

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Onderzoek naar acalabrutinib in patiënten met onbehandelde CLL

Een gerandomiseerd, multi-centrum open-label, fase 3 onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van acalabrutinib (ACP-196) in combinatie met venetoclax met of zonder obinutuzumab te vergelijken met chemo-immunotherapie naar keuze van de onderzoeker in patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie zonder del(17p) of TP53 mutatie

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U ontvangt deze brief omdat u chronische lymfatische leukemie (CLL) heeft.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie. Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door Acerta Pharma BV, wat onderdeel is van de AstraZeneca groep. Het onderzoek wordt gedaan door artsen in verschillende ziekenhuizen. Andere bedrijven uit de AstraZeneca groep, dienstverleners, contractanten en onderzoeksinstellingen kunnen het onderzoek ondersteunen. Acerta Pharma BV vergoedt de kosten van dit onderzoek.

Voor dit onderzoek zijn 780 proefpersonen uit verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 25 proefpersonen meedoen. Het totale onderzoek duurt ongeveer 7 jaar.

De medisch-ethische toetsingscommissie van het AMC heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het middel acalabrutinib is voor de behandeling van CLL wanneer dit samen met venetoclax (Venclyxto®) en obinutuzumab (Gazyvaro®) wordt gegeven. Dit wordt onderzocht bij proefpersonen die niet eerder behandeld zijn voor hun CLL.

De werking en veiligheid van acalabrutinib samen met venetoclax en obinutuzumab vergelijken we met de werking en veiligheid van standaard chemo-immunotherapie. Standaard chemo-immunotherapie is een combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR). Deze combinatie chemo-immunotherapie wordt al gebruikt voor de behandeling van CLL.

3. Achtergrond van het onderzoek

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen. Helaas komt de ziekte vaak terug na behandeling met chemo-immunotherapie of kan de behandeling vanwege bijwerkingen niet worden afgemaakt. Het is daarom belangrijk dat er nieuwe behandelingen worden ontwikkeld die effectiever zijn en minder bijwerkingen geven.

Acalabrutinib is een middel dat bepaalde eiwitten blokkeert. Die specifieke eiwitten heeft een bloedkankercel nodig om te leven en te groeien. Door het blokkeren van de eiwitten kan acalabrutinib kankercellen doden of hun groei remmen.

Acalabrutinib is in de VS en enkele andere landen door overheidsinstanties goedgekeurd voor de behandeling van CLL, maar nog niet in de EU. Buiten onderzoek kan acalabrutinib in de EU nog niet worden voorgeschreven door artsen voor de behandeling van CLL.

Acalabrutinib is daarnaast goedgekeurd voor de behandeling van mantelcellymfoom bij volwassen patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad. Ook wordt het middel in klinische studies onderzocht bij andere ziektes.

Venetoclax is goedgekeurd voor de behandeling van CLL bij patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad.

Obinutuzumab is goedgekeurd voor de behandeling van CLL als het samen wordt gegeven met chloorambucil.

4. Wat meedoen inhoudt

We kunnen van tevoren niet zeggen hoe lang het onderzoek voor u gaat duren. Dat hangt af van hoe het tijdens de behandeling met u gaat. Het onderzoek bestaat uit een geschiktheidsonderzoek, de behandeling zelf en onderzoeken nadat de behandeling beëindigd is (opvolging).

Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. Dit bezoek duurt ongeveer 2 - 4 uur. Soms vinden we bij het geschiktheidsonderzoek iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering.

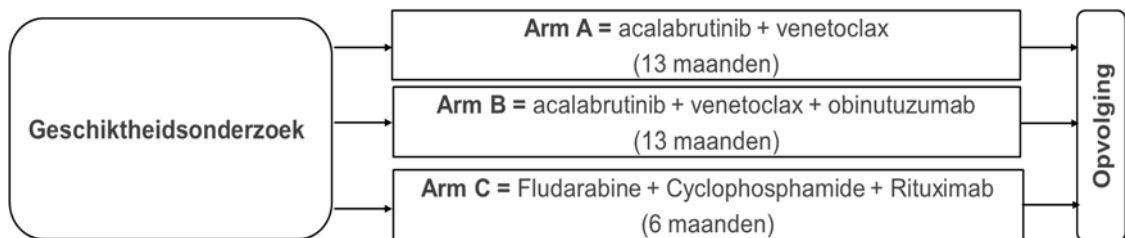
Behandeling

We behandelen u 13 maanden (arm A of B) of 6 maanden (arm C) met onderzoeksmiddelen. Een derde van de proefpersonen krijgt acalabrutinib en venetoclax (arm A), een derde krijgt acalabrutinib, venetoclax en obinutuzumab (arm B), en nog een derde krijgt fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) (arm C). Loting bepaalt welke behandeling u krijgt.

- Behandelarm **A** en **B** – u komt in 13 maanden 18 - 21 keer naar het ziekenhuis. Deze bezoeken duren 2 - 4 uur. Ook kunt u een nacht in het ziekenhuis worden opgenomen.
- Behandelarm **C** – u komt in 6 maanden 15 - 19 keer naar het ziekenhuis. Deze bezoeken duren 2 - 4 uur.

In **bijlage D** vindt u meer informatie over de verschillende behandelingen.

In het schema hieronder ziet u hoe het onderzoek verloopt.



Einde van de behandeling en opvolging voor veiligheid

U wordt gevraagd om 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel naar het ziekenhuis te komen. Dit bezoek duurt ongeveer 1 - 2 uur. Er worden testen uitgevoerd om uw veiligheid en gezondheid te bewaken.

Vervolgens komt u 3 jaar lang 4 keer per jaar terug in het ziekenhuis en daarna ongeveer 2 keer per jaar, totdat uw kanker verergert. Hierna wordt u nog 1 keer per jaar thuis opgebeld tot aan het eind van het onderzoek. U krijgt dan vragen over uw ziekte, medicatie die u gebruikt en klachten die u hebt. Een telefoongesprek duurt ongeveer 15 minuten.

Anders dan bij gebruikelijke zorg

Gedurende het hele onderzoek moet u in arm A en B ongeveer 21 tot 27 keer vaker naar het ziekenhuis komen dan bij een standaardbehandeling. Ook is mogelijk dat u tijdens de eerste kuren 2 nachten in het ziekenhuis wordt opgenomen (zie uitleg in **bijlage D** bij behandeling met Venetoclax). De bezoeken in arm C zijn gelijk aan de bezoeken bij een standaardbehandeling zonder dat u aan het onderzoek meedoet. De bezoeken die bij dit onderzoek horen, komen in de plaats van deze normale bezoeken aan uw arts. Er worden voor dit onderzoek de volgende extra testen gedaan:

- *CT- of MRI scan* – tijdens het geschiktheidsonderzoek, tijdens de behandeling bij 2 bezoeken (in arm C bij 1 bezoek), en 12 weken na de behandeling. Bij een standaardbehandeling zou u 1 CT scan krijgen.
- *Beenmergpunctie en - biopt* – Tijdens het geschiktheidsonderzoek kan een beenmergpunctie worden gedaan. Tijdens de behandeling wordt 1 beenmergpunctie gedaan. 12 weken na de behandeling wordt een beenmergpunctie en biopt afgenomen. Bij reguliere zorg zou er 1 beenmergpunctie en/of biopt worden afgenomen.
- *Bloed en urine onderzoek:*
 - o Om te testen hoe het met u gaat en hoe de onderzoeksmiddelen werken.
 - o Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een zwangerschapstest gedaan.
 - o Verplicht genetisch onderzoek. Dit onderzoek is noodzakelijk om mee te kunnen doen aan de studie. Zie ook de informatie over genetisch onderzoek in **bijlage E**.

De totale hoeveelheid bloed die tijdens het onderzoek wordt afgenomen, is ongeveer 400 ml. In bijlage C ziet u welke onderzoeken worden gedaan en bij welke bezoeken.
- *Vragenlijsten* – Er zijn diverse vragenlijsten over uw gezondheid en hoe u zich voelt.
- *Dagboekjes* - We vragen u om in een dagboekje bij te houden wanneer u uw medicatie neemt. Brengt u bij ieder bezoek alle potjes onderzoeksmiddelen, inclusief lege potjes en ongebruikt onderzoeksmiddel en de dagboekjes mee.
- *U wordt bij ieder bezoek gevraagd naar:*
 - o medicijnen, vitamines of kruidenpreparaten die u gebruikt
 - o eventuele ziekten of gezondheidsproblemen
 - o uw kanker
 - o hoe u zich voelt en of u uw dagelijkse taken kunt uitvoeren
 - o over ziekenhuisopnames, bezoeken aan spoedeisende hulpafdeling en bloedtransfusies die u mogelijk heeft gehad
- *Etnische afkomst* – deze informatie wordt gevraagd omdat een behandeling een ander effect kunnen hebben in mensen met verschillende etnische afkomst. We willen graag onderzoeken of dit ook zo is bij het onderzoeksmiddel.
- *Speekselmonster voor aanvullend genetisch onderzoek* - Dit onderzoek is niet verplicht. U kunt nog steeds deelnemen aan dit onderzoek als u niet akkoord gaat met het doneren van dit monster. Zie ook de informatie over genetisch onderzoek in **bijlage E**.

In **bijlage C** kunt u zien welke handelingen en metingen bij elk van de bezoeken plaatsvinden.

5. Wat wordt er van u verwacht

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

De afspraken zijn dat u:

- Het onderzoeksmiddel inneemt volgens de uitleg en de overgebleven onderzoeksmiddelen/lege potjes bij elk bezoek mee terug neemt als u meedoet in arm A of B. U bent de enige die het onderzoeksmiddel mag gebruiken.
- De inname van de onderzoeksmiddelen bijhoudt in een speciaal dagboekje dat u tijdens elk bezoek meeneemt naar het ziekenhuis.
- Niet ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet.
- Afspraken voor bezoeken nakomt.
- De deelnemerskaart van het onderzoek bij u draagt. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. Er staat ook op wie in geval van nood moet worden gewaarschuwd. Laat deze kaart **altijd** zien als u bij een andere arts komt.
- De instructies over anticonceptie (zie uitleg in bijlage F) opvolgt en geen sperma doneert.
- De onderzoeker informeert over uw volledige medische geschiedenis, nieuwe problemen, ziekten, geplande operaties of procedures, of veranderingen in medicatie tijdens het onderzoek.
- Het gebruik van kruidenpreparaten of voedingssupplementen (in het bijzonder St. Janskruid) vermijdt.
- Vragenlijsten op juiste tijdstippen invult.

Als de onderzoeker u tijdens het onderzoek niet kan bereiken, zal hij/zij informatie over u en uw gezondheid opzoeken in openbare registers of contact opnemen met uw huisarts. Het is belangrijk voor ons om te weten wat er met u is gebeurd.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeker:

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

Zwangerschap van u of uw partner

Het is onbekend wat de effecten zijn van acalabrutinib op de ontwikkeling van een foetus. Daarom mogen vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek tot maximaal 18 maanden na het einde van de behandeling. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek tot maximaal 6 maanden na het einde van de behandeling niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeborn kind. De onderzoeksmiddelen of straling door CT scan kunnen schadelijk zijn. Sommige middelen kunnen leiden tot afwijkingen bij of te vroeg geboren worden van de baby. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedsmiddelen. Meer informatie over zwangerschap en voorbehoedsmiddelen vindt u in **bijlage F**.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. Indien uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger wordt, vraag haar dan om toestemming om dit aan de onderzoeker te laten weten. De zwangerschap kan dan extra gecontroleerd worden en gemeld aan de opdrachtgever van dit onderzoek. Voor de extra controles (en het opvragen van informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners) zal apart toestemming worden gevraagd.

6. Mogelijke bijwerkingen en andere ongemakken

Acalabrutinib

Ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij acalabrutinib zijn:

- **Bloedingen** - bijvoorbeeld neusbloedingen, blauwe plekken of bloedingen in de huid (ecchymose), inwendige bloedingen in de darm of bloedingen in de hersenen.
- **Infecties** – Meest voorkomend zijn verkoudheid of keelontsteking, bijholteontsteking of longontsteking. Zeldzaam zijn aspergillosis (een schimmelinfectie), her-activatie van het hepatitis B-virus (als u eerder hepatitis B heeft gehad) en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) – een zeldzame, ernstige herseninfectie die door een virus veroorzaakt wordt. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u symptomen van een infectie heeft, zoals koorts, loopneus, keelpijn, hoesten en moe voelen.
- Afname van het aantal bloedcellen, waardoor u mogelijk gevoeliger bent voor infecties en bloedingen
- Ontstaan van een andere kanker
- **Hartritmestoornissen** – u kunt hartkloppingen (het gevoel dat uw hart te hard of te snel klopt), flauw vallen, pijn op de borst of kortademigheid ervaren.

Deze bijwerkingen kunnen in zeldzame gevallen leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Als u een van de hierboven beschreven klachten heeft, vertel dit dan aan uw arts. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven om uw klachten te verminderen.

Bijwerkingen van acalabrutinib kunnen zijn: Zeer vaak voorkomend (meer dan 1 op de 10 patiënten)	Vaak voorkomend (meer dan 1 op de 100 maar minder dan 1 op de 10 patiënten)
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Infecties <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Blauwe plekken <input type="checkbox"/> Pijn in spieren en botten <input type="checkbox"/> Bloedingen <input type="checkbox"/> Diarree <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Vermoeidheid <input type="checkbox"/> Huiduitslag <input type="checkbox"/> Gewrichtspijn <input type="checkbox"/> Minder witte bloedcellen (leukopenie) <input type="checkbox"/> Obstipatie (onregelmatige of harde ontlasting) <input type="checkbox"/> Minder rode bloedcellen (anemie) <input type="checkbox"/> Duizeligheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Buikpijn <input type="checkbox"/> Ontstaan van andere kanker 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Minder bloedplaatjes (trombocytopenie) <input type="checkbox"/> Neusbloedingen <input type="checkbox"/> Minder energie <input type="checkbox"/> Hartritmestoornissen

Tumor Lysis Syndroom (TLS) wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen waardoor de inhoud van de kankercellen in uw bloed komt. Dit kan ervoor zorgen dat delen van het lichaam, bijvoorbeeld de nieren, niet meer goed werken. Dit kan levensbedreigend zijn als de TLS niet goed wordt opgevolgd en behandeld.

Als de onderzoeker denkt dat u een verhoogt risico heeft om TLS te krijgen, zal u nauwlettend worden opgevolgd.

Er zijn patiënten die TLS kregen na inname van acalabrutinib.

Venetoclax

De volgende belangrijke bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met venetoclax:

- Tumor Lysis Syndroom (TLS) Neutropenie (laag aantal neutrofielen)** - dit kan infecties veroorzaken en kan ernstig of levensbedreigend zijn.

Andere bijwerkingen van Venetoclax staan vermeld in **Bijlage G**.

Obinutuzumab

De volgende belangrijke bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met obinutuzumab:

- **Allergie-achtige reacties tijdens het infuus** - meestal mild tot matig, maar er zijn ook ernstige en levensbedreigende infusie-gerelateerde reacties gemeld.
- **Overgevoelighedsreacties**
- **Tumor Lysis Syndroom (TLS).**
- **Neutropenie (laag aantal witte bloedcellen)** - dit kan infecties veroorzaken. Neutropenie kan ernstig en levensbedreigend zijn.
- **Trombocytopenie** - trombocytopenie is wanneer er niet veel bloedplaatjes in het bloed aanwezig zijn. Dit kan blauwe plekken en langzame bloedstolling veroorzaken. Dit kan ernstig en levensbedreigend zijn.
- **Verslechtering van bestaande hartaandoeningen** - dit kan levensbedreigend zijn.
- **Infecties** - obinutuzumab mag niet worden toegediend als er een actieve infectie aanwezig is, zoals hepatitis B, terugkerende hepatitis B en PML (een infectie in de hersenen die door een virus veroorzaakt wordt).. Sommige infecties kunnen fataal zijn.

Andere belangrijke informatie over het gebruik van venetoclax en obinutuzumab en bijwerkingen van fludarabine, cyclofosfamide, en rituximab staan beschreven in **bijlage G**.

Het kan zijn dat u geen, enkele of alle bijwerkingen ondervindt. Bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn en kunnen van persoon tot persoon verschillen. Iedereen die deelneemt aan het onderzoek zal zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen. Als er andere bijwerkingen bekend worden, zal de onderzoeker die met u bespreken.

Vertel alle bijwerkingen aan de onderzoeker, zodat u passende zorg kunt ontvangen.

Onbekende/onverwachte bijwerkingen

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen, zijn er bijwerkingen die niet bekend zijn of niet vaak voorkomen wanneer patiënten deze onderzoeksmiddelen gebruiken. Bijvoorbeeld ernstige of levensbedreigende allergische reacties, of interacties met een ander medicijn. Dit kan de dood tot gevolg hebben. Er kunnen ook bijwerkingen zijn die we niet kunnen voorspellen. Andere medicijnen kunnen worden gegeven om bijwerkingen te behandelen zodat deze minder ernstig en beter te verdragen zijn. Veel bijwerkingen verdwijnen kort nadat het onderzoeksmiddel is gestopt, maar in sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig, langdurig of blijvend zijn.

Vraag de onderzoeksarts en / of de onderzoeksmedewerkers om meer informatie over bijwerkingen.

Er zijn altijd risico's verbonden aan het nemen van een onderzoeksmiddel.

De onderzoeker zal uw gezondheid zorgvuldig controleren voor uw veiligheid. Het is belangrijk dat u uw arts vertelt of u symptomen heeft of dat uw CLL verslechtert.

In geval van nood en als u geen contact kunt opnemen met uw onderzoeker, neem dan contact op met uw huisarts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van een ziekenhuis.

Acalabrutinib werkt mogelijk niet zo goed als de standaardbehandeling. Er is een risico dat uw CLL niet beter wordt of zelfs erger wordt tijdens het onderzoek. De onderzoeker zal zorgvuldig voor uw gezondheid zorgen en kan besluiten dat u moet stoppen met dit onderzoek als het niet veilig voor u is.

Overige risico's en ongemakken

De metingen kunnen nadelige effecten en ongemakken veroorzaken. Deze staan beschreven in **bijlage G**.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen.

Als u aan dit onderzoek mee doet, heeft u 67% kans dat u een nieuwe behandeling krijgt die, in tegenstelling tot de standaardbehandeling voor uw ziekte, geen chemotherapie zal bevatten. De onderzoeksmiddelen kunnen uw CLL verminderen, maar zeker is dit niet. De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt, kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met CLL.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen;
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek;
- mogelijk confronterende vragenlijsten;
- onverwachte bevindingen die ontdekt worden door metingen tijdens het onderzoek. Zie ook sectie 10, informatie over onverwachte bevindingen.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- mogelijk een extra of een langere ziekenhuisopname;
- (extra) testen;
- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden;

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 beschreven.

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

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

Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw CLL. De onderzoeker kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en de voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek.

U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld voor uw CLL. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker.

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

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als

- u zelf kiest om te stoppen
- u zwanger wordt
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen
- Acerta Pharma BV, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

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

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

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 bloed, urine, beenmerg en optioneel speeksel 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. Het is ook nodig om het onderzochte middel op de markt te kunnen brengen. 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 lichaamsmateriaal die naar de opdrachtgever en organisaties die samenwerken met de opdrachtgever worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd. Gecodeerd lichaamsmateriaal kan worden opgestuurd naar Acerta Pharma en laboratoria die tests uitvoeren op het lichaamsmateriaal, Covance en Cancer Genetics, Inc. Wanneer het DNA uit het lichaamsmateriaal wordt genomen voor genetisch onderzoek, wordt het van een andere code voorzien. 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 of anderen die voor Acerta Pharma of AstraZeneca werken of die door Acerta Pharma zijn ingehuurd, nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, de FDA of de EMA. 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. U kunt meer te weten komen over hoe de gezamenlijke ondernemingen binnen AstraZeneca persoonlijke informatie bewaren op www.astrazenecapersonaldataretention.com. Een deel van 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 CLL of van de verdere ontwikkeling van het onderzoeksmiddel. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard. Ook kunnen uw gecodeerde onderzoeksgegevens gedeeld worden met andere onderzoeksinstellingen binnen de gezondheidszorg of universiteiten voor toekomstige medische, wetenschappelijke doeleinden of ander onderzoek betreffende leukemie. De resultaten van het genetisch onderzoek kunnen ook worden gecombineerd met de uitslagen van andere onderzoeken, bijvoorbeeld in wetenschappelijke databestanden. De onderzoekers mogen deze informatie alleen gebruiken voor medisch onderzoek en voor onderzoek binnen de gezondheidszorg naar leukemie. 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 onderzoeker. 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.

Doorgifte naar landen buiten de Europese Unie (EU)

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook worden doorgestuurd naar landen buiten de EU, omdat de organisaties waarmee de opdrachtgever samenwerkt gevestigd zijn buiten de EU. In die landen zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens

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

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

AstraZeneca en onderzoekscentrum: Zie **bijlage A** voor contactgegevens en website.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling (zie **bijlage A**) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

Registratie van het onderzoek

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk www.astrazenecaclinicaltrials.com, <https://clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu en www.trialssummaries.com. Daarin zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn. Na het onderzoek kunnen de websites een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder ACE-CL-311 of EUdraCT (European Clinical Trials Database) nummer 2018-002443-28

11. Verzekering voor proefpersonen

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

12. Informeren huisarts of behandelend specialist

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

niet meedoen aan dit onderzoek. Om te kunnen bepalen of u mee kunt doen aan dit onderzoek, kunnen we contact opnemen met uw (huis)arts, bijvoorbeeld over uw medische geschiedenis of over medicijngebruik.

13. Geen vergoeding voor meedoen

De onderzoeksmedicatie, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten. Dit wordt aan de Belastingdienst opgegeven als inkomen.

14. Heeft u vragen?

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

Indien u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit bespreken met de onderzoeker of uw behandelend arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u zich wenden tot de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage A: Contactgegevens**.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Zowel uzelf als de onderzoeker ontvangen een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Overzicht onderzoekshandelingen
- D. Behandelingen in arm A, B en C
- E. Genetisch onderzoek
- F. Zwangerschap en voorbehoedsmiddelen
- G. Bijwerkingen/risico's
- H. Toestemmingsformulier
- I. Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon' (versie februari 2019)

Bijlage A: contactgegevens voor het Jeroen Bosch Ziekenhuis

Meer informatie

U kunt meer informatie over het onderzoek krijgen bij de onderzoeker, dr. D.E. Issa, of bij één van de volgende hematologen/oncologen:

- Dr. A.H.E. Herbers
- Dr. J.F.M. Pruijt
- Dr. H.A.M. Sinnige

Telefoonnummer: 073 - 553 8225

Medische vragen of spoed tijdens kantooruren

Contactpersoon Verpleegkundig Specialist Hematologie

- Carolien Burghout
- Saskia Verhoeven
- Sanne v.d. Ven

Voor medische vragen en/of zorgproblemen kunt u tijdens het telefonisch spreekuur bellen met de verpleegkundig specialist:

maandag t/m vrijdag van 09.00 tot 10.30 uur: 073-5538225

Voor spoedvragen kunt u ook buiten dit spreekuur met bovengenoemd nummer bellen tot uiterlijk 17.00 uur

Administratieve vragen tijdens kantooruren

Voor het maken/verzetten van een afspraak of administratieve vragen kunt u bellen van maandag t/m vrijdag tussen 09.00-12.00 en 14.00-16.00 uur met:

- polikliniek oncologie: (073) 553 82 25
- dagbehandeling oncologie: (073) 553 82 40

Spoedvragen buiten kantooruren

Voor dringende zaken 's avonds, 's nachts en in het weekend kunt u bellen met de Spoedeisende Hulp: 073 - 553 27 00

Onafhankelijk arts

Dr. B. Biesma, longarts, is als onafhankelijke arts bereid uw vragen te beantwoorden. Hij is te bereiken via telefoonnummer 073 - 553 2625.

Functionaris voor de gegevensbescherming

De functionaris voor de gegevensbescherming van het Jeroen Bosch Ziekenhuis is te bereiken via e-mail: 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.

Voor meer informatie over uw rechten:

Neem contact op met de verantwoordelijke voor gegevensbescherming bij AstraZeneca via privacy@astrazeneca.com of p/a Chief Privacy Officer, AstraZeneca, Academy House, 136 Hills Road, Cambridge CB2 8PA, England.

Als u niet tevreden bent met de antwoorden die u kreeg, kunt u een klacht indienen bij de
Autoriteit Persoonsgegevens:

Prins Clauslaan 60

Postbus 93374

2509 AJ Den Haag

Tel. 070 888 8500

e-mail: info@autoriteitpersoonsgegevens.nl

Website: <https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl>

Bijlage B: informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft AstraZeneca 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 van uw deelname aan het onderzoek. 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 (per telefoon/mail/post):

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	HDI Global SE, the Netherlands
Adres:	Postbus 925, 3000 AX Rotterdam
Telefoonnummer:	010 – 4036100
E-mail:	info@nl.hdi.global
(Polisnummer:	08140230-14003)
Contactpersoon:	hr. M. Wijnsma, 020 – 56.50.654 (kantoor Amsterdam)

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van AstraZeneca.

De verzekering dekt de volgende schade **niet**:

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

Bijlage C – Overzicht onderzoekshandelingen

Metingen arm A en B

Geschiktheidsonderzoek		Behandeling (Elke kuur duurt 28 dagen)										Opvolging			
		Kuur 1	Kuur 2				Kuur 3				Kuur 4-14	Veiligheid	Na de behandeling	Na verergering ziekte	
			Dag 1	Dag 1	Dag 2	Dag 8 (Arm B)	Dag 15 (Arm B)	Dag 1	Dag 8	Dag 15	Dag 22	Dag 1	30 dagen na de laatste medicatie	Iedere 12 – 24 weken	1x per jaar
Medische geschiedenis	X														
Lichamelijk onderzoek	X	X	X				X					X	X		
Lengte	X														
Gewicht	X	X	X				X					X	X		
Bloeddruk en hartslag	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vragen over hoe u zich voelt en of u uw dagelijkse taken kunt uitvoeren	X	X	X				X					X	X		
Medicatie en klachten	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X														
Zwangerschapstest	X	X										X			
Bloedafname voor standaard bloedwaarden	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Geschiktheidsonderzoek		Behandeling (Elke kuur duurt 28 dagen)										Opvolging		
		Kuur 1	Kuur 2				Kuur 3				Kuur 4-14	Veiligheid	Na de behandeling	Na verergering ziekte
		Dag 1	Dag 1	Dag 2	Dag 8 (Arm B)	Dag 15 (Arm B)	Dag 1	Dag 8	Dag 15	Dag 22	Dag 1	30 dagen na de laatste medicatie	Iedere 12 – 24 weken	1x per jaar
Hepatitis test	X		X, zo nodig				X, zo nodig				Iedere 4 – 12 weken, zo nodig	Iedere 4 – 12 weken, zo nodig	Iedere 4 – 12 weken, zo nodig	
Encytomegalievirus (CMV) test	X													
Bloedafnames om de hoeveelheid medicatie te meten		X									Kuur 5 en 7			
Bloedafname om te testen of de behandeling geschikt is voor u	X													
Bloedafnames om de kankercellen te meten	X										Kuur 7, 9, 12, 14	X	Elke 12-24 weken	
Ziekenhuisopnames, bezoeken aan spoedeisende hulpafdeling en bloedtransfusies		X	X	X	X	X	X		X		X		X	
CT/MRI scan	X						X				Kuur 9		12 weken na de behandeling	
Beenmerg biopt en -punctie	X (optioneel)										Bij volledige respons		12 weken na de behandeling	

Geschiktheidsonderzoek		Behandeling (Elke kuur duurt 28 dagen)										Opvolging		
		Kuur 1	Kuur 2				Kuur 3				Kuur 4-14	Veiligheid	Na de behandeling	Na verergering ziekte
		Dag 1	Dag 1	Dag 2	Dag 8 (Arm B)	Dag 15 (Arm B)	Dag 1	Dag 8	Dag 15	Dag 22	Dag 1	30 dagen na de laatste medicatie	Iedere 12 – 24 weken	1x per jaar
Beenmergpunctie	X (optioneel)										Kuur 9 of 10		12 weken na de behandeling	
Bloedafname om te onderzoeken hoe de kanker verandert (biomarker onderzoek)	X										Kuur 6, 9 of 10, 12, 14	X		
Speekselmonster voor genetisch onderzoek (optioneel)	X													
Vragenlijsten		X	X				X				X	X	X	
Contact om te vragen hoe het met u gaat														X

Metingen arm C

Geschiktheidsonderzoek		Behandeling (Elke kuur duurt 28 dagen)							Opvolging		
		Kuur 1				Kuur 2-6			Veiligheid	Na de behandeling	Na verergering ziekte
		Dag 1	Dag 2	Dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 2	Dag 3	30 dagen na de laatste medicatie	Iedere 12 – 24 weken	1x per jaar
Medische geschiedenis	X										
Lichamelijk onderzoek	X	X				X			X	X	
Lengte	X										
Gewicht	X	X				X			X	X	
Bloeddruk en hartslag	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vragen over hoe u zich voelt en of u uw dagelijkse taken kunt uitvoeren	X	X				X			X	X	
Medicatie en klachten	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X										
Zwangerschapstest	X	X							X		
Bloedafname voor standaard bloedwaarden	X	X	X	X	X	X			X	X	
Hepatitis test	X					Elke 4 – 12 weken, zo nodig				Elke 12 weken, zo nodig	Elke 12 weken, zo nodig
Encytomegalievirus (CMV) test	X										
Bloedafname om te testen of de behandeling geschikt is voor u	X										
Bloedafname om de kankercellen te meten	X					Alleen kuur 3			X	Elke 12-24 weken	

Geschiktheidsonderzoek		Behandeling (Elke kuur duurt 28 dagen)							Opvolging		
		Kuur 1				Kuur 2-6			Veiligheid	Na de behandeling	Na verergering ziekte
		Dag 1	Dag 2	Dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 2	Dag 3	30 dagen na de laatste medicatie	Iedere 12 – 24 weken	1x per jaar
Informatie over ziekenhuisopnames, bezoeken aan spoedeisende hulpafdeling en bloedtransfusies		X	X	X	X	X	X	X		X	
CT/MRI scan	X					Kuur 3				12 weken na de behandeling	
Beenmerg biopt en -punctie	X (optioneel)					Om volledige response te meten bij kuur 3				12 weken na de behandeling	
Beenmergpunctie	X (optioneel)									12 weken na de behandeling	
Bloedafname om te onderzoeken hoe de kanker verandert (biomarker onderzoek)	X								X		
Speekselmonster voor genetisch onderzoek (optioneel)	X										
Vragenlijsten		X				X			X	X	
Contact om te vragen hoe het met u gaat											X

Bijlage D – Behandelingen in arm A, B en C

		Behandeling (elke kuur duurt 28 dagen)										
Onderzoeksmiddel	Behandel arm	Kuur 1	Kuur 2				Kuur 3				Kuur 4 - 14	
		Dag 1	Dag 1	Dag 2	Dag 8	Dag 15	Dag 1	Dag 8	Dag 15	Dag 22	Dag 1	
Acalabrutinib (tablet)	A, B	2x per dag 100 mg										
Venetoclax (tablet)	A, B						20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg Kuur 4 - 14	
Obinutuzumab (infuus)	B		100 mg	900 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg				1000 mg Kuur 4 - 7	
		Kuur 1			Kuur 2 - 6							
		Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 1	Dag 2	Dag 3					
Rituximab (infuus)	C	375 mg/m ²			500 mg/m ²							
Fludarabine (infuus)	C	25 mg/m ²	25 mg/m ²	25 mg/m ²	25 mg/m ²	25 mg/m ²	25 mg/m ²					
Cyclofosfamide (infuus)	C	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²					

Behandelarm A – acalabrutinib en venetoclax:

Deze behandeling bestaat uit 14 kuren van acalabrutinib en 12 kuren van venetoclax. 1 kuur duurt 28 dagen.

Acalabrutinib wordt vanaf kuur 1, dag 1, twee keer per dag als capsule (100 mg) ingenomen. U neemt acalabrutinib met een glas (240 ml) water ongeveer 12 uur na elkaar. Acalabrutinib moet elke dag van de kuur van 28 dagen worden ingenomen en er mogen slechts twee (2) capsules per dag worden ingenomen.

Venetoclax wordt als tablet ingenomen binnen 30 minuten na uw eerste maaltijd van de dag. Venetoclax wordt ingenomen vanaf kuur 3, dag 1. De dosering wordt elke week verhoogd gedurende de eerste 28 dagen (4 weken) van de therapie, tot de standaarddosis van 400 mg per dag is bereikt:

Kuur 3, dag 1-7 - u neemt eenmaal per dag 2 tabletten van venetoclax (2x10 mg tabletten).

Kuur 3, dag 8-14 – u neemt één tablet venetoclax (1x50 mg tablet) per dag.

Kuur 3, dag 15-21 – u . neemt eenmaal per dag een tablet venetoclax (1x100 mg tablet).

Kuur 3, dag 22-28 - u neemt eenmaal daags twee tabletten venetoclax (2x100 mg tabletten).

Kuur 4, dag 1 tot het einde van kuur 14 - u neemt eenmaal per dag 4 tabletten venetoclax (4x100 mg tabletten).

Als de onderzoeker het nodig vindt, kunt u worden opgenomen in het ziekenhuis voor de eerste inname van venetoclax en voor de eerste verhoging van de dosering.

Behandelarm B – acalabrutinib, venetoclax en obinutuzumab

Deze behandeling bestaat uit 14 kuren van acalabrutinib, 12 kuren van venetoclax en 6 kuren obinutuzumab. Instructies voor de inname van **Acalabrutinib** en **Venetoclax** staan hierboven beschreven bij behandelarm A.

Obinutuzumab wordt per infuus via een bloedvat in uw arm toegediend. Dit heet intraveneuze therapie (IV therapie). De behandeling met obinutuzumab begint op kuur 2, dag 1 en duurt in totaal 6 kuren. Tijdens de eerste kuur waarin obinutuzumab wordt gegeven, wordt obinutuzumab toegediend op dag 1, 2, 8 en 15. Vanaf kuur 3 wordt obinutuzumab op dag 1 van elke kuur gegeven, tot aan kuur 7.

Behandelarm C – standaard chemo-immunotherapie

In deze behandelarm ontvangt u maximaal 6 kuren van de standaard chemo-immunotherapiebehandeling. Elke kuur duurt 28 dagen. De behandelcombinatie bestaat uit de geneesmiddelen fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR).

Instructies voor inname van de onderzoeksmiddelen

Acalabrutinib

- Acalabrutinib moet heel worden doorgeslikt en bij kamertemperatuur worden bewaard. Neem acalabrutinib 's ochtends met een glas (240 ml) water en vervolgens neemt u twaalf (12) uur later nog een (1) capsule met een glas (240 ml) water. Acalabrutinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Als u vergeet om acalabrutinib op het gebruikelijke tijdstip in te nemen, kunt u het tot 3 uur later innemen. Daarna neemt u de volgende dosis van het onderzoeksmiddel op de normaal geplande tijd. Als het langer dan 3 uur geleden is, neem dan de vergeten dosis niet in. U moet het onderzoeksmiddel hervatten op de volgende normaal geplande tijd.

Venetoclax

- Venetoclax moet heel worden doorgeslikt met een glas (240 ml) water en wordt bij kamertemperatuur bewaard.
- Als u vergeet om venetoclax op het gebruikelijke tijdstip in te nemen, kunt u het tot 8 uur later innemen. Daarna neemt u de volgende dosis van het onderzoeksmiddel op de normaal geplande tijd. Als het langer dan 8 uur geleden is, neem dan de vergeten dosis niet in. U moet het onderzoeksmiddel weer innemen op de volgende normaal geplande tijd.
- Het is erg belangrijk dat u de reden voor vergeten medicatie opschrijft in uw onderzoeksdagboek. Capsules of tabletten die niet zijn ingenomen, mogen niet worden weggegooid, maar worden bij uw volgende bezoek aan het ziekenhuis teruggegeven aan het onderzoeksteam. Bij elk bezoek wordt u gevraagd om uw dagboek voor inname van het onderzoeksmiddel, het onderzoeksmiddel, inclusief gebruikte en ongebruikte potjes, mee te nemen.

Overige instructies

- U dient het behandelingschema strikt te volgen. Zelfs als u het onderzoeksmiddel 7 dagen niet inneemt, kan dit al leiden tot een verslechtering van de ziekte en / of symptomen. Als u het behandelingschema niet volgt, of als u te vaak uw medicatie niet inneemt, kan de onderzoeker beslissen dat u niet langer aan het onderzoek kunt deelnemen.
- U moet de onderzoeker informeren als u kruidenpreparaten of voedingssupplementen neemt, ongeacht of dit door uw arts is voorgeschreven of zonder recept is gekocht. De onderzoeker kan u adviseren welke medicatie u veilig kunt nemen en wanneer u ze het beste kunt innemen.
- U moet de onderzoeker informeren als u geneesmiddelen of supplementen (inclusief maagzuurremmers en calciumsupplementen), kruidenpreparaten of voedingssupplementen neemt die calciumcarbonaat bevatten. Sommige van deze supplementen mogen niet tegelijkertijd met uw onderzoeksmiddel worden ingenomen. Maagzuurremmers voor de behandeling van brandend maagzuur of reflux moeten ten

minste 2 uur vóór of 2 uur na inname van het onderzoeksmiddel worden ingenomen. Voorbeelden van maagzuurremmers zijn Rennie® en Zantac®. Protonpompremmers, een medicijn voor de behandeling van brandend maagzuur of reflux zoals Losec® of Nexium®, mogen **niet** worden gebruikt terwijl u aan dit onderzoek deelneemt. Als u lijdt aan brandend maagzuur of reflux, zal de onderzoeker deze instructies in meer detail met u bespreken.

- Bespreek vooraf met de onderzoeker als u een operatie moet ondergaan.
- Als u problemen heeft met het doorslikken van capsules of pillen, kunt niet meedoen aan het onderzoek.

Bijlage E – Genetisch onderzoek

Achtergrondinformatie

Genen bepalen hoe we groeien en ons ontwikkelen. Tussen het DNA van mensen bestaan veel verschillen. Deze verschillen kunnen invloed hebben op de kans om een bepaalde ziekte te krijgen. Ook kunnen genen bepalen hoe iemand op een bepaald geneesmiddel reageert. Bepaalde genen kunnen belangrijk zijn bij meer dan één ziekte.

Bij genetisch onderzoek wordt er een specifiek gen of meerdere of alle genen onderzocht. Genetische testen in dit onderzoek zijn alleen voor wetenschappelijke doeleinden. U zult zelf geen resultaten ontvangen.

Verplicht genetisch onderzoek

Genetisch onderzoek is een belangrijk onderdeel van dit onderzoek. Als u daar niet aan wilt meedoen, kunt u niet deelnemen aan het huidige onderzoek.

We zullen verschillen onderzoeken van bepaalde genen, die bepalen of u mee kunt doen aan dit onderzoek. Ook onderzoeken wij hoe genen bepalen hoe uw lichaam op medicatie reageert.

Extra afname van materiaal voor aanvullend genetisch onderzoek

AstraZeneca vraagt uw toestemming om extra lichaamsmateriaal te verzamelen voor aanvullend genetisch onderzoek. Dit extra lichaamsmateriaal zal onderzocht worden om meer te weten te komen over CLL en hoe we dit beter kunnen behandelen.

Als u akkoord gaat met het afstaan van extra lichaamsmateriaal, nemen wij een speekselmonster. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u wel of niet instemt met het afstaan van extra lichaamsmateriaal voor genetisch onderzoek. Indien u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

Acerta Pharma BV kan het onderzoek uitvoeren in eigen laboratoria of in laboratoria van andere organisaties, zoals universiteiten of genetische specialisten, of beiden. Resultaten van het genetisch onderzoek kunnen worden gedeeld en gebruikt zoals staat beschreven in "Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal".

Als u besluit om te stoppen met deelname aan het onderzoek, vertel aan de onderzoeker als u van gedachten bent veranderd over het afstaan van lichaamsmateriaal dat uw DNA onderzoekt. Als het nog niet gebruikt is voor onderzoek, kan de onderzoeker ervoor zorgen dat het alsnog vernietigd wordt.

Bijlage F – Zwangerschap en voorbehoedsmiddelen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Als u seksueel actief bent en kinderen kunt krijgen, moet u tijdens het onderzoek een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zoals hieronder beschreven). U gebruikt de anticonceptie tot:

- 2 dagen na de laatste dosis acalabrutinib
- 30 dagen na de laatste dosis van venetoclax
- 6 maanden na de laatste dosis fludarabine
- 12 maanden na de laatste dosis rituximab of cyclofosfamide
- 18 maanden na de laatste dosis obinutuzumab

U houdt zich daarbij aan de periode die voor u het langst is.

Als u toch zwanger wordt tijdens het onderzoek, of tijdens een van de bovengenoemde periodes, moet u onmiddellijk stoppen met het nemen van de onderzoeksmiddelen en ook onmiddellijk de onderzoeker op de hoogte brengen.

Opmerking: Sommige hormonale anticonceptiva zullen niet werken wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken met hun onderzoeker te bespreken of zij een barrièremethode moeten toevoegen.

Mannen

Als u seksueel actief bent en kinderen kunt krijgen, moet u tijdens het onderzoek een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zoals hieronder beschreven) en een condoom. U gebruikt de anticonceptie tot:

- 90 dagen na de laatste dosis venetoclax, obinutuzumab of rituximab
- 6 maanden na de laatste dosis fludarabine of cyclofosfamide

U houdt zich daarbij aan de periode die voor u het langst is. Dit is ook van toepassing als u een succesvolle sterilisatie hebt ondergaan. Het gebruik van een condoom is nog steeds nodig omdat er nog een kleine kans is dat u uw partner zwanger maakt.

Doneren van sperma is ook niet toegestaan tijdens dezelfde periodes.

U kunt informatie krijgen over het opslaan van zaadcellen voordat u begint met de behandeling.

Als uw partner zwanger wordt:

- terwijl u aan het onderzoek meedoet,
- of 2 dagen na uw laatste dosis acalabrutinib,
- of 30 dagen na de laatste dosis venetoclax,- of 12 maanden na de laatste dosis Rituximab,
- of 18 maanden na de laatste dosis Obinutuzumab,

moet u direct de onderzoeker op de hoogte brengen. De onderzoeker zal uw partner toestemming vragen of wij informatie over de zwangerschap en de geboorte van de baby mogen verzamelen. De onderzoeker zal dit dan in detail met u bespreken.

Zeer effectieve anticonceptiemethodes zijn:

- Spiraaltje
- Sterilisatie bij de vrouw
- Sterilisatie van de mannelijke partner van een vrouwelijke proefpersoon
- Hormonale anticonceptie: orale anticonceptiepil (oestrogeen / progestageenpil of alleen progestageenpil), anticonceptiepleister, vaginale anticonceptivering of subcutane anticonceptie-injectie
- Seksuele onthouding (alleen als geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap plaatsvindt tijdens de gehele periode die van toepassing is voor dit onderzoek)

De kans op zwangerschap bij juist en consequent gebruik van deze methoden is minder dan 1%.

Bijlage G – Bijwerkingen/risico's

Risico's verbonden aan venetoclax

Inentingen

Raadpleeg de onderzoeker voordat u een vaccin toegediend krijgt. Deze vaccins kunnen schade veroorzaken of kunnen niet werken tijdens en na de behandeling met venetoclax.

Voedingsmiddelen die u dient te vermijden tijdens het gebruik van venetoclax

Probeer het eten van grapefruitproducten, zure sinaasappels en starfruit (Carambola) te vermijden tijdens de behandeling met venetoclax..

Risico's tijdens een zwangerschap

Venetoclax kan schade toebrengen aan een ongeboren kind wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

De mannelijke vruchtbaarheid kan worden aangetast door behandeling met venetoclax.

Indien gewenst, bespreek met uw arts de mogelijkheden van opslag van sperma voordat u met de behandeling start.

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten met CLL zijn:

- Longontsteking
- Verkoudheid, keelontsteking
- Laag aantal rode bloedcellen
- Laag aantal witte bloedcellen
- Diarree
- Misselijkheid
- Overgeving
- Constipatie
- Hoesten
- Vermoeidheid
- Abnormale hoeveelheid mineralen in het bloed (bijvoorbeeld te veel kalium of fosfaat, te weinig calcium)

Risico's verbonden aan obinutuzumab Contra-indicatie

Het gebruik van obinutuzumab wordt sterk afgeraden bij patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld een anafylactische reactie) voor obinutuzumab en/of een van de hulpstoffen, of een serumziekte bij eerder gebruik van obinutuzumab.

Inentingen

Raadpleeg de onderzoeker voordat u tijdens of na de behandeling een vaccin krijgt.

Risico's verbonden aan standaard chemo-immunotherapie (behandelarm C)

De belangrijkste bijwerkingen voor de standaard chemo-immunotherapie (FCR) worden hieronder gegeven. Meer informatie is beschikbaar in de bijsluiter.

Fludarabine

- Onderdrukking van de functie van het beenmerg waardoor er minder bloedcellen worden aangemaakt.
- Infecties
- Auto-immuunziekten (waaronder fatale auto-immuun hemolytische anemie).
- Leverfalen
- Schade aan het zenuwstelsel (waaronder ernstige schade aan het centraal zenuwstelsel)
- Tumor Lysis Syndroom
- Reactie van het immuunsysteem na een transfusie
- Huidkanker
- Verminderde gezondheidstoestand
- Verminderde nierfunctie.

Inentingen

Raadpleeg de onderzoeker voordat u een vaccin krijgt.

Cyclofosfamide

- Heftige allergische reacties op het middel
- Onderdrukking van de functie van het beenmerg waardoor de kans op infecties groter wordt.
- Schade aan de urinewegen en nieren, het hart en de longen
- Schade aan de lever
- Schade aan het DNA
- Onvruchtbaarheid
- Verminderde wondgenezing
- Gebrek aan natrium in het bloed (elektrolytstoornissen)
- Haaruitval
- Misselijkheid en braken
- Ontstekingen aan het mondslijmvlies

Rituximab

- Allergie-achtige reacties tijdens het infuus en andere infusie gerelateerde reacties (waaronder ook fatale reacties)
- Tumor Lysis Syndroom
- Hartstoornissen
- Infecties - deze kunnen ernstig of levensbedreigend zijn
- Ernstige huidreacties
- Schade aan de nieren

□ Darmafsluiting en -perforatie (gaatje in de darm)

Inenting

Raadpleeg de onderzoeker voordat u een vaccin krijgt.

Algemeen

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen, kunnen er ook bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn of die niet vaak voorkomen wanneer patiënten deze onderzoeksmiddelen gebruiken. Dit zouden ook ernstige of levensbedreigende allergische reacties, of (fatale) interacties met een ander medicijn kunnen zijn.

Er kunnen ook bijwerkingen zijn die we niet kunnen voorspellen. Andere medicijnen kunnen worden gegeven om bijwerkingen te verlichten en ze zo minder ernstig en minder ongemakkelijk te maken. Veel bijwerkingen verdwijnen kort nadat de onderzoeksmiddelen of de procedure is gestopt, maar in sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig, langdurig of permanent zijn.

Vraag de onderzoeker of het onderzoekspersoneel voor meer informatie over bijwerkingen.

Overige risico's

Bloedafname

Risico's bij het afnemen van bloed en prikken zijn pijn; blauwe plekken, bloedingen, licht gevoel in het hoofd, ontsteking, tijdelijke roodheid van de huid op de plaats waar de naald in uw arm wordt gestoken, flauwvallen en bij zeldzame gelegenheden infectie en/of plaatselijke stolselvorming.

De totale hoeveelheid bloed die tijdens het onderzoek wordt afgenomen, is ongeveer 480 ml. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

Beenmergpunctie

U krijgt een lokale verdoving op de plaats van de beenmergbiopsie. Mogelijk is er een prikkelend of brandend gevoel door de injectie voor de verdoving. De biopsienaald wordt door de huid in uw bot worden geplaatst en kan een korte, doffe pijn veroorzaken. Als de beenmergvloeistof wordt teruggetrokken uit het bot, kunt u een korte, scherpe pijn ervaren. Aangezien het inwendige van het bot niet kan worden verdoofd, kan deze procedure enig ongemak veroorzaken, maar niet alle patiënten ervaren deze klachten. Als uw arts het nodig vindt, kan uw arts u kalmerende middelen medicijnen voorschrijven om u te helpen ontspannen.

Andere risico's zijn onder meer allergische reacties, bijwerking van de verdovende middelen die worden gegeven voor de procedure, aanhoudende bloedingen en infecties, pijn na de ingreep op de plaats waar de beenmergbiopsie wordt uitgevoerd en zeer zelden pijn door zenuwletsel tijdens de ingreep.

CT-scans

Vóór de CT-scan kan een contrastvloeistof (jodium kleurstof) in uw ader worden geïnjecteerd. De injectie kan ongemak, blauwe plekken, zwelling en soms een allergische reactie op de contrastvloeistof veroorzaken, hoewel dit zeldzaam is. Als er een allergische reactie optreedt, kan deze variëren van mild (jeuk, huiduitslag) tot ernstig (ademhalingsmoeilijkheden, shock of in zeldzame gevallen de dood). De contrastvloeistof kan ook nierproblemen veroorzaken, vooral als u uitgedroogd bent of een slechte nierfunctie heeft. De onderzoeker zal u vragen over eventuele allergieën, nierproblemen of gerelateerde aandoeningen voor de procedure. Als u een van deze problemen ondervindt, is het mogelijk dat u geen CT-scan mag ondergaan.

Het ondergaan van een CT-scan kan voor u wat extra ongemak betekenen. U kunt last hebben van gevoelens van claustrofobie (angst voor kleine ruimtes) wanneer u zich in de CT-scanner bevindt of lang in een bepaalde positie ligt. Het contrastmiddel kan u een warm en blozend gevoel geven en u kunt een metaalachtige smaak in uw mond krijgen. Zelden kan het contrastmiddel misselijkheid, braken of hoofdpijn veroorzaken.

Stralingsbelasting

Bij een CT-scan maken we gebruik van röntgenstraling en/of radioactieve stoffen. De totale stralingsbelasting voor alle CT scans in dit onderzoek is 102 mSv in arm A en B en 77 mSv in arm C. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar.

Als u vaker meedoet aan wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met de onderzoeker of deelname op dit moment verstandig is.

De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Dit risico is echter klein. Wel adviseren we u de komende tijd niet nogmaals aan een wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting mee te doen. Onderzoek of behandeling met straling om een medische reden is geen bezwaar.

MRI

Als uw arts vindt dat u om wat voor reden dan ook geen CT-scans kunt ondergaan, is het mogelijk dat u in plaats daarvan een MRI-scan krijgt. Omdat de MRI-machine zich gedraagt als een grote magneet, kan hij tijdens het onderzoek ijzeren voorwerpen in de MRI-ruimte verplaatsen. Losse metalen voorwerpen, zoals zakmessen of sleutelhangers, zijn niet toegestaan in de MRI-ruimte. Als u een stuk metaal in uw lichaam heeft, zoals een fragment in uw oog, aneurysmaclips, oor implantaten, spinale zenuwstimulators of een pacemaker, krijgt u geen toegang tot de MRI-ruimte en kunt u geen MRI krijgen.

Het hebben van een MRI kan voor u wat extra ongemak betekenen. In het bijzonder kunt u last hebben van gevoelens van claustrofobie en het luide bonkende geluid tijdens de procedure of lange tijd in één positie blijven liggen. Tijdelijk gehoorverlies is gerapporteerd

door dit harde geluid, dus wordt u gevraagd om oordopjes te dragen. Soms wordt u tijdens de test gevraagd om een tijdje niet te slikken, of om uw adem in te houden, wat ongemakkelijk kan zijn.

Sommige patiënten kunnen ook allergisch zijn voor de contrastvloeistof. Deze vloeistof is vaak niet geschikt is voor mensen met nier- of leveraandoeningen. De onderzoeker kan verdere vragen beantwoorden over de risico's van deze onderzoeksprocedure.

Bijlage H: toestemmingsformulier proefpersoon

Onderzoek naar acalabrutinib bij patiënten met onbehandelde CLL

- Ik heb de informatiebrief gelezen en begrepen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- De onderzoeker heeft andere behandelopties met mij besproken.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts/specialist(en) die mij behandelt dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij mijn huisarts/specialist(en) die mij behandelt over mijn medische geschiedenis en medicijngebruik en over mijn gezondheid wanneer het onderzoeksteam mij niet meer kan bereiken.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens en lichaamsmateriaal voor de beantwoording van de onderzoeksvraag in dit onderzoek en voor de registratie van het onderzoeksmiddel.
- 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 voor het informeren van mijn huisarts en/of behandelend specialist van onverwachte bevindingen die van belang (kunnen) zijn voor mijn gezondheid.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en na de laatste behandeling zoals beschreven in bijlage F.
- De onderzoeker heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.

- Ik geef **wel**
 geen

toestemming voor het gebruiken van mijn gecodeerde onderzoeksgegevens voor andere medische, wetenschappelijke doeleinden of ander onderzoek naar leukemie tot 15 jaar na het einde van het onderzoek.

- Ik geef **wel**
 geen

toestemming om overgebleven lichaamsmateriaal na dit onderzoek nog 15 jaar te bewaren en om dit later nog voor verder onderzoek naar leukemie te gebruiken, zoals in de informatiebrief sectie 10 staat.

Proefpersoneninformatie

- Ik geef **wel**
 geen
toestemming voor het afstaan van extra lichaamsmateriaal (speekselmonster) voor genetisch onderzoek.
- Ik geef **wel**
 geen
toestemming om overgebleven speekselmonster te gebruiken voor toekomstig genetisch onderzoek naar leukemie tot 15 jaar na einde van het onderzoek.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening: _____ Datum : / / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening: _____ Datum: / / __

indien van toepassing

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening: _____ Datum: / / __

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een getekende versie van het toestemmingsformulier.