

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Natural killer cellen tegen acute myeloïde leukemie

Toediening van ex-vivo gegenereerde allogene natural killer cellen in combinatie met subcutane IL-2 aan patiënten met acute myeloïde leukemie: een fase I/IIa studie.

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

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

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie. Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' te vinden via de website <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brochures/2014/09/01/medisch-wetenschappelijk-onderzoek-algemene-informatie-voor-de-proefpersoon>.

Dit onderzoek wordt gedaan door het Radboudumc. Er zullen 23 patiënten meedoen. De landelijke toetsingscommissie CCMO heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

1. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het toedienen van natural killer cellen in combinatie met voorbereidende chemotherapie en het medicijn Interleukine-2 (IL-2) is voor de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML). Natural killer cellen kunnen nog niet worden voorgeschreven door artsen (buiten onderzoek). IL-2 activeert de natural killer cellen en wordt al gebruikt voor de behandeling van andere soorten kanker. De voorbereidende chemotherapie dient om de natural killer cellen te beschermen tegen afstoting door het eigen lichaam.

2. Achtergrond van het onderzoek

Leukemie, ook wel 'bloedkanker' genoemd, houdt in dat er grote hoeveelheden abnormale witte bloedcellen worden geproduceerd. Normale witte bloedcellen, die in het beenmerg worden gevormd en vervolgens worden afgegeven aan het bloed, spelen een belangrijke rol bij de bescherming van het lichaam tegen infecties (zogenaamde immuniteit of afweer). Bij leukemie leidt de productie van abnormale witte bloedcellen ertoe dat er onvoldoende normale rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes worden gevormd. De abnormale cellen dringen binnen in het bloed, het beenmerg en andere weefsels.

Bij AML is er sprake van een abnormale productie van een bepaald type onrijpe witte bloedcellen, blasten genaamd. U bent onlangs behandeld met geneesmiddelen die de abnormale cellen moeten vernietigen. Momenteel hebben we verschillende behandelmethoden. Ondanks deze soms intensieve behandelingen krijgen we de ziekte niet altijd helemaal weg of komt de ziekte alsnog weer terug. Bovendien zijn patiënten soms te ziek om voor alle behandelmethoden in aanmerking te komen. Daarom doen we onderzoek naar nieuwe behandelingen.

Een nieuwe behandelmethode is het toedienen van natural killer cellen van een donor. Natural killer cellen zijn een type witte bloedcellen die ons beschermen tegen infecties, maar die ons ook kunnen beschermen tegen kanker zoals leukemie. Omdat de natural killer cellen van een patiënt niet in goede conditie zijn, gebruiken we natural killer cellen van een donor. Deze natural killer cellen kweken we in het laboratorium vanuit stamcellen. Deze stamcellen zijn afkomstig uit het bloed van een navelstreng. Na de geboorte van een baby kan bloed uit de navelstreng gehaald worden, wat anders weggegooid zou worden. Ouders van pasgeboren baby's kunnen toestemming geven dit bloed op te slaan in een speciale navelstrengbloedbank zodat dit in de toekomst gebruikt kan worden voor onderzoek zoals dit. Voordat natural killer cellen van een donor aan een patiënt worden gegeven moet de patiënt eerst chemotherapie krijgen. Chemotherapie onderdrukt tijdelijk de afweer van de patiënt. Hierdoor kunnen de afweercellen van de patiënt niet de natural killer cellen van de donor direct na toediening vernietigen. Na ongeveer 2 weken zullen de natural killer cellen van de donor langzaam verdwijnen uit het lichaam. Op dit moment is het effect van de chemotherapie uitgewerkt en keren de afweercellen van de patiënt weer terug. In een eerdere studie hebben we onderzocht dat het toedienen van deze natural killer cellen na voorbereidende chemotherapie veilig is. Tegelijkertijd zagen we ook dat de natural killer cellen korter dan 2 weken overleven in de patiënt en waarschijnlijk extra gestimuleerd moeten worden door groeifactoren zoals IL-2.

Het hoofddoel van deze studie is het onderzoeken of het veilig en werkzaam is om de toediening van natural killer cellen te combineren met het medicijn IL-2 na voorbereidende chemotherapie. Dit medicijn IL-2 activeert de natural killer cellen en zorgt dat ze langer aanwezig blijven in het lichaam.

3. Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet, duurt dat totaal ongeveer 6 maanden voor u. Onderstaande behandeling vindt alleen plaats als u meedoet aan het onderzoek en is geen onderdeel van de reguliere zorg.

Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. De onderzoeker vraagt naar uw medische voorgeschiedenis en of u momenteel klachten heeft, doet lichamelijk onderzoek en verricht bloedonderzoek. Soms vinden we bij het onderzoek naar de geschiktheid om mee te doen aan de studie iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd.

Behandeling

Alle patiënten in deze studie krijgen eenmalig een toediening van natural killer cellen. Ter voorbereiding op de natural killer cellen krijgen alle patiënten een week voor de toediening gedurende 4 dagen chemotherapie. Vanaf het moment dat u chemotherapie krijgt wordt u opgenomen in het ziekenhuis. Op dat moment zal u ook een infuus krijgen. Via dit infuus kan medicatie toegediend worden, waaronder de chemotherapie en de natural killer cellen, zodat u niet elke keer opnieuw geprikt hoeft te worden.

Na toediening van de natural killer cellen kan u het medicijn IL-2 krijgen. Niet iedere patiënt in deze studie krijgt IL-2 of IL-2 in dezelfde dosering. De eerste drie patiënten in deze studie krijgen alleen natural killer cellen. Indien dit veilig is krijgen de volgende drie patiënten na toediening van de natural killer cellen IL-2 in een lage dosering. Indien dit ook veilig is krijgen de volgende zes patiënten IL-2 in een hogere dosering. Hierna wordt bepaald met welke dosering IL-2 de studie voortgezet wordt: de lage dosering of de hogere dosering. Dit is afhankelijk van de bijwerkingen die patiënten hebben ervaren en het effect dat we zien. Vervolgens krijgen maximaal 11 extra patiënten natural killer cellen gevolgd door de vastgestelde dosering IL-2. Dit ziet er als volgt uit:

- Groep 1: 3 patiënten krijgen chemotherapie en natural killer cellen
- Groep 2: 3 patiënten krijgen chemotherapie en natural killer cellen en lage dosering IL-2
- Groep 3: 6 patiënten krijgen chemotherapie en natural killer cellen en hogere dosering IL-2
- Groep 4: 11 patiënten krijgen chemotherapie en natural killer cellen en een nog vast te stellen dosering IL-2

In welke groep u terecht komt is afhankelijk van de fase waarin de studie op het moment dat u geschikt bent om aan de studie deel te nemen zich bevindt. Vanwege veiligheid kan u niet in een andere groep geplaatst worden.

IL-2 wordt toegediend middels een injectie in de huid. In totaal krijgt u zes keer een injectie met IL-2. Toediening van IL-2 start op dezelfde dag als de toediening van de natural killer

cellen, en vervolgens om de dag, tot 10 dagen later. U verblijft tot en met de laatste toediening van het medicijn IL-2 in het ziekenhuis, dus in totaal minimaal 3 weken. Omdat deze natural killer cellen nooit eerder toegediend zijn in combinatie met IL-2 starten we met een lage dosering IL-2. IL-2 is een geregistreerd medicijn, waarbij het in een veel hogere dosering wordt toegediend. Hiervan weten we dat de bijwerkingen die optreden afhankelijk zijn van de dosis die de patiënt krijgt en dat de bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na staken van de behandeling verbeteren. Over deze bijwerkingen is meer te lezen onder het kopje '5. Mogelijke bijwerkingen'. Indien u toch erg ziek wordt van het medicijn kunnen we u een medicijn geven wat het effect van IL-2 teniet doet en we kunnen u medicatie geven die de bijwerkingen doen verminderen.

De toediening van de natural killer cellen en de IL-2 kan griepachtige klachten of een allergische reactie geven. Daarom geven we iedereen voorafgaand aan de toediening van de natural killer cellen en voorafgaand aan iedere IL-2 injectie een tablet paracetamol (500mg) en via het infuus een medicijn dat een allergische reactie vermindert of tegengaat, namelijk clemastine.

Alle patiënten in de studie krijgen daarnaast medicatie om infecties te voorkomen, waarvan u enkele medicijnen een jaar moet gebruiken. De chemotherapie en IL-2 zorgen er namelijk voor dat de cellen die u moeten beschermen tegen infecties tijdelijk minder aanwezig zijn en minder goed werken. Vanaf dat u start met de chemotherapie start u daarom met 5 extra medicijnen in tabletvorm. Ciprofloxacin (2x per dag) beschermt u tegen bacteriële infecties en fluconazol (1x per dag) beschermt u tegen schimmelinfecties. Deze 2 medicijnen moet u gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen weer normaal is. Daarnaast krijgt u valaciclovir (2x per dag) wat u beschermt tegen virale infecties en co-trimoxazol (1x per dag) wat u ook beschermt tegen bacteriële infecties. Dit laatste medicijn remt de aanmaak van vitamine B11 in het lichaam, waardoor u dit medicijn zolang u het gebruikt, moet combineren met vitamine B11 suppletie, ook wel foliumzuur genoemd (1x per dag). Deze laatste 3 middelen (valaciclovir, co-trimoxazol en foliumzuur), moet u tot 12 maanden na de chemotherapie gebruiken. Per patiënt kunnen hier op basis van veiligheid variaties in aangebracht worden. Als laatste kan u een medicijn krijgen wat de aanmaak van de witte bloedcellen stimuleert, filgrastim genaamd. Dit medicijn wordt toegediend middels een injectie in de huid. Hierdoor zullen de witte bloedcellen sneller terug op het normale niveau zijn. Om dit veilig te kunnen geven zal eerst een beenmergonderzoek verricht worden. Het uitvoeren van dit extra beenmergonderzoek en het starten van dit medicijn zullen we alleen doen als het echt nodig is. Ondanks al deze voorzorgsmaatregelen is het nog steeds mogelijk dat u een infectie krijgt. Op dat moment zullen we proberen te achterhalen wat de veroorzaker is van de infectie en de behandeling hierop aanpassen.

Voor een schematisch overzicht van het studieprotocol verwijst ik u naar Bijlage C. Tijdens de opname zal er minimaal 7 keer bloed geprikt worden, waarbij er per keer meerdere buisjes bloed afgenomen worden. Dit is onder andere om te onderzoeken hoelang de natural killer cellen in het lichaam aanwezig zijn en om de spiegel van de IL-2 te meten.

Bezoeken en metingen

Voor het onderzoek is het nodig dat u na de opname van minimaal 3 weken nog minimaal 4 keer naar het ziekenhuis komt. De laatste keer is 6 maanden na de toediening van de natural killer cellen. Deze afspraken duren een half uur tot een uur.

Er zal dan het volgende gebeuren:

- We vragen of u klachten heeft
- We doen een lichamelijk onderzoek
- We nemen bloed af, onder andere om te kijken hoelang de natural killer cellen in het lichaam aanwezig zijn en om de spiegel van de IL-2 te meten. Hiervoor zal u per bezoek eenmaal geprikt worden, waarbij meerdere buisjes bloed afgenomen worden.
- We verrichten een beenmergpunctie om te kijken hoelang de natural killer cellen in het beenmerg aanwezig zijn en om te zien of er nog ziekte aanwezig is – gedurende het onderzoek zal er minimaal drie keer, en mogelijk vier keer, een beenmergpunctie verricht worden.

Daarnaast vragen we u gedurende het onderzoek een dagboek bij te houden of u klachten heeft van de injecties van het medicijn IL-2 in de huid.

Anders dan bij gebruikelijke zorg

Het kan zijn dat u momenteel andere medicatie ter controle van de acute myeloïde leukemie krijgt. Samen met uw eigen arts wordt gekeken of het veilig is deze behandeling tijdelijk te onderbreken. Gedurende het beloop van de studie kan het zijn dat u tijdelijk een andere arts op de polikliniek ziet. Uw eigen arts wordt altijd op de hoogte gehouden.

Indien u deelneemt aan de studie zal u 5 keer extra op de polikliniek komen en een extra opname in het ziekenhuis van minimaal 3 weken hebben. De bloedafnames (in totaal 12 keer) en beenmergafnames (in totaal 3 of 4 keer) die gedurende deze polikliniek bezoeken en ziekenhuisopname plaatsvinden zijn ook extra. Daarnaast krijgt u gedurende het onderzoek medicatie die u anders niet zou krijgen. Dit is chemotherapie gedurende 3 dagen, een toediening natural killer cellen, eventueel 6x een injectie met het medicijn IL-2, 4 verschillende medicijnen om infecties te voorkomen en vitamine B11.

4. Wat wordt er van u verwacht

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

De afspraken zijn dat u:

- niet ook nog aan een andere behandeling ondergaat in het kader van een medisch wetenschappelijk onderzoek.
- de afspraken voor bezoeken en opname nakomt.

Het is belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeker:

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

Zwangerschap van u of uw partner

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen. Een vruchtbare vrouw of man dient adequate voorbehoedmiddelen te gebruiken gedurende én tot ten minste 12 maanden na de therapie.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. Indien uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger wordt, vraag haar dan om toestemming om dit aan de onderzoeker te laten weten. De zwangerschap kan dan extra gecontroleerd worden.

5. Mogelijke bijwerkingen

De behandeling die u tijdens deze studie krijgt kan ongewenste klachten geven. Ter voorbereiding op de toediening van de natural killer cellen krijgt u namelijk voorbereidende chemotherapie. Door deze chemotherapie zullen de witte bloedcellen, maar ook de bloedplaatjes en rode bloedcellen tijdelijk verlaagd zijn. Hierdoor ervaren veel patiënten (1 van de 10 mensen of meer) griepachtige verschijnselen, zoals vermoeidheid en spierpijn. Minder vaak zien we dat patiënten een infectie krijgen of dat er een bloedtransfusie nodig is. Bij veel patiënten treedt haarverlies op.

Toediening van de natural killer cellen van een donor is tot nu toe in meerdere studies veilig gebleken. Vaak ervaren patiënten bijwerkingen als lichte koorts, koude rillingen en verkoudheid. Zeer zelden is een hevige immunoreactie van het lichaam na toediening van natural killer cellen beschreven. Hierdoor kan de patiënt erg ziek worden. Middels dagelijkse controles houden we in de gaten of dit bij u optreedt. Indien dit optreedt kunnen we u medicatie geven die deze immunoreactie remt.

Toediening van IL-2 via een injectie in de huid geeft bij veel patiënten (1 van de 10 mensen of meer) griepachtige verschijnselen en huiduitslag rondom de plaats van injectie. Hiervoor kan u eventueel een zalf krijgen. Minder vaak zien we dat patiënten meer vatbaar zijn voor een infectie. Zeer zelden zien we dat de bloedvaten vocht en eiwitten gaan lekken waardoor

de patiënt erg ziek kan worden. Ook dit houden we middels dagelijkse controles in de gaten. Zo nodig kunnen we u medicatie geven die de werking van het medicijn teniet doet en medicatie die ervoor zorgt dat u minder ziek bent.

In deze studie combineren we het toedienen van chemotherapie met natural killer cellen en IL-2. Hierdoor heeft u een langere tijd minder bloedcellen, waardoor u een langere tijd kans heeft op koorts, een infectie of een bloedtransfusie, dan wanneer de behandelingen los worden gegeven. Daarnaast zorgt de IL-2 ervoor dat de natural killer cellen langer in het lichaam aanwezig zijn. Daarom heeft u meer kans op het optreden van een immuunreactie waar u bijwerkingen van kan ervaren. We houden u daarom nauwlettend in de gaten.

Naast de medicatie kan u ook bijwerkingen ondervinden van de bloed- en beenmergafnames. Beiden kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Na een beenmergafname ervaren patiënten vaak een beurs gevoel ter hoogte van de afname plaats, wat ongeveer 1 tot 2 dagen aanhoudt.

We nemen tussen de 40 en 150 ml bloed per keer bij u af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Bij de beenmergafname nemen we een heel klein stukje bot uit het beenmerg af en maximaal 19 ml bloed. Ook dit geeft geen problemen.

6. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. De behandeling die u tijdens deze studie krijgt kan een gunstig effect hebben op uw ziektebeloop, maar zeker is dat niet. U draagt wel bij aan meer kennis over de mogelijke werking van natural killer cellen op kanker.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- een extra ziekenhuisopname;
- extra bloed en beenmerg afnames;
- bijwerkingen van de behandeling;
- mogelijk ongemak van de metingen in het onderzoek;

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 3, 4 en 5 beschreven.

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

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

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

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld of gecontroleerd voor uw ziekte. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. Afhankelijk van het moment waarop u stopt wordt met u besproken of extra controles voor uw eigen veiligheid noodzakelijk zijn.

De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten.

8. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als

- alle bezoeken zoals beschreven onder punt 3 voorbij zijn
- u zelf kiest om te stoppen
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen
- de overheid, de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie of de onderzoeker besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

De behandeling die u krijgt gedurende het onderzoek is eenmalig en is niet nogmaals beschikbaar na afloop van het onderzoek. De onderzoeker of uw behandelaar zal met u praten over de mogelijkheden voor verdere medische zorg.

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

9. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam, adres, geboortedatum en om gegevens over uw gezondheid. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal

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

Toegang tot uw gegevens voor controle

Sommige personen kunnen op de onderzoekslocatie toegang krijgen tot al uw gegevens. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te kunnen controleren of het onderzoek

goed en betrouwbaar is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn het onderzoeksteam, de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt, een controleur die door de onderzoeker is ingehuurd en nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor inzage in uw gegevens.

Bewaartermijn gegevens en lichaamsmateriaal

Uw gegevens en lichaamsmateriaal worden 30 jaar bewaard op de onderzoekslocatie. Het lichaamsmateriaal wordt deels direct bewerkt en onderzocht en deels bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog extra bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek.

Bewaren en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor ander onderzoek

Uw gegevens en lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van uw aandoening. Hiervoor vragen wij u apart toestemming middels de informatiefolder 'Informatie behorend bij wetenschappelijk Biobank en Data onderzoek Hematologie (HEMBB01)'.

Informatie over onverwachte bevindingen

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

Intrekken toestemming

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Dit geldt voor dit onderzoek en ook voor het bewaren en het gebruik voor het toekomstige onderzoek. De onderzoeksgegevens en/of lichaamsmaterialen die zijn verzameld en uitgegeven tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek. Vanaf het moment dat u uw toestemming intrekt worden er geen nieuwe gegevens en/of lichaamsmaterialen meer verzameld. Lichaamsmateriaal wat nog niet is uitgegeven voor het onderzoek wordt indien gewenst vernietigd.

Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens

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

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor dit onderzoek is dat het Radboud UMC. Zie bijlage A voor de contactgegevens.

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

Registratie van het onderzoek

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk op www.clinicaltrials.gov. Daarin zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder NTC04347616.

10. Verzekering voor proefpersonen

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

11. Informeren huisarts

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

12. Geen vergoeding voor meedoen

De extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten.

13. Heeft u vragen?

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

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

14. Ondertekening toestemmingsformulier

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

Zowel uzelf als de onderzoeker ontvangen een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen
- D. Toestemmingsformulier(en)

Bijlage A: contactgegevens voor Radboudumc

Hoofdonderzoeker: Dr. N. Schaap, hematoloog, michel.schaap@radboudumc.nl,
telefoonnummer: 024-36 18823.

Onderzoeksarts: Drs. P. van Hauten, hematoloog in opleiding,
paulien.vanhauten@radboudumc.nl, telefoonnummer: 024-36 18823.

Onafhankelijke arts: Mw. dr. C.M.L. van Herpen, afdeling Medische Oncologie.
Telefoonnummer: 024-36 67251.

Noodnummer/ 24-uurscontact: Telefoonnummer: 024 - 36 15041.

Klachten:

Radboudumc

Afdeling Klachtenbemiddeling

Telefoonnummer: (024) 361 31 91

E-mail: klachtenbemiddeling@radboudumc.nl

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

Radboudumc, t.a.v. Functionaris voor Gegevensbescherming

Huispostnummer 624

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Website: <https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/rechten-en-plichten/privacy>

Email: gegevensbescherming@radboudumc.nl

Voor meer informatie over uw rechten:

www.radboudumc.nl/patientenzorg/rechten-en-plichten

Bijlage B: informatie over de verzekering

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

De verzekeraar van het onderzoek is:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Postbus 7374

2701 AJ Zoetermeer

Tel. 070 3017070

Email: Schade@centramed.nl

De verzekering biedt een maximum dekking van € 650.000,-- per proefpersoon en € 5.000.000,-- voor het gehele onderzoek en € 7.500.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. Bovenstaande bedragen zijn opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl. De verzekering dekt schade die het gevolg is van het medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De verzekering dekt niet:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies door de proefpersoon;
- Schade aan uw nakomeling(en), als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling(en);
- Schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethode;
- Schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarvoor u in de schriftelijke informatie bent gewaarschuwd, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk

Bijlage C: schema onderzoekshandelingen

	Aantal dagen voorafgaand aan NK-cel toediening	Aantal dagen na NK-cel toediening														Aantal maanden na NK-celtoediening																								
	← ± 40	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	21	1	3	6	12	→										
Poliklinisch bezoek																																								
Medicatie																																								
Chemotherapie (infuus)																																								
Natural Killer cellen (infuus)																																								
IL-2 (injectie huid)																																								
Infectieprofylaxe																																								
<i>Ciprofloxacine (tablet)</i>																				*																				
<i>Fluconazol (tablet)</i>																																				*				
<i>Valaciclovir (tablet)</i>																																								
<i>Co-trimoxazol (tablet)</i>																				*																				
<i>Foliumzuur (tablet)</i>																				*																				
Interventies																																								
Bloedprikken (BL)																																								
Beenmergpunctie (BM)																																								
Dagboek bijhouden																																								
* Start- en/of stopdatum afhankelijk van laboratorium uitslagen																																								
= Poliklinisch = Ziekenhuisopname																																								

Bijlage D: toestemmingsformulier proefpersoon

Natural killer cellen tegen acute myeloïde leukemie.

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens en lichaamsmateriaal voor de beantwoording van de onderzoeksvragen in dit onderzoek.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen toegang tot al mijn gegevens kunnen krijgen. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage door deze personen.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts en/of behandelend specialist van onverwachte bevindingen die van belang (kunnen) zijn voor mijn gezondheid.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na het onderzoek.
- De onderzoeker heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

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

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

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

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