

## Proefpersoneninformatie

**Nederlandse titel:** Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: **de SONIA-studie**

**Officiële titel:** *Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial*

Geachte mevrouw,

Uw behandelend arts heeft met u gesproken over een medisch wetenschappelijk onderzoek (zie titel) en u gevraagd of u hieraan mee zou willen doen. U beslist zelf of u wilt deelnemen. Voordat u een beslissing neemt, is het belangrijk om te weten waarom dit onderzoek wordt gedaan en wat er van u wordt verwacht. We raden u daarom aan de tijd te nemen om deze informatiebrief rustig door te lezen. Bespreek deze informatie desgewenst met uw partner, familie, vrienden of huisarts. Lees ook de folder van het KWF 'Onderzoek naar nieuwe behandelingen van kanker' en de brochure van het Ministerie van VWS 'Medisch wetenschappelijk onderzoek'. Als u na het lezen van de informatie nog vragen heeft, kunt u deze altijd stellen aan uw behandelend arts. Ook kunt u terecht bij een onafhankelijke arts. Een onafhankelijke arts is een arts die op de hoogte is van het onderzoek, maar er niet bij betrokken is. In bijlage F Contactgegevens vindt u de namen en de telefoonnummers. Als u besluit om mee te doen aan dit onderzoek, zal uw arts u vragen een toestemmingsformulier te tekenen. Dit wordt bewaard in uw medisch dossier.

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

Vrouwen bij wie recent uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker is vastgesteld starten meestal met anti-hormonale therapie, de zogenoemde eerstelijnsbehandeling. Mocht deze therapie niet meer werkzaam zijn dan wordt er bij voorkeur een vervolgbehandeling gestart met een andere anti-hormonale therapie, de zogenoemde tweedelijnsbehandeling.

### Hoofdonderzoek

Recent is aangetoond dat de combinatie van anti-hormonale therapie met nieuwe geneesmiddelen, de zogenoemde CDK4/6-remmers, effectiever is dan anti-hormonale therapie alleen. Gemiddeld genomen verdubbelt het ongeveer de periode dat een anti-hormonale therapie werkt. Deze nieuwe middelen gaan wel gepaard met meer bijwerkingen dan anti-hormonale therapie alleen en daarom zijn er meer bloedonderzoeken en bezoeken aan het ziekenhuis nodig. Op dit moment zijn er twee CDK4/6-remmers beschikbaar op de Nederlandse markt: palbociclib en ribociclib. Beide middelen zijn werkzaam als toevoeging aan de eerstelijnsbehandeling en als toevoeging aan de tweedelijnsbehandeling.

### Hoofddoel

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te bepalen op welk moment van de behandeling het nieuwe geneesmiddel (palbociclib of ribociclib) het beste aan de anti-hormonale therapie kan worden toegevoegd, in de eerste- of de tweedelijnsbehandeling. Op dit moment is dat niet bekend, vooral ook omdat niet bekend is of patiënten langer zullen leven door het vroeg in de behandeling toe te voegen. Toch moet er een keuze worden gemaakt wanneer de CDK4/6-remmers het beste ingezet kunnen worden. Bij deze keuze spelen de werkzaamheid (hoe lang helpt het borstkankercellen te

onderdrukken) en de nadelen (bijwerkingen, kwaliteit van leven, controles, ziekenhuisbezoeken) allebei een belangrijke rol.

### Overige doelen

Om ook andere vragen over het gebruik van CDK4/6-remmers te onderzoeken, zijn er verschillende nevenstudies opgezet naast de hoofdstudie. Deelname aan deze nevenstudies is optioneel: ook als u niet wil deelnemen aan de nevenstudies, kunt u deelnemen aan de hoofdstudie. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u wel of niet akkoord gaat met deelname aan de verschillende nevenstudies.

- 1) We weten uit eerdere onderzoeken dat veel vrouwen goed reageren op anti-hormonale therapie alleen en daar langdurig baat bij kunnen hebben. Sommige vrouwen reageren beter op de combinatiebehandeling. Het is echter vooralsnog niet goed mogelijk vooraf te voorspellen welke vrouwen meer baat hebben bij de monotherapie en welke bij de combinatietherapie. We willen daarom graag onderzoek doen naar zogenaamde biomarkers. Biomarkers zijn biologische kenmerken die iets kunnen zeggen over de karaktereigenschappen van de borstkanker en over de effecten van de behandeling. Het doel is om hiermee beter te kunnen selecteren welke vrouwen baat hebben van toevoegen van CDK4/6-remmers en welke vrouwen juist geen baat hebben van deze therapie om hiermee onder- of overbehandeling te voorkomen. Biomarkers kunnen zowel in weefsel als in bloed onderzocht worden.
- 2) Een ander onderzoeksdoel is het in kaart brengen van de gemeten geneesmiddelconcentratie in bloed en het ontstaan van bijwerkingen en de mate waarin vrouwen baat hebben van de behandeling. Ondanks dat iedere patiënt dezelfde startdosering krijgt, wordt bij iedere patiënt een geneesmiddel anders opgenomen en afgebroken in het lichaam. Op dit moment is het onduidelijk wat de minimaal effectieve concentratie (streefconcentratie) voor CDK4/6-remmers is. We willen daarom graag onderzoek doen naar de optimale concentratie CDK4/6-remmers in het bloed voor individuele patiënten. Daarnaast willen we onderzoeken of genetische factoren de hoogte van de bloedspiegel kunnen beïnvloeden. Met deze gegevens, kan in de toekomst een persoonlijke dosering worden voorgeschreven of in een eerder stadium de dosering worden verhoogd of verlaagd. Deze kennis moet bijdragen aan meer effectiviteit, minder bijwerkingen en een hogere kwaliteit van leven voor patiënten die in de toekomst behandeld gaan worden met CDK4/6-remmers.

Om deze twee onderzoeksdoelen te realiseren, zult u gevraagd worden om een paar keer extra bloed af te staan op de momenten dat er toch al standaardbloedafnames gepland staan. Daarnaast wordt van u twee keer gevraagd om extra bloed te laten prikken voor deze studie buiten de standaardbloedafnames, één keer tijdens en één keer aan het einde van de studie. Als u toestemming geeft voor extra bloedonderzoek, dan is het belangrijk dat u uw medicatie op de dagen dat er bloed geprikt wordt pas inneemt ná de bloedafname.

Daarnaast willen we uw toestemming vragen om in de toekomst uw tumorweefsel dat nog in het pathologisch laboratorium van uw ziekenhuis aanwezig is van een eerdere biopsie of operatie te mogen gebruiken. Indien er geen tumorweefsel beschikbaar is, kan uw behandelend arts met u overleggen of het eventueel mogelijk is om opnieuw een biopt af te nemen. Ook als u geen nieuw biopt wilt laten afnemen, kunt u deelnemen aan dit onderzoek.

- 3) Uit eerder onderzoek is gebleken dat behandeling tegen kanker effect kan hebben op het cognitief functioneren. Met het cognitief functioneren worden processen bedoeld die met het denken te maken hebben, zoals concentreren, onthouden en plannen. De anti-hormonale behandeling die in deze studie wordt toegepast als eerstelijnsbehandeling, gaat de aanmaak

van vrouwelijk geslachtshormoon (oestrogeen) tegen en remt zo tumorgroei. Oestrogeen is echter ook van invloed op het functioneren van het brein: oestrogenen spelen een rol in hersengebieden die belangrijk zijn voor cognitieve functies, helpen de hersengebieden met elkaar te communiceren en beschermen de hersengebieden tegen schade. Van de CDK4/6-remmers is nog niet duidelijk wat hun invloed is op het cognitief functioneren. Eerdere onderzoeken bij andere ziektebeelden, lieten een gunstig effect zien, verklaard door een ontstekingsremmende reactie op het brein. Anderzijds is een van de bijwerkingen van de medicijnen vermoeidheid met een ongunstig effect op de cognitieve functies.

Cognitieve problemen kunnen lastig zijn en effect hebben op het dagelijks functioneren. Om deze reden willen we in deze studie onderzoeken of de behandelingen die in de SONIA-studie worden toegepast een effect hebben op het cognitief functioneren. Bovendien willen we cognitieve problemen in kaart brengen bij vrouwen bij wie recent uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker is vastgesteld en bepalen of de cognitieve problemen samenhangen met behandelingen die patiënten eerder hebben ondergaan (dus vóór deelname aan de SONIA-studie).

Om dit onderzoeksdoel te realiseren, wordt u gevraagd om deel te nemen aan de SONIA EFFECT-studie, een nevenstudie van de SONIA hoofdstudie. In deze studie wordt u gevraagd om twee keer mee te werken aan een online neuropsychologisch onderzoek (verderop vindt u hierover meer informatie).

## **2. Hoe werken de geneesmiddelen die in dit onderzoek gebruikt worden?**

De nieuwe medicijnen zijn zogenaamde CDK4/6-remmers en blokkeren de werking van eiwitten die nodig zijn bij de celdeling. Kankercellen delen zich in een verhoogd tempo, waardoor het aantal kankercellen toeneemt en de tumor groeit. Door de eiwitten die betrokken zijn bij de celdeling te blokkeren met palbociclib of ribociclib, kan de celdeling en daarmee de toename van tumorcellen tegen worden gegaan. De uitzaaiingen nemen dan niet verder toe en worden soms zelfs kleiner. Palbociclib (handelsnaam Ibrance) en ribociclib (handelsnaam Kisqali) zijn geregistreerd als geneesmiddel in Nederland. Artsen mogen de middelen dus voorschrijven. Er zijn al duizenden patiënten met borstkanker wereldwijd behandeld met palbociclib en ribociclib in combinatie met een anti-hormonale behandeling. In deze studie kiest de behandelend arts met welke CDK4/6-remmer (palbociclib of ribociclib) u zult worden behandeld. Qua effectiviteit en bijwerkingen zijn de beide middelen vergelijkbaar. De behandelingschema's zijn ook vergelijkbaar. De palbociclib-behandeling bestaat uit 1 capsule per dag gedurende 3 weken, gevolgd door een rustweek. De ribociclib-behandeling bestaat uit 3 tabletten per dag gedurende 3 weken, gevolgd door een rustweek. Deze cyclus wordt herhaald zolang het middel werkt en de bijwerkingen acceptabel zijn.

De anti-hormonale behandelingen die in deze studie gebruikt worden, zijn standaard voor de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker. Er worden twee typen anti-hormonale therapie toegepast:

1. Aromataseremmers: deze gaan de aanmaak van het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen tegen en remmen zo de tumorgroei bij hormoongevoelige borstkanker. De aromataseremmers die gebruikt worden in deze studie zijn letrozol (handelsnaam Femara) of anastrozol (handelsnaam Arimidex) en zijn beide tabletten die één keer per dag ingenomen moeten worden. Beide aromataseremmers zijn in hun toediening en werking vergelijkbaar.
2. Fulvestrant (handelsnaam Faslodex): dit is een zogenaamde 'selectieve oestrogeen-receptor-degrader (SERD)'. Dit middel breekt de oestrogeenreceptor van de tumor (het deel van de kankercel dat oestrogeen kan opnemen) af en kan daardoor de kankercelgroei afremmen. Het middel wordt toegediend via maandelijkse injecties in de (bil)spier. Na de eerste toediening vindt

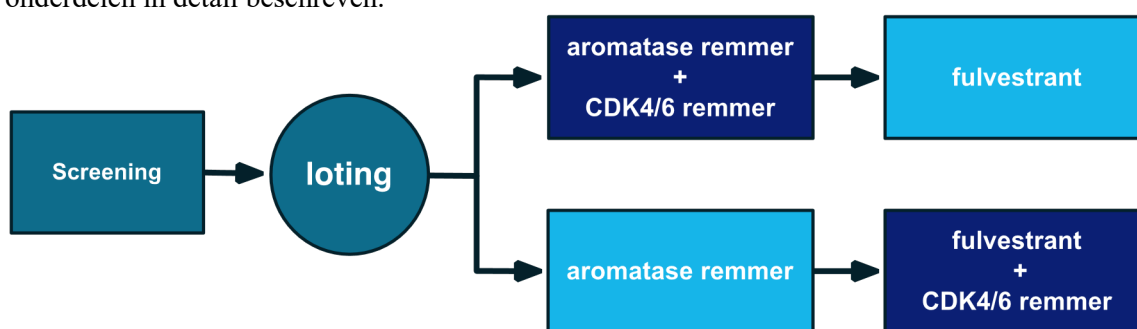
eenmalig na twee weken een extra toediening plaats om de optimale dosering van fulvestrant in het bloed zo snel mogelijk te bereiken.

### 3. Welke vrouwen komen in aanmerking voor deze studie?

Vrouwen bij wie sprake is van uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker, die hiervoor nog niet behandeld zijn en waarbij de behandelend arts zou willen starten met anti-hormonale therapie komen in aanmerking voor deze studie. Als u besluit mee te willen doen en u heeft het toestemmingsformulier getekend start de screening om te beoordelen of u daadwerkelijk in aanmerking komt voor deze studie (zie hieronder).

### 4. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Er gaan ongeveer 1050 proefpersonen mee doen aan dit onderzoek. Dit onderzoek zal in meerdere ziekenhuizen in Nederland gaan lopen. Het onderzoek bestaat uit een aantal onderdelen, schematisch weergegeven in onderstaande figuur. Hierna volgt een korte beschrijving van deze vijf onderdelen (screening, toelating, loting, behandeling en controle nadien). In bijlagen B en D zijn de verschillende onderdelen in detail beschreven.



#### Deel 1: De screening

De screening is nodig om te onderzoeken of u voldoet aan de voorwaarden die gesteld zijn om aan dit onderzoek deel te kunnen nemen. Hiervoor worden enkele aanvullende bloedonderzoeken gedaan en mogelijk nog extra onderzoeken (zoals CT scan of botscan) bij de afdeling radiologie als deze niet recent verricht zijn. Deze onderzoeken staan in bijlage D uitgebreid beschreven.

#### Deel 2: Deelname aan het onderzoek

Na de onderzoeken zullen de uitslagen met u besproken worden. Aan de hand van de uitslagen van bovengenoemde onderzoeken kan de behandelend arts zeggen of u deel kunt nemen aan het verdere onderzoek. Als u aan alle voorwaarden voldoet, mag u deelnemen. Als u niet aan alle voorwaarden voldoet, vanwege afwijkende waarden van onderzoeken in de screening, kunt u niet deelnemen aan deze studie. Uw behandelend arts zal dan met u bespreken hoe uw behandeling buiten deze studie om zal zijn.

#### Deel 3: Randomisatie (loting) om de behandelingsvolgorde vast te stellen

In dit onderzoek wordt onderzocht op welk moment van de behandeling het nieuwe geneesmiddel (palbociclib of ribociclib) het beste aan de anti-hormonale therapie kan worden toegevoegd; in de eerste- of de tweedelijnsbehandeling. Om te zien welke behandelingsvolgorde beter is, moeten de twee behandelingen met elkaar worden vergeleken. Om dat te kunnen doen, worden de deelnemers aan het onderzoek in twee groepen verdeeld. De ene groep zal in de eerste lijn anti-hormonale therapie met een aromataseremmer + CDK4/6-remmer krijgen en in de tweede lijn alleen de anti-hormonale therapie fulvestrant. De andere groep krijgt in de eerste lijn alleen een aromataseremmer en in de tweede lijn de combinatie fulvestrant + CDK4/6-remmer.

Het is van belang dat u zich realiseert dat er wordt geloot nadat u toestemming heeft gegeven om mee te doen aan het onderzoek. Pas dan wordt bepaald welke behandelingsvolgorde u zult ondergaan. U, noch uw behandelend arts kan invloed uitoefenen op de uitslag van de loting.

#### **Deel 4. De onderzoeksbehandeling**

U wordt behandeld volgens de behandelingsvolgorde waar u voor geloot heeft. Dit zal of een behandeling met aromataseremmer + CDK4/6-remmer zijn of een aromataseremmer alleen. De eerste lijn van de behandeling zal gecontinueerd worden zolang de ziekte niet verergert en zolang u geen onaanvaardbare bijwerkingen van de medicijnen heeft.

Als de eerstelijnsbehandeling gestopt wordt, gaat u over op de zogenoemde tweedelijnsbehandeling. Als u begonnen bent met de combinatiebehandeling van een aromataseremmer + CDK4/6-remmer zal dit een behandeling met fulvestrant zijn. Als u begonnen bent met alleen een aromataseremmer zal dit de combinatie van fulvestrant + CDK4/6-remmer zijn.

#### **Deel 5: Controle na beëindigen behandeling binnen de studie**

Na beëindigen van de behandeling binnen de studie zullen uw gegevens met betrekking tot vervolgbehandelingen en ziekteactiviteit bijgehouden worden. Daar zijn geen extra bezoeken aan het ziekenhuis of extra bloedafnames meer voor nodig.

##### **5. Wat wordt er van u verwacht?**

Het is belangrijk dat u zich tijdens het onderzoek aan de aanwijzingen van de behandelend arts en de onderstaande regels houdt, anders kan de behandelend arts de conditie van de proefpersoon niet goed volgen en daardoor het onderzoek niet goed uitvoeren. De uitkomsten zijn dan niet meer betrouwbaar. Wij vragen u op de volgende algemene regels te letten:

- Meld elke verandering in uw gezondheid aan de behandelend arts;
- Kom de afspraken voor controlebezoeken na;
- Neem niet tegelijkertijd deel aan een ander onderzoek, behalve in overleg met uw behandelend arts;
- Indien u om welke reden dan ook wordt opgenomen in het ziekenhuis dient u de behandelend arts en/of diens onderzoeksteam op de hoogte te brengen

##### **6. Wat is meer of anders dan de standaardbehandeling die u krijgt?**

De frequentie van ziekenhuisbezoeken en laboratoriumonderzoeken zijn hetzelfde als wanneer u de behandeling buiten deze studie om zou ondergaan.

De onderzoeken die extra en dus niet standaard zijn omdat u deelneemt aan deze studie staan hieronder opgesomd:

- Vragenlijsten: u wordt gevraagd enkele (twee a drie) vragenlijsten in te vullen op verschillende tijdstippen te weten voor start van de behandeling, na drie, zes, 12 en 18 maanden voor zowel eerste als tweede behandellijn. Wij zouden deze vragenlijsten op sommige tijdstippen digitaal willen toesturen (eventueel kan dat ook op papier). Wij vragen uw toestemming om uw adresgegevens hiervoor te mogen gebruiken.
- Nevenstudie waarin weefsel onderzocht wordt (**optioneel**): wij vragen weefsel op uit het laboratorium van uw ziekenhuis. U hoeft daarvoor niets te doen.
- Nevenstudie waarin bloed wordt onderzocht (**optioneel**):
  - Aan patiënten die nog niet gestart zijn met een aromataseremmer wordt gevraagd extra bloed af te staan in de eerste behandellijn voor start, na 14 dagen, na 6 weken, na 3 maanden en als u overgaat op de tweede behandellijn; in de tweede behandellijn na 14 dagen, na 6 weken en na 3 maanden. Op deze momenten zou ook buiten de studie bloed worden afgenomen, er hoeft dus geen extra bloedprik plaats te vinden. Graag

willen we ook éénmaal tijdens de studie en éénmaal aan het einde van de studie (wanneer de tweede behandeling niet meer werkt) bloed van u afnemen op momenten dat er géén standaardbloedafname gepland is. Daarvoor moet u dus twee keer extra geprikt worden.

- Aan patiënten die vlak vóór deelname aan de studie al gestart zijn met een aromataseremmer, wordt gevraagd twee keer extra bloed af te staan (op momenten dat er sowieso al bloed geprikt wordt). Hiervoor hoeft géén extra bloedprik te worden verricht.
- Nevenstudie met cognitieve testen, SONIA Effect (**optioneel**): als u toestemming geeft voor deelname aan de SONIA Effect-studie, wordt u gevraagd om twee keer mee te werken aan een online neuropsychologisch onderzoek. Het onderzoek bestaat uit een aantal taken op het gebied van geheugen, aandacht, planning en snelheid van informatieverwerking die via de computer worden afgenomen. Daarnaast wordt u gevraagd twee vragenlijsten over vermoeidheid en stemming in te vullen. U kunt deze tests thuis doen achter uw eigen computer. U hoeft hiervoor geen software te installeren of programma's te downloaden. Wel hebt u een internetverbinding nodig. Tussen de twee testafnames zit een periode van 9 maanden. De testafname zal ongeveer een uur duren. Als u meedoet met SONIA Effect, zullen de onderzoekers ook vragen of er een naaste is (bijvoorbeeld een zus, een nicht of een goede vriendin) die ook zou willen meedoen aan deze nevenstudie. Het is van belang dat uw naaste geen kanker heeft (gehad). We zullen aan uw naaste hetzelfde vragen als aan u; dus om thuis twee keer de tests te maken met een tussenpoos van 9 maanden. Ook zonder naaste kunt u overigens meedoen met dit onderzoek. Voor deelname aan de SONIA Effect is het nodig dat uw contactgegevens worden doorgegeven aan de Effect-onderzoekers.

### 7. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw behandelend arts geeft u informatie over andere mogelijke behandelingen.

### 8. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Risico's van deelname aan de studie zijn mogelijke bijwerkingen van de medicatie die gebruikt worden binnen deze studie. Hieronder staan het gebruik van en de belangrijkste en meest risicovolle bijwerkingen opgesomd voor de drie afzonderlijke middelen. De minder vaak voorkomende bijwerkingen staan vermeld in bijlage C. Er is geen reden om aan te nemen dat de combinatie van twee medicijnen tot meer bijwerkingen leidt dan de individuele bijwerkingen per medicijn. Of u bijwerkingen krijgt, is vooraf niet aan te geven.

#### **Bijwerkingen van palbociclib of ribociclib:**

Veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn:

- een laag aantal witte bloedcellen (met een grotere kans op infecties)
- een laag aantal rode bloedcellen (met de kans op vermoeidheid en zwakte)
- een laag aantal bloedplaatjes (waardoor u sneller blauwe plekken of bloedingen kunt krijgen)
- een laag aantal witte bloedcellen met koorts
- verhoogde kreatinewaarden in het bloed, die kunnen wijzen op een verminderde nierfunctie
- misselijkheid en/of braken
- diarree
- vermoeidheid
- verminderde eetlust
- huiduitslag
- zweertjes in de mond, pijn, ontsteking en/of infectie van mond en keel

Weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen (bij 1 op de 100 tot 1000 patiënten) zijn verhoogde leverwaarden in het bloed, die kunnen wijzen op een verminderde leverfunctie. Er zijn gevallen bekend van leverschade tijdens het gebruik van palbociclib in combinatie met anti-hormonale middelen (letrozol en exemestaan), die ook gebruikt worden voor de behandeling van borstkanker. Ook in de studies met ribociclib werd bij een klein deel van de patiënten afwijkende leverwaarden gezien. Er is een situatie bekend van een hersenbloeding bij een proefpersoon in een van de onderzoeken met palbociclib in combinatie met een ander nog niet geregistreerd geneesmiddel. De behandelend arts vond dat de bloeding verband hield met de behandeling met deze middelen. Bij ribociclib zijn er enkele gevallen van geleidingsvertraging in het hart gerapporteerd.

### **Bijwerkingen van aromataseremmers (letrozol of anastrozol)**

Veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn:

- opvliegers
- moeheid (lichamelijke zwakte en algehele malaise)
- meer zweten
- pijn in de gewrichten

Weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen zijn geelzucht, trombose en/of longembolie, hart-, en herseninfarct, ernstige allergische reacties en huidaanandoeningen die gepaard gaan met rode vlekken en/of blaren. Het medicament wordt al jaren veel gebruikt dus de bijwerkingen zijn gebaseerd op uitgebreide ervaringen van patiënten met kanker.

### **Bijwerkingen van fulvestrant**

Zeer veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn:

- klachten rond de injectieplaats, zoals pijn en/of ontsteking
- afwijkende leverwaarden in het bloed
- zwakte en vermoeidheid
- misselijkheid

Weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen zijn trombose en/of longembolie, leverontsteking of leverfalen. Het medicament wordt al jaren veel gebruikt dus de bijwerkingen zijn gebaseerd op uitgebreide ervaringen van patiënten met kanker.

Doen zich tijdens het onderzoek bij iemand nieuwe, onverwachte ernstige bijwerkingen voor, dan laat de onderzoeker u dit tijdig weten (zie ook paragraaf 12).

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

Het is niet zeker of u zelf voordeel heeft van deelname aan dit onderzoek. Voor toekomstige patiënten zal het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren.

Mocht uit het onderzoek blijken dat het toevoegen van CDK4/6-remmers aan de eerstelijnsbehandeling beter is dan het toevoegen aan de tweedelijnsbehandeling, dan zou het nadelig voor u kunnen zijn als u heeft geloot voor de behandelvolgorde waarbij CDK4/6-remmers aan de tweedelijnsbehandeling worden toegevoegd.

Deelname aan deze studie zal u in totaal circa twee uur extra tijd kosten onder meer door het invullen van vragenlijsten.

**10. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Uw deelname is volstrekt vrijwillig. Als u besluit om niet mee te doen, hoeft u daarvoor geen reden op te geven. U heeft dan altijd recht op de standaardbehandeling. Als u wel meedoet, kunt u zich op elk moment bedenken en alsnog besluiten niet mee te doen. Ook als u getekend heeft en ook tijdens het onderzoek. U hoeft ook dan niet uit te leggen waarom u wilt stoppen. Welke keuze u ook maakt, dit zal geen enkele invloed hebben op de benadering van u of uw begeleiders.

**11. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?**

Het onderzoek is afgelopen als alle deelnemers het onderzoek hebben afgerond. Hoe lang de behandeling duurt, hangt af van het effect van de behandeling op de tumor en van het optreden van eventuele bijwerkingen. Het kan zijn dat uw behandelend arts moet besluiten dat u niet langer kunt deelnemen aan deze studie om een van onderstaande redenen:

- De ziekte verergert
- U last heeft van ernstige bijwerkingen
- Het u niet lukt de aanwijzingen van de arts op te volgen
- De arts van mening is dat stoppen met het onderzoek voor u het beste is
- U een behandeling moet ondergaan met medicijnen die niet samengaan met CDK4/6-remmers of de anti-hormonale therapie
- Andere onvoorziene redenen

Als de behandelend arts besluit om het onderzoek bij u te stoppen, zal hij/zij de redenen uitleggen en verdere behandeling met u bespreken.

U kunt ook zelf besluiten om te stoppen met het onderzoek. Breng op dat moment wel meteen uw behandelend arts op de hoogte van uw besluit. De gegevens en lichaamsmaterialen die verzameld zijn voordat u uw deelname aan dit onderzoek beëindigt, worden later wel voor dit onderzoek gebruikt als u daar toestemming voor gegeven heeft. Als u niet meer mee wilt doen, zorgt uw behandelend arts voor uw verdere behandeling.

**12. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?**

Voor de uitvoering van het onderzoek is een schadeverzekering afgesloten. Uitvoerige informatie over deze verzekering kunt u nalezen in bijlage E: Verzekering.

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

Misschien komt er tijdens het onderzoek nieuwe informatie beschikbaar over CDK4/6-remmers. In dat geval brengt de behandelend arts u daarvan op de hoogte en bespreekt met u of u nog verder wilt deelnemen aan het onderzoek. Hiervoor dient u dan opnieuw een toestemmingsverklaring te tekenen. Als u besluit niet meer mee te doen, dan bespreekt de behandelend arts welke mogelijkheden er zijn voor uw verdere behandeling.

**14. Wat gebeurt er met uw gegevens en verzamelde lichaamsmaterialen?***Gegevens*

Tijdens het onderzoek worden alleen gegevens van u verzameld die in het kader van dit onderzoek nodig zijn. Uw behandelend arts kan u vertellen welke dat zijn. Met deze gegevens wordt zeer zorgvuldig en vertrouwelijk omgegaan. Uw gegevens worden gedurende 15 jaar bewaard en gebruikt binnen de grenzen die de wetgeving (Algemene verordening gegevensbescherming (vervangt de Wet bescherming persoonsgegevens) en de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst) hieraan stelt. Dat betekent onder meer dat slechts enkele personen uw onderzoeksgegevens kunnen inzien. Naast uw behandelend arts kunnen ook de volgende personen uw gegevens inzien: het onderzoeksteam, de



toetsingscommissie, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en inspecteurs van buitenlandse overheden (zoals de FDA en de EMA). Deze personen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is en zij zullen uw gegevens vertrouwelijk behandelen. In de Algemene verordening gegevensbescherming (Avg) is vastgelegd hoe dit moet gebeuren.

Tevens kunnen wij in de toekomst aanvullende gegevens nodig hebben. Deze gegevens kunnen verkregen worden via uw eigen huisarts of via de Nederlandse Kankerregistratie en het Centraal Bureau voor de Statistiek. Om deze redenen is toestemming voor dit onderdeel noodzakelijk wanneer u besluit mee te doen aan dit project. Zie verder bijlage D voor een overzicht van alle onderzoeken tijdens screening en nadat u bent gestart met de behandeling.

De resultaten van het onderzoek zullen in wetenschappelijke tijdschriften en dergelijke worden gepubliceerd (dat wil zeggen: publiekelijk toegankelijk worden gemaakt), maar uw gegevens of uw identiteit zullen in deze publicaties nooit herkenbaar zijn. Als u instemt met deelname aan dit onderzoek, stemt u ook in om gegevens te verzamelen die in het kader van dit onderzoek nodig zijn. Tevens stemt u in dat bovengenoemde personen deze mogen inzien.

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

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

Zie ook: <https://www.boogstudycenter.nl/patienten/deelname-aan-een-studie-42.html>

#### *Lichaamsmateriaal*

Het voor het onderzoek verzamelde lichaamsmateriaal (bijvoorbeeld bloed en tumorweefsels) wordt na afloop van het onderzoek, binnen Nederland nog 15 jaar bewaard om later te worden onderzocht in verband met het onderzoeksmiddel, uw ziekte of andere aandoeningen die met uw ziekte in verband staan. Daarna worden ze vernietigd. Mocht u of de behandelend arts tijdens uw deelname besluiten om te stoppen met het onderzoek, dan worden de gegevens en het lichaamsmateriaal die verzameld zijn voordat u uw deelname aan het onderzoek heeft beëindigd, wel voor het onderzoek gebruikt.

Een beschrijving van dit onderzoek zal beschikbaar zijn op [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) en op [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl). De website bevat geen informatie die uw identiteit als deelnemende patiënt kan onthullen en zal hoogstens een samenvatting van de resultaten bevatten.

#### **15. Wordt uw huisarts geïnformeerd bij deelname?**

Ja. De behandelend arts laat schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dat niet wilt, kunt u niet meedoen.

#### **16. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?**

Er zijn geen extra kosten aan deze studie verbonden. Er worden geen vergoedingen gegeven. Ook reiskosten worden niet vergoed.

**17. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

De medisch-ethische toetsingscommissie van het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis heeft dit onderzoek goedgekeurd mede op advies van de verpleegkundige commissie klinisch onderzoek en toestemming gegeven om dit onderzoek in Nederland uit te voeren. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek van het ministerie van VWS (bijlage A).

**18. Wilt u verder nog iets weten?**

U mag zo veel tijd nemen als u nodig heeft om te beslissen of u meedoet aan dit onderzoek. Als u besluit deel te nemen, wordt u gevraagd dit schriftelijk vast te leggen door het toestemmingsformulier te ondertekenen en dateren (bijlage G).

De informatiebrief met toestemmingsformulier wordt door de behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar. Mocht u vóór, tijdens of na het onderzoek nog vragen hebben, dan kunt u deze stellen aan één van de contactpersonen genoemd onder bijlage F.

**19. Bijlagen**

- A. Brochure medisch-wetenschappelijk onderzoek en folder KWF onderzoek naar nieuwe behandelingen
- B. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?
- C. Gebruik en mogelijke bijwerkingen van de medicijnen
- D. Beschrijving van de onderzoeken
- E. Verzekering
- F. Contactpersonen
- G. Toestemmingsformulier deelname onderzoek
- H. Toestemmingsformulier gebruik gegevens voor toesturen Kwaliteit van Leven vragenlijsten

**Bijlage A: Brochure medisch-wetenschappelijk onderzoek en folder KWF onderzoek naar nieuwe behandelingen**

Brochure “Medisch-wetenschappelijk onderzoek: algemene informatie voor de proefpersoon”, uitgave van ministerie van VWS en te raadplegen via deze website: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brochures/2014/09/01/medisch-wetenschappelijk-onderzoek-algemene-informatie-voor-de-proefpersoon>

Folder “Onderzoek naar nieuwe behandelingen van kanker”, uitgave van KWF en te raadplegen via: <https://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/brochure-Onderzoek-naar-nieuwe-behandelingen-van-kanker.pdf>

**Bijlage B: Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd****Deel 1: De screening**

De screening is nodig om te onderzoeken of u voldoet aan de voorwaarden die gesteld zijn om aan dit onderzoek te mogen deelnemen. Hiervoor worden enkele aanvullende bloedonderzoeken gedaan en mogelijk nog extra onderzoeken bij de afdeling radiologie als deze niet recent verricht zijn. Deze onderzoeken staan in bijlage D uitgebreid beschreven.

Tijdens de screening, die maximaal drie weken duurt, krijgt u nog geen medicatie. Wij vragen u één tot twee keer naar uw ziekenhuis te gaan voor een aantal onderzoeken: er zal een algeheel lichamenlijk onderzoek plaatsvinden en ook urine- en bloedonderzoek waaronder een zwangerschapstest. Mocht er sprake zijn van zwangerschap, dan kunt u niet deelnemen aan deze studie. Daarnaast zal een CT-scan van de borst, buik en bekken worden gemaakt, eventueel gecombineerd met een botscan of een PET-CT-scan. Dit zijn standaardonderzoeken die ook gedaan zullen worden wanneer u niet aan de studie deelneemt. Aanvullend zal een ECG (hartfilmpje) worden gemaakt. Indien er al CT-, PET- of botscans hebben plaatsgevonden binnen 28 dagen voordat u met de behandeling start, zullen deze scans of foto's worden gebruikt voor de screening. Als dit niet het geval is, dan worden er alsnog scans of foto's gemaakt voor de screening. Tenslotte wordt u gevraagd om drie vragenlijsten in te vullen.

**Deel 2: Deelname aan het onderzoek**

Na de onderzoeken zullen de uitslagen met u besproken worden. Aan de hand van de uitslagen van bovengenoemde onderzoeken kan de behandelend arts zeggen of u deel kunt nemen aan het verdere onderzoek. Als u aan alle voorwaarden voldoet mag u deelnemen. Als u niet aan alle voorwaarden voldoet, vanwege afwijkende waarden van onderzoeken in de screening, kunt u niet deelnemen aan deze studie. Uw behandelend arts zal dan met u bespreken hoe uw behandeling buiten deze studie om zal zijn.

**Deel 3: Loting om de behandelingsvolgorde vast te stellen**

In dit onderzoek wordt onderzocht op welk moment van de behandeling het nieuwe geneesmiddel (een CDK4/6-remmer) het beste aan de anti-hormonale therapie kan worden toegevoegd; in de eerste- of de tweedelijnsbehandeling. Om te zien welke behandelvolgorde beter is, moeten de twee behandelingen met elkaar worden vergeleken. Om dat te kunnen doen, worden de deelnemers aan het onderzoek in twee groepen verdeeld. De ene groep zal in de eerste lijn anti-hormonale therapie met een aromataseremmer + CDK4/6-remmer krijgen en in de tweede lijn alleen de anti-hormonale therapie fulvestrant. De andere groep krijgt in de eerste lijn alleen een aromataseremmer en in de tweede lijn de combinatie fulvestrant + CDK4/6-remmer.

Wetenschappelijk gezien is loting de beste, want meest neutrale en onafhankelijke, manier om twee goed vergelijkbare groepen samen te stellen. Dit wordt ook wel randomisatie genoemd. Het is van belang dat u zich realiseert dat er wordt geloot nadat u toestemming heeft gegeven om mee te doen aan het onderzoek. Pas dan wordt bepaald welke behandelingsvolgorde u zult ondergaan. Noch u, noch uw behandelend arts kan invloed uitoefenen op de uitslag van de loting.

#### **Deel 4. De onderzoeksbehandeling**

U wordt behandeld volgens de behandelvolgorde waar u voor geloot heeft. Dit zal of een behandeling met aromataseremmer + CDK4/6-remmer zijn of een aromataseremmer alleen. De eerste lijn van de behandeling zal gecontinueerd worden zolang de ziekte niet verergert en zolang u geen onaanvaardbare bijwerkingen van de medicijnen heeft.

Als u de arm geloot heeft waarbij u begint met een aromataseremmer + CDK4/6-remmer (arm A), komt u in de eerste twee maanden van het onderzoek om de twee weken voor controle. Daarna komt u maandelijks voor controle. De bezoeken nadat u gestart bent met de behandeling duren ongeveer 2 uur. Als u de arm geloot heeft waarbij u begint met een aromataseremmer (arm B), komt u driemaandelijks voor controle. Tijdens elk bezoek wordt bloed afgenomen en algeheel lichamelijk onderzoek verricht. Dit is gebruikelijk voor deze behandeling, ook zonder studiedeelname.

Als u toestemming geeft voor de nevenstudie waarin extra bloed wordt onderzocht, zult u gevraagd worden om enkele keren extra bloed af te staan (2-4 buisjes per keer) op de momenten dat er toch al standaardbloedafnames gepland staan. Daarnaast wordt van u twee keer gevraagd om extra bloed te laten prikken buiten de standaard bloedafnames, één keer tijdens en één keer aan het einde van de studie. Aan patiënten die vlak vóór deelname aan de studie al gestart zijn met een aromataseremmer, wordt gevraagd twee keer extra bloed af te staan (op momenten dat er sowieso al bloed geprikt wordt). Hiervoor is geen extra bloedprik nodig.

Als u toestemming geeft voor de nevenstudie met cognitieve testen, SONIA EffEct, wordt u gevraagd om twee keer mee te werken aan een online neuropsychologisch onderzoek. Als u meedoet met SONIA EffEct, zullen de onderzoekers ook vragen of er een naaste is (bijvoorbeeld een zus, een nicht of een goede vriendin) die ook zou willen meedoen aan deze nevenstudie.

Voor deelname aan SONIA EffEct is het nodig om uw contactgegevens door te geven aan de SONIA EffEct-onderzoekers.

Tijdens de behandeling worden iedere 12 weken scans gemaakt (CT-scans, eventueel botskans en/of PET-scans).

Voor dit onderzoek wordt u daarnaast gevraagd om na drie, zes, 12 en 18 maanden drie vragenlijsten in te vullen. In bijlage D vindt u een overzicht van deze onderzoeken.

Als er sprake is van onaanvaardbare bijwerkingen van de medicijnen of als de ziekte verergert zal de behandeling gestopt worden en overgegaan worden op de volgende, zogenoemde tweedelijnsbehandeling. Voor vrouwen die begonnen zijn met de combinatiebehandeling van een aromataseremmer + CDK4/6-remmer (arm A) zal dit een behandeling met fulvestrant zijn. Voor de vrouwen die begonnen zijn met alleen een aromataseremmer zal dit de combinatie van fulvestrant + CDK4/6-remmer (arm B) zijn. Ook tijdens deze behandelperiode worden er op vaste momenten polikliniekbezoeken gepland met afname van bloed en af en toe aanvullende onderzoeken in de vorm van CT-scan, botskans en/of PET-scan, precies gelijk aan de behandeling in eerste lijn. In bijlage D is een schematische weergave opgesteld van alle geplande afspraken.

Als er sprake is van onaanvaardbare bijwerkingen van de medicijnen of als de ziekte verergert zal de tweedelijnsbehandeling gestopt worden. Er zal geen verdere behandeling meer plaatsvinden binnen deze studie. Uw behandelend arts zal met u bespreken hoe de verdere behandeling eruit zal zien.

De frequentie van ziekenhuisbezoeken is hetzelfde als wanneer u de behandeling buiten deze studie om zou ondergaan. Met andere woorden: er zijn geen extra bezoeken aan het ziekenhuis nodig omdat u deelneemt aan deze studie.

### **Beleid met betrekking tot de overgang**

Het is van belang dat van de vrouwen die in de studie behandeld worden de eierstokken niet meer werkzaam zijn, zodat die geen vrouwelijk hormoon meer afgeven. Vrouwen die nog menstrueren of waarbij niet volledig duidelijk is of ze al in de overgang zijn kunnen alleen deelnemen aan dit onderzoek als de eierstokfunctie voor start van de behandeling wordt uitgeschakeld. Dit kan door middel van maandelijks onderhuidse injecties of door het operatief verwijderen van de eierstokken. In overleg met uw behandelend arts zal afgewogen worden wat de beste keuze voor u is.

### **Deel 5: Controle na beëindigen behandeling binnen de studie**

Na beëindigen van de behandeling binnen de studie zullen uw gegevens met betrekking tot vervolghandelingen en ziekteactiviteit bijgehouden worden. Daar zijn geen extra bezoeken aan het ziekenhuis of extra bloedafnames meer voor nodig.

## **Bijlage C: Het gebruik en de mogelijke, weinig voorkomende, bijwerkingen van de medicijnen**

De medicatie gebruikt u in kuren van vier weken (28 dagen). Meld elke verandering in medicijngebruik aan de behandelend arts (ook als u homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of medicijnen van de drogist gebruikt).

U kunt last krijgen van onderstaande bijwerkingen. De bijwerkingen kunnen van persoon tot persoon verschillen. Meld daarom alle ongebruikelijke verschijnselen aan uw behandelaars. Er kunnen zich bijwerkingen voordoen, die nu nog onbekend zijn. De onderzoeker zal speciaal letten op bijwerkingen die ernstiger zijn of vaker voorkomen doordat u een combinatie van meerdere geneesmiddelen gebruikt. De behandelend arts kan besluiten om, eventueel zonder uw instemming, de behandeling te stoppen als deze te schadelijk blijkt te zijn.

### **Gebruik van palbociclib**

Palbociclib is beschikbaar in capsules van 125, 100 en 75 mg. U gebruikt dagelijks één capsule gedurende de eerste drie weken van een kuur. In de vierde week gebruikt u geen palbociclib, de zogenaamde ‘rustweek’. Neem de capsules in tijdens de maaltijd, steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip. Als u na inname gebraakt heeft, neemt u de medicatie van die dag niet opnieuw en meldt u dit aan de behandelend arts/verpleegkundig specialist. Als u een keer vergeten bent om de medicatie in te nemen, neemt u deze alsnog in als u er binnen zes uur aan denkt. Als u er later aan denkt, slaat u de medicatie van deze dag over. Gebruik geen grapefruit, Sevilla (bittere) sinaasappels of het sap van deze vruchten gedurende de behandeling met palbociclib, ook niet in de rustweek. Gewoon sinaasappelsap mag wel.

### **Bijwerkingen van palbociclib**

Over CDK4/6-remmers (inclusief palbociclib) zijn minder gegevens bekend met betrekking tot de bijwerkingen dan van de andere medicamenten gebruikt in dit onderzoek, omdat het een relatief nieuw medicament betreft. Op basis van de gegevens van lopend onderzoek met palbociclib, behoren de volgende verschijnselen tot de mogelijke bijwerkingen van palbociclib.

Veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) en weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen staan hierboven vermeld in hoofdstuk 7.

Andere voorkomende bijwerkingen (bij 1 op de 10 tot 100patiënten) zijn:

- Verhoogde leverwaarden in het bloed, die kunnen wijzen op een verminderde leverfunctie
- Algemene schade aan de lever door een verhoogd aantal leverenzymen (leverwaarden)
- Verlaagd natrium in het bloed
- Longontsteking
- Maagpijn

### **Gebruik van ribociclib**

Ribociclib is beschikbaar in tabletten van 200 mg. U gebruikt dagelijks drie tabletten (totaal 600 mg) gedurende de eerste drie weken van een kuur. In de vierde week gebruikt u geen ribociclib, de zogenaamde ‘rustweek’. Neem de tabletten in op ongeveer hetzelfde tijdstip, dat mag met of zonder voeding. Als u na inname gebraakt hebt, neemt u de medicatie van die dag niet opnieuw en meldt u dit aan de behandelend arts/verpleegkundig specialist. Als u een keer vergeten bent om de medicatie in te nemen, neemt u deze alsnog in als u er binnen zes uur aan denkt. Als u er later aan denkt, slaat u de medicatie van deze dag over. Ribociclib bevat sojalecithine; in geval van allergie voor pinda's of soja, mag ribociclib daarom NIET gebruikt worden. Gebruik geen grapefruit, granaatappel, Sevilla (bittere) sinaasappels of het sap van deze vruchten gedurende de behandeling met ribociclib, ook niet in de rustweek. Gewoon sinaasappelsap mag wel.

**Bijwerkingen van ribociclib**

Over CDK4/6-remmers (inclusief ribociclib) zijn minder gegevens bekend met betrekking tot de bijwerkingen dan van de andere medicamenten gebruikt in dit onderzoek, omdat het een relatief nieuw medicament betreft. Op basis van de gegevens van lopend onderzoek met ribociclib behoren de volgende verschijnselen tot de mogelijke bijwerkingen van ribociclib.

Veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) en weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen staan hierboven vermeld in hoofdstuk 7.

Andere voorkomende bijwerkingen (bij 1 op de 10 tot 100 proefpersonen) zijn:

- Verhoogde leverwaarden in het bloed, die kunnen wijzen op een verminderde leverfunctie
- Algemene schade aan de lever door een verhoogd aantal leverenzymen (leverwaarden)
- Vertraagde geleiding in het hart

**Gebruik van aromataseremmers (letrozol of anastrozol)**

De aromataseremmers, letrozol of anastrozol, zijn tabletten waarvan u er dagelijks één inneemt zonder rustweek. U doet dit steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip.

**Bijwerkingen van aromataseremmers (letrozol of anastrozol)**

Deze medicijnen worden al jaren veel gebruikt dus de kennis over bijwerkingen zijn gebaseerd op uitgebreide ervaringen van patiënten met kanker.

Zeer veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) en weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen staan hierboven vermeld in hoofdstuk 7. Veel voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 10 patiënten) zijn:

huiduitslag (roodheid, knobbels op de huid, witte schilfers of blaasjes op de huid), hoofdpijn, duizeligheid, maag- en darmproblemen zoals misselijkheid, braken, spijsverteringsklachten, verstopping of diarree, toename van of verminderde eetlust, spierpijn, botafbraak die in sommige gevallen tot botbreuk kan leiden, zwelling van de armen, handen, voeten en enkels (oedeem), depressie, gewichtstoename, haaruitval, botpijn, verhoogde bloeddruk, buikpijn, droge huid, vaginale bloeding, rugpijn, duizeligheid, hartklopping en ontsteking in de gewrichten.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 patiënten) zijn: zenuwstoornis zoals angst, zenuwachtig voelen, prikkelbaarheid, slaperigheid, geheugenproblemen of slapeloosheid, smaakverandering, pijn of brandend gevoel in handen en polsen (carpaal-tunnel), verandering van de tastzin, oogaandoeningen zoals wazig zien, oogirritatie en staar, verhoogde hartslag, zwelling en roodheid van de aders die gevoelig en pijnlijk zijn bij het aanraken, huidaandoening zoals jeuk, vaginale uitscheiding of droogte, pijn in de borst(en), koorts, dorst, smaakstoornis, droge mond, ontsteking van het mondslijmvlies, uitdroging van slijmvliezen, gewichtsverlies, urineweginfectie, meer urineren, hoesten, kortademigheid, verlaagd aantal witte bloedcellen en toename van levereiwitten in het bloed in bloed.

**Gebruik van fulvestrant**

Eenmaal per maand worden er twee injecties toegediend van ieder 250 mg fulvestrant in iedere (bil)speer, dus in totaal 500 mg fulvestrant per keer. Alleen in de eerste maand volgen na twee weken twee extra injecties (van ieder 250mg) fulvestrant. Dit wordt in de regel bij u thuis door een gespecialiseerd verpleegkundige of door uw huisarts gedaan. Als het door uw huisarts wordt toegediend zult u er zelf voor moeten zorgen dat de afspraak bij de huisarts gemaakt wordt op de daarvoor aangegeven dagen.

**Bijwerkingen van fulvestrant**

Het medicament wordt al jaren veel gebruikt dus de kennis over bijwerkingen is gebaseerd op uitgebreide ervaringen van patiënten met kanker.

Veel voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) en weinig voorkomende, maar belangrijke bijwerkingen staan hierboven vermeld in hoofdstuk 7.

Andere voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 10 tot 100 patiënten) zijn: hoofdpijn, opvliegers, braken, diarree of verlies van eetlust, uitslag, urineweginfecties, rugpijn, allergische reactie met zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel.

Weinig voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 patiënten) zijn: vaginaal bloedverlies, witte vloed en schimmelinfectie, blauwe plek en bloeding op de injectieplaats, verhoogde leverwaarde in het bloed, leverontsteking en leverfalen.



Bijlage D: Beschrijving van de bezoeken en onderzoeken

	Eerstelijnsbehandeling								Toename van ziekte	Tweedelijnsbehandeling								Einde van de behandeling
	screening	Kuur 1, dag 1	Kuur 1, dag 15, ± 2 dagen	Kuur 2, dag 1 ± 2 dagen	Kuur 2, dag 15 ± 2dagen	Kuur 3, dag 1 ± 7 dagen	Kuur4, dag 1 ± 7 dagen; daarna maandelijks <sup>§</sup>	9 mnd na start		Kuur 1, dag 1	Kuur 1, dag 15, ± 2 dagen	Kuur 2, dag 1 ± 2 dagen	Kuur 2, dag 15 ± 2dagen	Kuur 3, dag 1 ± 7 dagen	Kuur 4, dag 1 ± 7 dagen; daarna maandelijks <sup>§</sup>			
Toestemming voor onderzoek en loting	X																	
Bezoek aan arts of verpleegkundige	X	X		X <sup>^</sup>		X <sup>^</sup>	X		X		X <sup>^</sup>		X <sup>^</sup>	X		X		
Bloedafname	X	X	X <sup>^</sup>	X <sup>^</sup>	X <sup>^</sup>	X <sup>^</sup>	X		X	X	X <sup>^</sup>	X <sup>^</sup>	X <sup>^</sup>	X				
Hartfilmpje	X								X									
CT long/buik (evt. andere scans)	X						X		X					X		X		
Afname van 3 vragenlijsten <sup>#</sup>	X						X <sup>#</sup>		X					X		X		
<u>Extra bloedafnames</u> <sup>*</sup>	X		X		X <sup>^</sup>		X		X	X <sup>^</sup>		X <sup>^</sup>		X		X		
<u>Opslag tumormateriaal</u> <sup>*</sup>	X																	
<u>Cognitieve testen</u> <sup>@</sup>	X							X										

Eén behandelkuur duurt vier weken. Onderstreept zijn onderzoeken aangegeven waarvoor u apart toestemming kunt geven, deze onderdelen zijn dus niet verplicht.

<sup>§</sup>In de periode dat u behandeld wordt met alleen anti-hormonale therapie (aromataseremmer of fulvestrant) wordt u elke 3 maanden gezien door de arts. In de periode dat u behandeld wordt met een CDK4/6-remmer, is er voor elke kuur (maandelijks) een controle en wordt uw bloed gecontroleerd.

<sup>^</sup>Dit geldt alleen voor proefpersonen die ook behandeling met een CDK4/6-remmer krijgen.

# Twee vragenlijsten worden voor start en na drie, zes, 12 en 18 maanden afgenomen per behandelijn en één vragenlijst voor start, na 6 en na 18 maanden afgenomen per behandelijn. Deze worden digitaal toegezonden en ook digitaal door u ingevuld.

\* Voor het bloedonderzoek gaat het om (2-4) extra buizen bloed van 5-10 ml per tijdstip. De extra bloedonderzoeken worden zoveel mogelijk gekoppeld aan momenten dat er toch al standaardbloedafnames gepland staan; voor 2 momenten is echter een extra bloedprik nodig (één keer tijdens en één keer aan het einde van de studie). Bloedafname is na 14 dagen, 6 weken, drie maanden en op moment van toename van de ziekte. Proefpersonen die vlak vóór deelname aan de studie al gestart zijn met een aromataseremmer, hoeven maar twee keer extra bloed af te staan (op momenten dat er sowieso al bloed geprikt wordt). Als u toestemming geeft voor extra bloedonderzoek, dan is het belangrijk dat u uw medicatie op de dagen dat er bloed geprikt wordt pas inneemt ná de bloedafname. Voor het tumormateriaal is geen extra afname van tumorweefsel nodig, u geeft alleen toestemming om reeds opgeslagen tumormateriaal te mogen onderzoeken.

@ In deze nevenstudie wordt u gevraagd om twee keer mee te werken aan een online neuropsychologisch onderzoek. Dit neuropsychologisch onderzoek vindt plaats bij begin van de studiebehandeling en 9 maanden ná de eerste test.

**Bijlage E: Informatie over de verzekering**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft BOOG Study Center BV 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](http://www.ccmo.nl), de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	HDI Global
Adres:	Westblaak 14, 3012 KL Rotterdam
Telefoonnummer:	+31 10 4036 100
Contactpersoon:	Aon Risk Solutions

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

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

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. 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.

**Verzekeringsparagraaf, versie 2.1, datum 30 juni 2016**

**Bijlage F: Contactpersonen****Diakonessenhuis Utrecht**

- de hoofdonderzoeker: dr. D. ten Bokkel Huinink, internist-oncoloog, bereikbaar via de poli oncologie: tel. 088 - 250 53 36
- de researchverpleegkundige: Marianne Deelen, tel. 088 - 250 98 10
- Buiten kantooruren kunt u contact opnemen met de Spoed Eisende Hulp afdeling, tel. 088 - 250 62 11

Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij de onafhankelijk arts mevr. Dr. M. Jongen-Lavrencic, internist-hematoloog Erasmus MC Kanker Instituut Rotterdam, telefoon: 010-7041367.

**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 of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens kunt u contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Diakonessenhuis Utrecht.

Erika Zwanenburg

E [ezwanenburg@diakhuis.nl](mailto:ezwanenburg@diakhuis.nl)

T 088- 250 5124

**Klachtenfunctionaris en klachtencommissie**

Als u klachten hebt over het onderzoek kunt u die bespreken met de arts onderzoeker of uw behandelend arts. Als u dat liever niet doet, kunt u ook contact opnemen met de klachtenfunctionaris van het ziekenhuis. Dit kan zowel schriftelijk, mondeling als telefonisch. U kunt de klachtenfunctionaris bereiken: tel. 088 – 250 61 43, e-mail: [klachtencommissie@diakhuis.nl](mailto:klachtencommissie@diakhuis.nl)

**Bijlage G: Toestemmingsformulier deelname onderzoek**

**Titel onderzoek:** Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: **de SONIA-studie**

- Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor de inzage van mijn persoonlijke gegevens zoals beschreven onder kopje 13 van de informatiebrief.
- Ik geef toestemming voor het opvragen van gegevens bij de Nederlandse Kankerregistratie en het Centraal Bureau voor de Statistiek.
- Ik geef toestemming voor gebruik van mijn medische gegevens die relevant zijn voor het onderzoek, en voor het delen van mijn gecodeerde medische gegevens met andere partijen zoals beschreven in deze proefpersoneninformatie in het kader van wetenschappelijk onderzoek.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken voor de doelen in de informatiebrief.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens en eventueel lichaamsmateriaal (bloed en/of weefsel) 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.
- Mocht ik of de behandelend arts tijdens mijn deelname besluiten om te stoppen met het onderzoek, dan worden de gegevens die verzameld zijn voordat ik mijn deelname aan het onderzoek beëindig, wel voor het onderzoek gebruikt.

Extra onderzoeken, optioneel **(aanvinken wat van toepassing is):**

- Ik geef toestemming om het materiaal van de borsttumor of uitzaaiing te gebruiken voor aanvullend onderzoek naar het onderzoeksmiddel, mijn ziekte of andere aandoeningen die met de ziekte in verband staan  
**Ja**  **Nee**
- Ik geef toestemming voor het afnemen van extra bloed voor aanvullend onderzoek naar het onderzoeksmiddel, mijn ziekte of andere aandoeningen die met de ziekte in verband staan  
**Ja**  **Nee**
- Ik geef toestemming voor deelname aan de nevenstudie met cognitieve testen (SONIA EfFECT), waarbij ik twee keer gevraagd word deel te nemen aan online neuropsychologisch onderzoek en waarbij de benodigde gegevens van de hoofdstudie gekoppeld worden met de gegevens van de nevenstudie  
**Ja**  **Nee**

**Door het plaatsen van mijn handtekening verklaar ik dat ik toestemming geef voor deelname aan bovengenoemd medisch-wetenschappelijk onderzoek.**

NAAM PROEFPERSOON :.....

HANDTEKENING PROEFPERSOON :.....

DATUM :.....

**Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.**

NAAM behandelend arts (of diens vertegenwoordiger) .....

HANDTEKENING arts (of diens vertegenwoordiger):.....

DATUM :.....

EVENTUELE ONPARTIJDIGE GETUIGE *(De proefpersoon is niet in staat de geschreven informatie te lezen, maar is de Nederlandse taal wel machtig. Ik kan als onpartijdige getuige bevestigen dat een juiste en volledige uitleg is gegeven, dat de geschreven informatie is voorgelezen aan de proefpersoon en dat deze de informatie begrepen heeft, en dat de toestemming van de proefpersoon vrijwillig gegeven is.*

NAAM getuige :.....

HANDTEKENING getuige :.....

DATUM :.....

**Bijlage H: Toestemmingsformulier gebruik contactgegevens**

**Titel onderzoek:** Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: **de SONIA-studie**

Door het invullen en ondertekenen van dit formulier geeft u aan akkoord te gaan met het gebruik van uw adresgegevens voor het toesturen van de vragenlijsten behorende bij de studie. Uw gegevens worden gecodeerd verwerkt. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) gebruikt uw naam en adresgegevens alleen om u vragenlijsten te kunnen toesturen; deze gegevens kunnen niet gekoppeld worden aan de onderzoeksgegevens. Alléén als u hieronder aangeeft dat u daar toestemming voor geeft, zal het IKNL uw contactgegevens doorgeven aan de onderzoekers van de SONIA EffEct nevenstudie (nevenstudie met cognitieve testen). Dat is namelijk nodig voor deelname aan deze nevenstudie.

**Optioneel:** ik geef toestemming voor het doorgeven van mijn contactgegevens aan de SONIA EffEct-onderzoekers door IKNL.

**Ja**  **Nee**  **Niet van toepassing**

Naam: \_\_\_\_\_

E-mail adres: \_\_\_\_\_

Telefoonnummer: \_\_\_\_\_

Handtekening: \_\_\_\_\_ Datum: .. / ... / ...

*Studienummer in te vullen door behandelend arts (of diens vertegenwoordiger) na randomisatie:*

Studienummer:

Alleen indien u de vragenlijsten niet per e-mail kunt of wilt ontvangen, hoeft u onderstaande adresgegevens in te vullen.

Achternaam en voorletter(s): \_\_\_\_\_

Geboortedatum: \_\_\_\_\_

Adres: \_\_\_\_\_

Postcode: \_\_\_\_\_ Woonplaats \_\_\_\_\_

Handtekening: \_\_\_\_\_ Datum: .. / ... / .....

Ik geef toestemming om mijn adresgegevens op te vragen bij mijn huisarts in geval van verhuizing.

Naam huisarts: \_\_\_\_\_ Plaats: \_\_\_\_\_

**Dit formulier scannen en mailen aan [trialbureau@iknl.nl](mailto:trialbureau@iknl.nl)**

