide** in frail (m)CRPC patients **(REDOSE study)**

---

Geachte Heer,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie titel). Dit onderzoek wordt uitgevoerd door het Radboudumc. U beslist zelf of u wilt meedoen, voordat u de beslissing neemt is het belangrijk om meer te weten over dit onderzoek. Daarom ontvangt u deze schriftelijke informatie, die u rustig kunt (her)lezen en in eigen kring kunt bespreken.

Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij uw behandelend arts of de onderzoeker. Ook is er een onafhankelijk arts, die veel weet van het onderzoek.

De contactgegevens vindt u onder punt 17.

### 1. Inleiding

U wordt behandeld met enzalutamide (Xtandi®), dit is een antikanker geneesmiddel dat via de mond wordt ingenomen. Het is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van prostaatcancer. Enzalutamide is een medicijn dat in een vaste dosering van 160milligram(mg) een keer per dag wordt ingenomen. Bij het gebruik van enzalutamide komen ook bijwerkingen voor. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid maar ook depressieve gevoelens en een verminderd denkvermogen. Uit onderzoek en ervaring van de behandelende artsen is gebleken dat een deel van de patiënten die enzalutamide krijgen, erg veel last heeft van de bijwerkingen. Tot nu toe wordt dan na bijvoorbeeld 3 of 6 maanden de sterkte verlaagd van 160mg naar bijvoorbeeld 120mg of 80mg. Met dit onderzoek willen we onderzoeken wat de verandering in bijwerking is als patiënten starten met een lagere sterkte (120mg).

Er is eerder vastgesteld hoe hoog de enzalutamide bloedconcentraties moeten zijn om een even goede werking te verkrijgen. Daarom zullen we de bloedconcentraties gaan meten om ervoor te zorgen dat de werking even goed blijft als in de standaard dosering. Als de concentraties te laag zijn, zullen we de dosering aanpassen.

### 2. Wat is het doel van het onderzoek?

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken wat de verandering in hoeveelheid bijwerkingen is van een verlaagde sterkte enzalutamide (3 capsules/tabletten=120mg) ten opzichte van de standaard sterkte (4 capsules/tabletten=160mg).

### **Wat zijn de onderzoeksvragen?**

- De eerste vraag gaat over de verandering van de bijwerking vermoeidheid na 6 weken, wanneer patiënten een verlaagde sterkte enzalutamide krijgen ten opzichte van patiënten die de standaard sterkte enzalutamide krijgen
- De tweede vraag die we willen beantwoorden gaat over de verandering van de bijwerkingen: verminderd verstandelijk vermogen en depressieve symptomen op verschillende tijdstippen in het onderzoek (6 weken, 12 weken en 24 weken).
- De derde vraag die we willen beantwoorden gaat over de relatie van de hoeveelheid enzalutamide in het bloed en de bovengenoemde bijwerkingen.

### **3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

Wij vragen 50 mensen die worden behandeld met enzalutamide om mee te doen met dit onderzoek. U zal vijf bezoeken aan het ziekenhuis brengen voor dit onderzoek in 6 maanden tijd. Deze bezoeken zullen zoveel mogelijk met uw normale afspraken worden gecombineerd. Een schema met het overzicht van alle onderzoeken vindt u in bijlage 1.

### **4. Wat moet ik doen voor het onderzoek?**

Eerst bepaalt de arts of u mee kunt doen aan het onderzoek.

Vervolgens wordt u gevraagd om een aantal eenvoudige vragenlijsten in te vullen en een test te doen. Loting bepaalt daarna welke behandeling u krijgt (verlaagde dosering of standaard dosering). De helft van de proefpersonen krijgt enzalutamide 120mg(=3 capsules/tabletten), de andere helft krijgt enzalutamide 160mg(=4 capsules/tabletten).

Dagelijks dient u in de ochtend uw enzalutamide in te nemen. U zal vier dagen naar het ziekenhuis komen voor de onderzoeken zoals weergegeven in bijlage 1. De vragenlijsten en testen worden dan herhaald. Daarnaast vult u het dagboek in.

### **5. Wat wordt er gemeten in dit onderzoek?**

#### **- Vragenlijsten en bijwerkingen**

U wordt gevraagd om voor start, na 6 weken, 12 weken en 24 weken naar het ziekenhuis te komen. Voor de bijwerkingen vermoeidheid, verminderde verstandelijke vermogens, en depressie wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen. Dit zal ongeveer 45-60 minuten in beslag nemen.

Voor de bijwerking verstandelijke vermogens wordt u ook gevraagd om een test uit te voeren tijdens de vier bezoeken.

#### **- Bloedconcentratie enzalutamide**

U wordt gevraagd om na 1 week, 6 weken, 3 maanden en 6 maanden naar het ziekenhuis te komen om de bloedconcentratie enzalutamide te meten. Op de dag waarop u naar het ziekenhuis komt om de bloedconcentraties te meten wordt u gevraagd om enzalutamide 's ochtends **NIET** in te nemen.

Dan zal 1 buisje bloed (ongeveer 3 mL) worden afgenomen naast de afnames die standaard zijn voor de behandeling van dit geneesmiddel.

**Reactie op therapie:** De reactie op therapie wordt gevolgd zoals gebruikelijk in de standaard patiëntenzorg. Reactie op therapie wordt onderzocht door scans en/of geëvalueerd door het PSA te volgen en de klinische symptomen te bekijken. Daarnaast zullen we de bloedconcentraties gaan meten om ervoor te zorgen dat de werking even goed blijft als in de standaard dosering. Als de concentraties te laag zijn, zullen we de dosering aanpassen.

- **Dagboek:** omdat het erg belangrijk is voor ons om precies te weten wanneer u de enzalutamide inneemt vragen wij u om gedurende 6 maanden een dagboekje bij te houden waarin u het tijdstip van inname van enzalutamide noteert. Daarnaast vragen we u bij te houden welke andere medicijnen u heeft ingenomen.

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

Meedoen aan dit onderzoek resulteert niet in meer bijwerkingen dan gebruikelijk. Eventuele bijwerkingen horen bij het geneesmiddel wat u volgens de richtlijn krijgt toegediend. Een overzicht van de bijwerkingen van enzalutamide kunt u vinden in de bijsluiters van het geneesmiddel.

### Voordelen

U heeft zelf mogelijk geen voordeel van meedoen aan dit onderzoek. Met de uitkomst van dit onderzoek willen wij de behandeling van toekomstige patiënten verbeteren. Mogelijk heeft u minder bijwerkingen dan normaal bij het gebruik van enzalutamide.

### Nadelen

Nadelen van het onderzoek zijn de tijdsbelasting en bloedafnames die het onderzoek met zich meebrengt. U wordt niet extra geprikt voor bloedafnames in dit onderzoek.

Er is een minimaal risico dat er gedurende een korte periode een lagere hoeveelheid geneesmiddel in uw bloed is dan wat gemiddeld bekend is uit eerder onderzoek. Dit controleren we door bloed te meten na 1 week, 6 weken, 3 maanden en 6 maanden en de dosering zal worden aangepast als dit nodig is. Enzalutamide is een geneesmiddel met zeer weinig wisselingen van de hoeveelheid in het bloed en het blijft na inname lang in uw lichaam. Daarom verwachten we dat we deze controle goed doen op deze manier.

## 7. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt u gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, zonder opgaaf van reden. Ook tijdens het onderzoek. Dit heeft geen consequenties voor uw verdere behandeling.

## 8. Wat gebeurt er met uw gegevens?

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam, adres, geboortedatum en om gegevens over uw gezondheid. Voor dit onderzoek is lichaamsmateriaal (bloed) nodig. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren. Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming.

### **Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal**

Om uw privacy te beschermen krijgen uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. De gegevens en het lichaamsmateriaal die naar de onderzoeker worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek zijn de gegevens niet tot u te herleiden.

### **Toegang tot uw gegevens voor controle**

Sommige personen kunnen op de onderzoekslocatie toegang krijgen tot al uw gegevens. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te kunnen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn: de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt, een monitor die voor de onderzoeker werkt (iemand die kijkt of alles goed verloopt), nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

### **Bewaartermijn gegevens en lichaamsmateriaal**

Uw gegevens moeten 15 jaar worden bewaard op de onderzoekslocatie. Uw lichaamsmateriaal wordt niet onmiddellijk na gebruik vernietigd. Het wordt bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek.

### **Bewaren en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor ander onderzoek**

Uw gegevens en lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de behandeling van prostaatkanker. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of niet mee instemt. Indien u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

### **Informatie over onverwachte bevindingen**

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

### **Intrekken toestemming**

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

vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan, dan worden die gegevens nog wel gebruikt.

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

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen (<https://autoriteitpersoonsgegevens.nl>). Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie.

U kunt contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling of de Autoriteit Persoonsgegevens. Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Jeroen Bosch Ziekenhuis is bereikbaar per email via: [privacy@jbz.nl](mailto:privacy@jbz.nl).

### **Klachten**

De onafhankelijke klachtencommissie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis is te bereiken via telefoonnummer 073-553 2639. U kunt ook een e-mail sturen aan [klachtenfunctionarissen@jbz.nl](mailto:klachtenfunctionarissen@jbz.nl)

### **9. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Wij laten uw huisarts of behandelend specialist schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

### **10. Wie controleert of het onderzoek goed gaat?**

Voor aanvang van het onderzoek zijn het onderzoeksprotocol, de proefpersoneninformatie en de toestemmingsverklaring beoordeeld door een wettelijk erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie. Deze commissie heeft een positief oordeel afgegeven.

Meer informatie hierover vindt u in de algemene brochure "medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen".

### **11. Wat is de vergoeding?**

U hoeft voor dit onderzoek geen extra kosten te maken. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten.

### **12. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?**

Als het onderzoek is afgelopen zal u doorgaan gaan met de behandeling met enzalutamide, als u daarvan nog voordeel ondervindt, volgens standaard patiëntenzorg. Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt ongeveer een jaar na uw deelname.

### **13. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?**

Voor de uitvoering van deze studie is volgens de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) door het Radboud UMC een schadeverzekering afgesloten voor patiënten die

meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. Deze verzekering dekt eventuele schade als gevolg van het onderzoek. In bijlage 3 vindt u de verzekerde bedragen, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

#### **14. Deelname aan het onderzoek**

U bent door uw behandelend arts gevraagd om mee te doen aan het onderzoek. Hij of zij heeft u ook deze informatie meegegeven. Als u bereid bent mee te doen, zullen we u vragen om een wettelijk verplichte verklaring te ondertekenen (een “informed consent”), waarin u bevestigt dat u vrijwillig deelneemt en goed bent ingelicht over het doel en de risico’s van het onderzoek.

#### **15. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over de studie bekend wordt?**

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

#### **16 Waar kunt u terecht met klachten?**

Als u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit bespreken met de onderzoeksarts of uw behandelend arts, als u dat liever niet doet kunt u ook contact opnemen met de klachtenbemiddelaar van het Radboudumc

#### **17. Als u meer informatie wenst**

Misschien heeft u na het doorlezen van de informatie nog vragen over het onderzoek en de risico’s van deelname. U kunt dan natuurlijk contact met één van onderstaande personen:

- Oncologen:
  - Dr. J. Tol
  - Drs. H. Schut
  - Dr. T.J. Smilde
  - Telefoonnummer: 073 - 553 8225
- Verantwoordelijke onderzoeker REDOSE studie Radboudumc; Emmy Boerrigter (onderzoeker-ziekenhuisapotheker in opleiding) Radboudumc of Dr. Nielka van Erp (ziekenhuisapotheker): via het secretariaat van de klinische apotheek (024-3617744)

Mocht u behoefte hebben aan overleg met een arts die niet direct betrokken is bij de studie? Dan kunt u contact opnemen met de onafhankelijk arts voor dit onderzoek: drs. H.M.K. van Breda (024-3613735).

## TOESTEMMINGSVERKLARING RADBOUDUMC REDOSE STUDIE

**Kunnen bijwerkingen van enzalutamide worden voorkomen door kwetsbare patiënten met prostaatanker met een verlaagde sterkte enzalutamide te behandelen?**

**Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail (m)CRPC patients (REDOSE study)**

Ik bevestig dat ik de informatiebrief voor de proefpersoon (versie 3.1 13-02-2019) van de REDOSE studie heb gelezen, en ik begrijp de informatie. Ik heb voldoende tijd gehad om over mijn deelname na te denken en ben in de gelegenheid geweest om vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Ik geef toestemming voor deelname aan bovengenoemd medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Ik weet dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoef op te geven.

Ik geef toestemming aan bevoegde personen van Radboud UMC, leden van de medisch-ethische toetsingscommissie en bevoegde autoriteiten, om inzage te kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens.

Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen toegang tot al mijn gegevens kunnen krijgen. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage door deze personen.

Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doeleinden zoals beschreven in de informatiebrief van de REDOSE studie.

Ik geef  **wel**

**geen**

toestemming om mijn lichaamsmateriaal na dit onderzoek 15 jaar te bewaren en om dit later nog voor ander onderzoek te gebruiken, zoals in de informatiebrief staat.

Ik geef toestemming om mijn huisarts over mijn deelname aan het onderzoek te informeren.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Geboortedatum: ----------

Datum:

Naam onderzoeker:

Handtekening:

Datum:

---

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon zowel schriftelijk als mondeling over het bovenvermelde 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.



**Bijlage 1: Overzicht van de onderzoeken voor de REDOSE studie**

Tijdstippen belangrijk voor dit onderzoek	Onderzoek
Voor start van behandeling (-14 tot -1 dagen)	Vragenlijsten + cognitieve test Indeling in groep
Gedurende 6 maanden bijhouden dagboek	
Dag 7 tot 10	Bloedconcentratie bepaling (net vóór het innemen van de enzalutamide)
week 6 ( $\pm 4$ dg)	Bloedconcentratie bepalingen (net vóór het innemen van de enzalutamide) Vragenlijsten + cognitieve test versie 2
Week 12 ( $\pm 7$ dg)	Bloedconcentratie bepalingen (net vóór het innemen van de enzalutamide) Vragenlijsten + cognitieve test versie 3
week 24 ( $\pm 7$ dg)	Bloedconcentratie bepalingen (net vóór het innemen van de enzalutamide) Vragenlijsten + cognitieve test versie 1



### **Bijlage 3: Verzekering**

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is door het Radboudumc een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeringspolis is afgesloten met Centramed. In geval van schade kunt u uw vordering indienen bij:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Postbus 7374

2701 AJ Zoetermeer

Tel. 070 3017070

Email: [Schade@centramed.nl](mailto:Schade@centramed.nl)

die door de verzekeraar is gemachtigd de vordering in behandeling te nemen.

De verzekering biedt een maximum dekking van € 650.000,-- per proefpersoon, € 5.000.000,-

- voor het gehele onderzoek en € 7.500.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. 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: <http://www.ccmo.nl> (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

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

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

Schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.