



# Patiënteninformatie

***Fase II onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide maagkanker of een adenocarcinoom van de overgang van slokdarm en maag, met docetaxel, oxaliplatin, en capecitabine in combinatie met bevacizumab en, in geval van HER2 positiviteit, tevens met trastuzumab (B-DOCT studie)***

*Verkorte titel: Onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een nieuwe combinatiebehandeling voor gevorderde of uitgezaaide maagkanker*

Geachte mevrouw, mijnheer,

U bent gevraagd om mee te doen met een wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van maagkanker met diverse geneesmiddelen. Om te beoordelen of u mee wilt doen, is goede voorlichting van onze kant nodig, en een zorgvuldige afweging van uw kant. Vandaar dat u deze schriftelijke informatie ontvangt, als aanvulling op de mondelinge uitleg die u reeds van uw behandelend arts heeft ontvangen. U kunt deze rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die aan het eind van deze informatiebrief worden genoemd. Als u besloten hebt om mee te doen, wordt u gevraagd om de toestemmingsverklaring, die u verderop in deze brief vindt, te ondertekenen.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI-AVL). Het onderzoek is goedgekeurd door de erkende medisch-ethische toetsingscommissie van dit ziekenhuis. De voor dit onderzoek geldende nationale en internationale richtlijnen worden nauwkeurig in acht genomen.

## **Waarom wordt dit onderzoek gedaan?**

Wij zijn op zoek naar betere behandelmogelijkheden voor kanker van de maag of de overgang van slokdarm en maag, die niet geopereerd kan worden. Op dit moment wordt deze lokaal gevorderde of uitgezaaide maagkanker behandeld met celdodende middelen (chemotherapie), zoals docetaxel, oxaliplatin en capecitabine. In de afgelopen jaren zijn ook geneesmiddelen beschikbaar gekomen die op een andere manier de tumorgroei tegengaan. Een daarvan is bevacizumab, een middel dat de vorming van bloedvaten remt, waardoor de bloedvoorziening van de tumor minder wordt. Dit kan dan weer leiden tot remming van de tumorgroei. In het huidige onderzoek willen wij de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van de 4 genoemde middelen onderzoeken.

Bij sommige vormen van kanker komt een afwijkend eiwit, dat HER2 wordt genoemd, in een grote hoeveelheid voor. HER2 zorgt mede voor groei van de tumor. Tegen dit eiwit is een geneesmiddel gemaakt (het zogenoemde antilichaam trastuzumab) dat het effect van dit eiwit blokkeert, met groeiremming van de tumor als gevolg. Bij patiënten met een HER2 positieve tumor willen wij in dit onderzoek trastuzumab toevoegen aan de 4 eerder genoemde middelen.

Wij hopen dat de te onderzoeken combinaties de tumorgroei beter remmen dan chemotherapie alleen en dat de combinaties voldoende verdraagbaar en veilig zijn.

Het betreft een fase II onderzoek. Dit betekent dat wij bij een beperkte groep patiënten onderzoeken in hoeverre deze behandeling het gewenste effect heeft tegen de vorm van kanker zoals u die heeft. Of zo'n effect optreedt, is niet van tevoren te zeggen. Het is dus niet zeker of de behandeling bij u een beter resultaat zal hebben dan de behandeling zonder bevacizumab.

Alle 5 in dit onderzoek gebruikte geneesmiddelen zijn in Nederland geregistreerd voor de behandeling van bepaalde vormen van kanker. Dat betekent dat de overheid de middelen gunstig beoordeeld heeft op werkzaamheid en veiligheid. Alleen capecitabine, docetaxel en trastuzumab zijn geregistreerd voor de behandeling van maagkanker. Meer informatie hierover vindt u in de patiëntinformatie over deze middelen.

Aan dit onderzoek doen ongeveer 80 patiënten mee. Daarvan zullen 60 patiënten de combinatie van 4 medicijnen (docetaxel, oxaliplatin, capecitabine en bevacizumab) krijgen. De andere 20 patiënten die een HER2 positieve tumor hebben zullen naast deze 4 medicijnen ook trastuzumab krijgen. Als de ziekte verergert tijdens de behandeling wordt deze gestopt. Als u ernstige bijwerkingen krijgt, worden een of meerdere middelen in dosering verlaagd, tijdelijk of definitief gestopt.

### **Zijn er andere behandelingen mogelijk?**

U hoeft niet aan het onderzoek mee te doen om behandeld te worden. Als u niet meedoet, kunt u de gebruikelijke behandeling met chemotherapie krijgen indien u hiervoor kiest. Uw behandelend arts zal dit nader met u bespreken.

### **Wat houdt het onderzoek in?**

#### Welke geneesmiddelen worden gebruikt?

De behandeling wordt gegeven in kuren van 3 weken (dag 1 t/m 21).

*Alle deelnemende patiënten* krijgen de volgende 4 geneesmiddelen:

1. Docetaxel infuus op dag 1 van elke kuur.
2. Oxaliplatin infuus op dag 1.
3. Bevacizumab infuus op dag 1.
4. Capecitabine tabletten 2 keer per dag op dag 1 t/m 14. Hoe u capecitabine moet innemen, staat verderop in deze informatie beschreven.

*Alleen patiënten met een HER2 positieve maagtumor* krijgen ook nog:

5. Trastuzumab infuus op dag 1.

U gebruikt dus gedurende de laatste week van elke kuur geen geneesmiddelen.

U krijgt een geneesmiddel mee tegen misselijkheid en overgeven ten gevolge van de chemotherapie. Vanaf één dag voor aanvang van elke kuur krijgt u gedurende 3 dagen het middel dexamethason om allergische reacties op het middel docetaxel tegen te gaan.

De infusen worden op de dagbehandeling gegeven.

#### Hoe is het onderzoek opgebouwd?

Het onderzoek begint met het tekenen van de toestemmingsverklaring en bestaat uit de volgende delen:

1. De *screening*, waarin gekeken wordt of u aan alle voorwaarden voor deelname voldoet. Als dat zo is, kunt u ook daadwerkelijk meedoen.
2. Op bestaand (al eerder verkregen) tumormateriaal zal de HER2 bepaling worden verricht in het pathologisch laboratorium van de Isala Klinieken in Zwolle. Indien er geen of onvoldoende weefsel voorradig is, zal alsnog weefsel verkregen worden, bijvoorbeeld met behulp van een punctie of kijkonderzoek. De uitslag van de bepaling (HER2 positief of negatief) moet bekend zijn, voordat u met de onderzoeksbehandeling kunt beginnen.
3. De *behandelperiode*, waarin u de bovengenoemde kuren krijgt. Deze periode duurt 18 weken (6 kuren).

Indien de behandeling goed verloopt kunt u na deze 18 weken doorgaan met capecitabine, bevacizumab en, indien van toepassing, trastuzumab. Uw arts zal dit t.z.t. met u bespreken.

4. U blijft daarna onder controle in de *vervolgperiode*.

### Welke onderzoeken en testen staan gepland?

Tijdens de behandelperiode komt u in ieder geval op dag 1 van elke kuur naar het ziekenhuis voor de infusen. Tijdens de vervolgperiode komt u regelmatig voor controle. Hoe vaak dat zal zijn, bespreekt uw arts t.z.t. met u.

Bij de screening en tijdens de behandelperiode staan de volgende onderzoeken en testen gepland:

- Bespreking van uw medicijngebruik en eventuele klachten bij elk bezoek.
- Lichamelijk onderzoek elke 6 weken.
- Bloedonderzoek ter controle van uw algehele gezondheidstoestand en eventuele effecten van de onderzoeksbehandeling. Hiervoor wordt ongeveer 15 ml bloed per keer afgenomen bij de screening en tijdens elke kuur.
- CT of MRI scan om de uitgebreidheid en grootte van de tumor en eventuele uitzaaiingen te beoordelen, elke 6 weken.

### **Wat wordt er verder van u verwacht?**

- Neem capecitabine volgens voorschrift in. Het zijn tabletten die tweemaal daags met een tussenpoos van ongeveer 12 uur, worden ingenomen. De capecitabine moet binnen een half uur na de maaltijd of een snack worden ingenomen. Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten u moet nemen. U krijgt tijdig voor de eerste kuur een recept mee, uw eigen apotheek heeft vaak een dag nodig om dit geneesmiddel te bestellen.

- Neem geen medicijnen zonder dat u eerst met uw behandelend arts heeft besproken of dat mag. Dit geldt ook voor medicijnen die u bij de drogist kunt krijgen. Sommige medicijnen zoals sommige pijnstillers of bloedverdunners, kunnen namelijk in combinatie met de onderzoeksmedicatie aanleiding geven tot bijwerkingen en zijn daarom niet toegestaan tijdens het onderzoek.
- Vertel aan uw arts of diens medewerkers als er veranderingen optreden in uw gezondheidstoestand of als u overweegt om tussentijds met het onderzoek te stoppen.

### **Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van de behandeling?**

De chemotherapie kan bijwerkingen veroorzaken. De combinatie van deze middelen kan de bijwerkingen mogelijk iets verergeren. Niet iedereen zal overigens last krijgen van bijwerkingen. Alleen in extreme omstandigheden kunnen sommige bijwerkingen levensbedreigend worden of tot de dood leiden. Mogelijke bijwerkingen van de behandeling kunnen bestaan uit verminderde eetlust, smaakverandering, misselijkheid, braken (hiervoor kunnen medicijnen gegeven worden), diarree, moeheid, haaruitval, bloedarmoede, verhoogde vatbaarheid voor infecties, verhoogde kans op bloedingen of blauwe plekken, gewrichts- en spierpijnen, pijnlijke, brokkelige nagels, beschadiging van kleine zenuwen van vingers en voeten (u merkt dit door prikkelingen in de handen en voeten of door een doof gevoel), roodheid en/of vervelling van de handpalmen en/of voetzolen en een allergische reactie op één van de middelen. Tevens is er kans op bloeddrukverhoging.

Vanwege de verhoogde kans op infecties ten gevolge van de chemotherapie, is het belangrijk dat u direct contact opneemt met uw behandelend arts of (buiten werkuren) met de dienstdoende arts, wanneer u koorts hebt van meer dan 38,5 °C. Dit geldt ook bij waterige diarree of braken gedurende 24 uur tijdens de behandelperiode.

Docetaxel kan aanleiding geven tot een overgevoelighedsreactie. Dat uit zich met een rode, jeukende huiduitslag, soms met galbulten. Ook kan de bloeddruk dalen en kunt u last krijgen van benauwdheid. Ter voorkoming van een overgevoelighedsreactie krijgt u rond de dag van de docetaxel standaard dexamethason gedurende 3 dagen. Deze behandeling wordt ook veelvuldig buiten onderzoeksverband gegeven.

Indien u ook trastuzumab krijgt is er kans op een griepig gevoel en een verminderde hartfunctie, dit laatste wordt uiteraard gecontroleerd door uw behandelend arts.

Er kunnen zich overigens altijd nieuwe, nu nog niet bekende bijwerkingen voordoen.

### **Wat zijn de mogelijke nadelen van deelname?**

Alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen, zo ook de middelen die in dit onderzoek gebruikt worden.

Als u tijdens het onderzoek klachten krijgt, is het verstandig dat u contact opneemt met uw arts of diens medewerkers, ook als u denkt dat de klachten niets te maken hebben met de behandeling. Het telefoonnummer vindt u aan het einde van deze informatiebrief.

### **Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie**

Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek. Het is namelijk niet bekend wat de gevolgen van deelname aan het onderzoek zijn voor het (ongeboren) kind. Vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd moeten goede anticonceptiemaatregelen nemen om te voorkomen dat zij of hun partner tijdens het onderzoek zwanger worden. Uw arts zal dit bespreken.

### **Wat zijn de mogelijke voordelen van deelname?**

Uw deelname kan bijdragen tot meer kennis over de behandeling van maagkanker, waar toekomstige patiënten voordeel van kunnen hebben. Het is mogelijk dat de voortgang van de ziekte geremd wordt door het gebruik van de onderzoeksmedicatie. Dit is echter niet zeker.

### **Wat gebeurt er als u niet wilt deelnemen of tussentijds wilt stoppen?**

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. U bent dus geheel vrij om te besluiten al of niet aan dit onderzoek mee te doen. Als u meedoet, kunt u op elk moment uw mening herzien en alsnog stoppen. Welke keuze u ook maakt, dit zal geen enkele invloed hebben op de kwaliteit van de verdere zorg. Uw behandelend arts zal dan samen met u bespreken wat de beste behandeling is. De behandelend arts kan deelname aan het onderzoek beëindigen bij verergering van de ziekte, als er onverantwoorde bijwerkingen optreden en bij eventuele schadelijke gevolgen.

Mocht er nieuwe informatie bekend worden, die mogelijk van invloed kan zijn op uw bereidheid om met het onderzoek door te gaan, dan wordt u daarover ingelicht.

### **Is er een vergoeding?**

U ontvangt geen vergoeding voor uw deelname. Er zijn evenveel controlebezoeken als tijdens de behandeling buiten onderzoeksverband. U hoeft dus geen extra reiskosten te maken.

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

Voor dit wetenschappelijk onderzoek is een verplichte proefpersonenverzekering afgesloten. Informatie hierover is te lezen in bijlage 1.

### **Hoe zit het met de vertrouwelijkheid?**

Vanzelfsprekend zullen al uw gegevens vertrouwelijk worden behandeld. Behalve uw arts en diens vaste medewerkers zullen alleen daartoe bevoegde vertegenwoordigers van overheidsinstanties, van de opdrachtgever voor het onderzoek en van de medisch-ethische toetsingscommissie uw medische gegevens kunnen inzien. Hierbij zal strikte vertrouwelijkheid in acht worden genomen. Door toe te stemmen in deelname aan dit onderzoek, geeft u ook uw toestemming voor het inzien in uw persoonlijke medische gegevens. Mocht u hier bezwaar tegen hebben of hier meer over willen weten, bespreekt u dit dan met uw behandelend arts. Er zullen geen andere gegevens verzameld worden dan in het kader van dit onderzoek nodig is. De gegevens worden voorzien van een code, niet van uw naam. De code is alleen door uw behandelend arts en diens directe medewerkers tot uw persoon te herleiden. Er zal voor gezorgd worden dat uw gegevens strikt vertrouwelijk worden behandeld. Mochten gegevens uit dit onderzoek gepubliceerd worden, dan zullen deze gegevens op geen enkele wijze tot uw persoon herleidbaar zijn.

Uw huisarts zal op de hoogte gesteld worden van uw deelname aan het onderzoek.

**Waar kunt u terecht met vragen?**

Hebt u vragen over het onderzoek, dan kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke onderzoeker in het NKI-AVL, dr. A. Cats, MDL-arts, telefoon 020-5122566.

Buiten kantooruren kunt u voor spoedgevallen bellen met het algemene nummer van het ziekenhuis 020-5129111.

Wanneer u de behoefte heeft om over het onderzoek te praten met een arts die niet bij het onderzoek betrokken is, maar die er wel van op de hoogte is, dan kunt u contact opnemen met dr. S.C. Linn, internist-oncoloog in het NKI-AVL, telefoon 020-5122951.

U krijgt een exemplaar mee van deze informatiebrief en, als u deelneemt, een exemplaar van de getekende toestemmingsverklaring.

**Bijlagen:**

1. Informatie over de verzekering
2. Toestemmingsverklaring hoofdonderzoek
3. Informatie en toestemmingsverklaring extra bloed- en weefselonderzoek
4. Toestemmingsverklaring extra bloed- en weefselonderzoek