

Titel van het onderzoek:

Chemotherapie bij proefpersonen met KRAS gemuteerd niet-kleincellig longkanker: een fase III studie waarin cisplatin-pemetrexed wordt vergeleken met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab: NVALT 22.

Geachte heer/mevrouw,

Uw behandelend arts heeft met u gesproken over een medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie titel) en u uitgelegd waarom hij u hiervoor heeft benaderd.

Wij vragen u om mee te doen aan dit onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U beslist dus zelf of u dit wilt. Om mee te doen is uw schriftelijke toestemming nodig. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Neem zoveel tijd als u nodig heeft alvorens een besluit te nemen. Er is ook een onafhankelijke arts, die veel weet van het onderzoek. Lees de Algemene brochure 'Medisch wetenschappelijk onderzoek' van het Ministerie van VWS. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek voor u in. Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker of, als u dat liever wil, bij de onafhankelijke arts. Bij bijlage 1 vindt u van beide de contactgegevens.

Het onderzoek is opgezet door de stichting NVALT (Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose) en wordt in meerdere ziekenhuizen, alleen in Nederland, uitgevoerd. In Nederland doen de ongeveer 30 ziekenhuizen mee. Er zullen in Nederland 240 personen meedoen aan het onderzoek.

Dit onderzoek is beoordeeld en goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissie van het Antoni van Leeuwenhoek.

1. Doel van het onderzoek

Uw behandelend arts heeft bij u de diagnose uitgezaaid niet-kleincellig longkanker (stadium IV) gesteld waarvoor u chemotherapie gaat krijgen. Aanvullend onderzoek heeft laten zien dat de longkanker bij u gekenmerkt wordt door een KRAS mutatie. Dit is een verandering in het erfelijk (genetisch) materiaal van de tumor wat er voor zorgt dat de tumor een continu groei signaal krijgt. Onderzoek heeft tot nu toe laten zien dat het onder controle houden van dit soort tumoren moeilijk is. Studies met chemotherapie hebben laten zien dat de ziekte niet kan worden genezen, maar wel afgeremd kan worden waardoor de levensduur van patiënten wordt verlengd en de kwaliteit van leven beter behouden blijft. Helaas reageert niet iedereen even goed op de behandeling.

Het doel van dit onderzoek is om twee chemotherapie combinaties te vergelijken bij proefpersonen met stadium IV niet-kleincellig longkanker met een KRAS mutatie.

2. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**2.1.1 Fasen in wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen**

Wetenschappelijk onderzoek met mensen vraagt zorgvuldigheid. Daarom wordt een dergelijk onderzoek in drie verschillende fasen uitgevoerd. Het onderzoek waar u gevraagd wordt aan mee te doen is een fase III onderzoek.

Er zijn twee chemotherapie combinaties geregistreerd voor de behandeling van het type longkanker dat bij u is vastgesteld. Zonder rekening te houden met het wel of niet aanwezig zijn van een KRAS mutatie zijn deze combinaties beide effectief gebleken zonder duidelijk voordeel voor de een of de ander. Het ene schema is een combinatie van cisplatin en pemetrexed en het andere schema is een combinatie van carboplatin-paclitaxel-bevacizumab. Recent onderzoek met kanker cellen in laboratoria en een analyse van behandelde patiënten met verschillende chemotherapie combinaties laat zien dat bij patiënten met een KRAS mutatie de werking van carboplatin-paclitaxel-bevacizumab mogelijk beter is dan die van cisplatin-pemetrexed.

2.1.2 Niet verplichte extra afname bloed

Biomarkeronderzoek is onderzoek naar genen. Genen zijn een onderdeel van ons DNA. DNA ligt in onze cellen en is de drager van erfelijke informatie. Uit cellen van bloed of weefsel kan DNA gehaald worden en onderzocht worden op afwijkingen in de genen. Genen kunnen namelijk een rol spelen bij het ontstaan van kanker en bij de keuze welke behandeling iemand dan moet hebben.

In het extra biomarker onderzoek bij deze studie worden op 4 momenten (voor start, bij week 3 en week 12 en bij verergering van uw ziekte) 2 buisjes van 6 ml extra bloed afgenomen bij een normale bloedafname.

Als er nog tumorweefsel van een eerdere ingreep aanwezig is, willen we dat ook graag nader onder de microscoop onderzoeken.

U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u wel of niet met dit extra onderzoek wilt meedoen. Als u niet mee wilt doen heeft dan geen invloed op uw deelname aan het hoofonderzoek. U kunt hieraan dan wel deelnemen. De uitslagen van dit bloed- en weefselonderzoek zijn niet van belang voor uw behandeling en worden u en de onderzoeksarts niet meegedeeld.

2.2 Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Om de beide behandelingen te kunnen vergelijken, verdelen wij de proefpersonen die aan dit onderzoek deelnemen in twee groepen. De ene groep krijgt de behandeling met cisplatin-pemetrexed. De andere groep krijgt de behandeling met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab. Zo kunnen wij nagaan in welke groep de resultaten de beste zijn. U kunt niet kiezen in welke groep u komt. Het maken van twee vergelijkbare groepen gebeurt door loting. Noch u, noch uw behandelend arts kan invloed uitoefenen op de uitslag van die loting.

Het is belangrijk dat u weet, dat er geloot wordt nadat u toestemming hebt gegeven voor deelname aan het onderzoek.

Met beide combinaties is veel ervaring in het ziekenhuis waar u wordt behandeld. De kuren worden een keer per drie weken per infuus gegeven in het ziekenhuis. Afhankelijk van de kuur zal dit op de dagbehandeling of op de verpleegafdeling worden gegeven. Na elke kuur komt u op de polikliniek bij uw longarts voor controle. Na twee kuren wordt de effectiviteit van de behandeling gecontroleerd met een CT scan. Als de tumor stabiel blijft of kleiner wordt betekent dit dat de chemotherapie werkt. In dit geval zullen in totaal vier tot zes kuren worden gegeven. Het aantal wordt door uw longarts samen met u bepaald. Als na vier tot zes kuren de tumor stabiel blijft of

kleiner wordt zal in het schema met cisplatin-pemetrexed de behandeling worden voortgezet met een keer per drie weken pemetrexed (zonder cisplatin) en in het schema met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab met een keer per drie weken bevacizumab (zonder carboplatin en paclitaxel).

De behandeling heeft als doel de tumor zo lang mogelijk onder controle te houden. Elke twee kuren (om de zes weken) wordt een CT scan gemaakt om de werking van de chemotherapie te beoordelen.

Voorafgaand aan de start van de behandeling en tijdens de behandeling worden meerdere onderzoeken uitgevoerd. De meeste hiervan zijn onderdeel van de standaard behandeling die ook buiten studieverband verricht zouden worden en een aantal wordt specifiek voor deze studie uitgevoerd.

Als onderdeel van de reguliere behandeling zal voorafgaand aan de chemotherapie bloedonderzoek worden verricht en een CT scan worden gemaakt. Bij elke kuur wordt bloed afgenomen en na elke tweede kuur wordt een CT scan gemaakt. Deze onderzoeken worden verricht om te beoordelen of de chemotherapie veilig kan worden gegeven, om bijwerkingen op te sporen en om de effectiviteit van de behandeling te kunnen meten.

3. Wat wordt er van u verwacht?

Als u deelneemt aan dit onderzoek hoeft u niets anders te doen dan bij de standaard behandeling buiten studieverband. U krijgt binnen studieverband een van de twee geregistreerde standaard behandelingen. Extra in het kader van dit wetenschappelijk onderzoek is dat wij tijdens de reguliere bloedafnames twee buisjes bloed extra zullen afnemen voor wetenschappelijk onderzoek als u daar toestemming voor heeft gegeven (zie punt 2.1.2)

Het is wel belangrijk dat u contact opneemt met uw behandelend arts of verpleegkundig specialist:

- voordat u andere medicijnen gaat gebruiken. Ook als dat homeopathische middelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of geneesmiddelen van de drogist zijn
- als u in een ander ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld
- als u plotseling gezondheidsklachten krijgt
- als u niet meer mee wilt doen met het onderzoek

4. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Omdat de twee chemotherapie schema's onderdeel zijn van de standaard behandeling voor stadium IV niet-kleincellig longkanker is er ruime ervaring met de bijwerkingen hiervan. Hieronder kunt u een lijst vinden met de meest voorkomende bijwerkingen. Belangrijk is te weten dat u naast de chemotherapie aanvullende medicijnen per infuus en in tabletvorm krijgt om bijwerkingen zo veel mogelijk tegen te gaan. Ondanks deze medicijnen kunnen wij de bijwerkingen niet altijd volledig wegnemen.

De meest voorkomende (maar niet complete lijst van) bijwerkingen van de combinatie **cisplatin-pemetrexed** zijn:

beenmergonderdrukking: bloedarmoede, laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes; misselijkheid en braken; slijmvliesontsteking in de mond en keel en soms van de ogen; vermoeidheid; afvallen; obstipatie; diarree; buikpijn; huiduitslag; droge ogen; nierschade, zenuwschade (doof gevoel, tintelingen); smaakverandering; gehoorschade (oorsuizen en hoge

tonendoofheid); allergische reactie; verlaagde concentraties van magnesium, kalium en calcium in het bloed.

De meest voorkomende (maar niet complete lijst van) bijwerkingen van de combinatie **carboplatin-paclitaxel-bevacizumab** zijn:

beenmergonderdrukking; bloedarmoede, laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes; misselijkheid en braken; slijmvliesontsteking; vermoeidheid; afvallen; obstipatie; diarree; buikpijn; hoge bloeddruk; nierschade, zenuwschade (doof gevoel, tintelingen); smaakverandering; gehoorschade (oorsuizen en hoge tonendoofheid); allergische reactie; haaruitval.

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

De beide behandelingen zijn even effectief bij patiënten met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom. Mogelijk is de combinatie met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab effectiever dan de combinatie cisplatin-pemetrexed bij het subtype KRAS mutatie. Dit is echter niet zeker en wordt daarom uitgezocht in dit onderzoek. U mag daarom geen voordeel verwachten van deelname aan deze studie ten opzichte van de standaard behandeling buiten studieverband.

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

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U zult dan buiten studieverband worden behandeld met een van de twee chemotherapie combinaties. Dit gaat in overleg met uw behandelend longarts.

7. Einde van het onderzoek

De behandeling, in het kader van dit wetenschappelijk onderzoek, zal worden voortgezet zolang deze werkzaam is. De behandeling zal worden gestopt:

- bij ernstige bijwerkingen.
- als uw behandelend arts vindt dat deze behandeling niet meer zinvol is (over het algemeen bij groei van tumor op de CT scan).
- als er nieuwe ontwikkelingen zijn die aantonen dat deze behandeling niet de beste is.
- wanneer u zelf wilt stoppen.

Wanneer, om wat voor reden dan ook, de behandeling wordt gestaakt, zal in overleg met uw specialist gekeken worden welke vervolgbehandeling voor uw situatie de beste is. Er zijn geen risico's als u zelf voortijdig uw deelname aan het onderzoek beëindigt. Er zijn dus geen nadere controles of onderzoeken nodig.

8. Wat gebeurt er met uw gegevens?

8.1. Gebruik en bewaren van uw onderzoeksgegevens

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Uw naam wordt weggelaten. Al uw gegevens zijn dus vertrouwelijk. Alleen uw behandelend arts weet welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, nooit met uw naam.

De sleutel tot deze code blijft in uw eigen ziekenhuis. Daardoor kan alleen uw behandelend arts de onderzoeksgegevens koppelen aan uw persoon. Die zal dat alleen doen wanneer dat nodig is

(bijvoorbeeld omdat er tijdens het onderzoek iets onverwachts gebeurt).

Ook in rapporten over dit onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Verder worden uw gegevens alleen gebruikt voor dit onderzoek en voor aanvullend onderzoek, als u daar toestemming voor geeft. Mocht u tijdens uw deelname besluiten om te stoppen met het onderzoek, dan worden de gegevens die verzameld zijn voordat u uw deelname aan het onderzoek beëindigt, wel voor het onderzoek gebruikt.

Sommige mensen mogen uw gegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar wordt uitgevoerd (zie ook de brochure van VWS). Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de toetsingscommissie, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, een controleur die voor de opdrachtgever/uitvoerder van het onderzoek is ingehuurd en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw gegevens, zoals hiervoor is beschreven.

Uw behandelend arts/onderzoeker bewaart uw gegevens tenminste 15 jaar. U hebt het recht om via uw behandelend arts uw patiëntendossier in te zien. U kunt hem vragen gegevens te verbeteren, mochten deze niet kloppen.

De resultaten van het onderzoek zullen in wetenschappelijke tijdschriften en dergelijke worden gepubliceerd, maar uw persoonsgegevens zullen in deze publicaties niet herkenbaar zijn. U zult dus nooit als persoon herkend worden.

8.2. Gebruik en bewaren van uw lichaamsmateriaal

Als u hiervoor toestemming heeft gegeven wordt tijdens dit onderzoek bij u lichaamsmateriaal (bloed) afgenomen. Dit lichaamsmateriaal kan misschien gebruikt worden in een vervolgonderzoek naar het ontstaan, het verloop en de behandeling van uw ziekte, of in een ander onderzoek op gebied van gezondheidsproblematiek. Daarom vragen wij u, of u uw bloed dat over is na dit onderzoek, of extra is afgenomen, bewaard mag worden voor nader wetenschappelijk onderzoek naar kanker en naar andere ziekten. U beslist zelf of u dit lichaamsmateriaal wilt afstaan.

Als u geen toestemming geeft of als u uw toestemming intrekt, wordt het lichaamsmateriaal vernietigd. Als er al metingen in dat materiaal zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

9. Verzekering voor proefpersonen die meedoen met het onderzoek

Als u deelneemt aan het onderzoek, loopt u geen extra risico's voor uw gezondheid. De Stichting NVALT hoeft daarom van de toetsende commissie geen extra verzekering af te sluiten.

10. Informeren van uw huisarts en/of behandelend specialist

Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is van belang voor de veiligheid van uw gezondheid. Ook hiervoor vragen wij u toestemming te geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

11. Extra kosten of vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen

Aan de medicatie en overige handelingen in het kader van dit onderzoek (zoals uitvoering van extra testen) zijn voor u geen extra kosten verbonden. Voor uw deelname aan deze studie ontvangt u geen vergoeding. Reiskosten worden niet vergoed.

12. Heeft u vragen?

Nadat u deze informatie heeft gelezen, krijgt u de gelegenheid om uw eventuele vragen aan uw behandelend arts of aan een speciaal voor dit onderzoek aangestelde onafhankelijke arts te stellen.

Een onafhankelijk arts is niet bij het onderzoek betrokken, maar is wel een deskundige op het gebied van dit onderzoek. U vindt de contactgegevens van de betrokken personen voor uw ziekenhuis in bijlage 1.

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 toestemmings-verklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek.

Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

- Bijlage 1: Contactgegevens deelnemend centrum
- Bijlage 2: Brochure Medisch Wetenschappelijk onderzoek
- Bijlage 3: Toestemmingsformulier

Bijlage 1. Contactgegevens

Mochten na het lezen van de informatie, voor of tijdens het onderzoek

- door u nog nadere informatie gewenst zijn
 - nog vragen bij u opkomen
 - tijdens het onderzoek problemen ontstaan
- dan kunt u tijdens kantooruren altijd contact opnemen met

Studiecoördinator: Marianne Deelen

Telefonisch bereikbaar op telefoonnummer: 088-2509810

Verpleegkundig specialist: Marjon Geerts

Telefonisch bereikbaar op telefoonnummer: 088-2505414

Buiten kantooruren kunt u in spoedgevallen contact opnemen met de dienstdoende arts van het Diakonessenhuis via het algemene telefoonnummer van het ziekenhuis: 088-2505000

Wilt u een keer een onafhankelijke arts spreken, die niet bij het onderzoek betrokken is, maar wel deskundig is op het gebied van het onderzoek, dan kunt u contact op nemen met

Prof. Dr. G. Wesseling, longarts UMC Maastricht, telefonisch bereikbaar op telefoonnummer: 043 – 387 5044 alleen tijdens kantooruren.

Klachtenfunctionaris en klachtencommissie

Als u klachten hebt over het onderzoek kunt u die bespreken met de 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 van het Diakonessenhuis bereiken via: tel. 088 – 250 61 43, e-mail:

klachtencommissie@diakhuis.nl

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden kunt u contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Diakonessenhuis Utrecht. Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling: Erika Zwanenburg.

Voor meer informatie over uw rechten: ezwanenburg@diakhuis.nl/ tel 088- 250 5124 of <https://www.diakonessenhuis.nl/Pub/home/Privacyverklaring.html?highlight=Privacyverklaring>

Bijlage 2: Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek

In deze brochure van het ministerie van VWS leest u algemene informatie over meedoen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek.

U kunt deze brochure vinden via <http://www.ccmo.nl/nl/medisch-wetenschappelijk-onderzoek>

Of een papieren versie vragen bij het voorlichtingscentrum in uw ziekenhuis of aan uw behandelend arts.

Bijlage 3: Toestemmingsverklaring

Titel: Chemotherapie bij proefpersonen met KRAS gemuteerd niet-kleincellig longkanker: een fase III studie waarin cisplatin-pemetrexed wordt vergeleken met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab: NVALT 22.

- Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de informant die dit formulier hieronder mede ondertekent.
- Ik heb de schriftelijke informatie die mij is uitgereikt, goed kunnen bestuderen en begrepen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken. Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek.
- Ik doe dat vrijwillig en ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om niet meer mee te doen. Ik hoef daarvoor geen reden te geven.
- Ik geef toestemming tot inzage in mijn medisch dossier door bevoegden, zoals omschreven in de proefpersoneninformatie. Ik heb het recht mijn gegevens zelf in te zien via mijn onderzoeksarts.
- Ik geef toestemming voor het verwerken van gecodeerde gegevens voor de doelen van bovengenoemd onderzoek zoals beschreven in de schriftelijke informatie.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts/de specialist(en) die mij behandelen te informeren dat ik deelneem aan bovengenoemd onderzoek.

Extra onderzoek

- Ik geef **wel/geen*** toestemming om op 4 tijdstippen 12 ml extra bloed af te nemen voor biomarkeronderzoek .
- Ik geef **wel/geen*** toestemming om eerder afgenomen tumorweefsel te gebruiken voor toekomstig onderzoek
- Ik geef **wel/geen*** toestemming om mijn lichaamsmateriaal na afloop van dit onderzoek nog 15 jaar te bewaren voor toekomstig onderzoek.

Achternaam en voorletters :

Geboortedatum :

Handtekening :

Dagtekening :

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 :

Functie :

Handtekening :

Dagtekening :