

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Voorbehandeling met FOLFIRINOX chemotherapie of met chemoradiotherapie en aanvullende chemotherapie vanwege verwijderbare alveesklierkanker.

Officiële titel:

De (kosten)effectiviteit van neoadjuvante FOLFIRINOX versus neoadjuvante chemoradiotherapie met gemcitabine en adjuvante gemcitabine voor patiënten met (borderline) resectabel pancreaskanker.

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is uw schriftelijke toestemming nodig.

U ontvangt deze brief omdat bij u alveesklierkanker is vastgesteld. Bovendien zijn er geen uitzaaiingen gevonden en lijkt de tumor met een operatie verwijderd te kunnen worden. 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 in **bijlage A**, om aanvullende informatie vragen. Wij adviseren u ook hier over te praten met uw partner, vrienden of familie. Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door het Erasmus MC en de Dutch Pancreatic Cancer Group (de landelijke multidisciplinaire werkgroep; zie www.dpcg.nl) en wordt uitgevoerd door artsen en onderzoekers in alle ziekenhuizen in Nederland die operaties voor alveesklierkanker doen. Voor dit onderzoek zijn 368 proefpersonen nodig.

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

2. Doel van het onderzoek

We willen onderzoeken of een voorbehandeling met een combinatie chemotherapie (FOLFIRINOX) voorafgaande aan de operatie leidt tot een langere overleving en betere kwaliteit van leven dan een

combinatie van chemotherapie en bestraling (chemoradiotherapie) voorafgaand aan de operatie, gevolgd door chemotherapie (gemcitabine) na de operatie.

3. Achtergrond van het onderzoek

Een operatie gevolgd door aanvullende (adjuvante) chemotherapie is nu nog de standaardbehandeling voor patiënten met operatief verwijderbare alveeskliekkanker. Uit resultaten van een onlangs afgerond onderzoek (de PREOPANC-1 studie) is echter gebleken dat bij patiënten die vóór de operatie werden behandeld met chemotherapie en bestraling (chemoradiotherapie) de ziekte gemiddeld minder vaak en later terugkwam dan bij patiënten die direct geopereerd worden. Daarnaast kon de tumor bij een groter deel van de patiënten na voorbehandeling lokaal volledig worden verwijderd met een operatie. Ook andere onderzoeken hebben laten zien dat het ondergaan van chemotherapie behandeling voorafgaand aan een operatie betere resultaten geeft dan direct te opereren. Het is echter nog niet bewezen welke soort chemotherapie het beste werkt en of het geven van bestraling naast chemotherapie van toegevoegde waarde is voor de overleving. We weten dat patiënten met uitgezaaide alveeskliekkanker (patiënten die dus niet in aanmerking komen voor een operatie), gemiddeld 6 maanden langer leven dankzij een combinatie chemotherapie welke bestaat uit 4 middelen: folinezuur, fluorouracil, irinotecan en oxaliplatin (afgekort FOLFIRINOX). Ook de kwaliteit van leven van patiënten verbetert na behandeling met FOLFIRINOX. De verwachting van dit onderzoek is dat dit ook geldt voor patiënten zonder zichtbare uitzaaiingen. Een voorbehandeling met FOLFIRINOX is er namelijk op gericht om uitzaaiingen te voorkomen, waarbij de verwachting is dat dit zal leiden tot een langere overleving en betere kwaliteit van leven. Omdat patiënten alle kuren FOLFIRINOX voor de operatie krijgen, is de kans groter dat ze de volledige chemotherapie behandeling krijgen. Na de operatie zijn ze hier soms te zwak voor. Bij sommige patiënten is de kanker zo agressief dat hij doorgroeit ondanks de voorbehandeling. Dit komt doordat eerst nog onzichtbare uitzaaiingen na enige tijd alsnog aan het licht kunnen komen. Deze patiënten krijgen geen operatie omdat een operatie zwaar is en bij uitzaaiingen geen voordeel heeft. Dit geldt zowel voor de FOLFIRINOX als de chemoradiotherapie voorbehandeling.

4. Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet, duurt de studie maximaal 44 weken gevolgd door de standaard controles gedurende 5 jaar. De helft van de proefpersonen krijgt 16 weken voorbehandeling met FOLFIRINOX chemotherapie, gevolgd door een operatie. U zal na de operatie geen aanvullende chemotherapie meer krijgen. De andere helft van de proefpersonen krijgt de behandeling van 10 weken preoperatieve chemotherapie met gemcitabine, waarbij de gemcitabine gedurende 3 weken gecombineerd wordt met bestraling. De voorbehandeling wordt gevolgd door een operatie en aanvullend nog 16 weken chemotherapie met gemcitabine als de tumor operatief verwijderd is. Als u onvoldoende herstelt na de operatie krijgt u geen chemotherapie.

Loting bepaalt welke behandeling u krijgt. Uw behandelend arts en de onderzoekers hebben geen invloed op de uitslag van de loting. Als u niet aan het onderzoek wilt meedoen krijgt u de standaard behandeling geldend in uw ziekenhuis.

Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. De onderzoeker beoordeelt de CT-scans, endoscopische echografie en weefselpathologie uitslagen en bekijkt of u binnen de gestelde doelgroep valt. Er zal bloedonderzoek plaatsvinden. Voor het geven van chemotherapie is het belangrijk dat het gal goed afloopt en u niet meer geel bent voor er gestart kan worden met de behandeling. Als er bij u sprake is van geelzucht, dan zal er door middel van een endoscopie een klein buisje (stent) in uw galwegen moeten worden geplaatst om het gal af te laten lopen. We vragen u een vragenlijst in te vullen over uw kwaliteit van leven en verder zal de onderzoeker een lichamelijk onderzoek doen en uw gewicht, lengte, en gezondheidsstatus bepalen. Ook vraagt de onderzoeker naar uw medische voorgeschiedenis, medicijn gebruik, etnische afkomst, alcoholgebruik en rookgedrag. Deze factoren zijn belangrijk voor verder onderzoek naar alveesklierkanker en kunnen mogelijk in de toekomst voor andere patiënten van voorspellende waarde zijn voor het stellen van de diagnose alveesklierkanker en de behandeling hiervan.

De behandeling

Voorbehandeling met FOLFIRINOX (arm 1)

Als u besluit om mee te doen met het onderzoek en u loot voor voorbehandeling met FOLFIRINOX, dan krijgt u FOLFIRINOX chemotherapie voorafgaand aan de operatie. De voorbehandeling met chemotherapie bestaat uit 8 kuren FOLFIRINOX en duurt in totaal 16 weken. Deze kuren worden elke 2 weken gegeven waarbij 1 van de 4 middelen gedurende 48 uur continu wordt toegediend via een infuus, en de andere middelen op de eerste dag van de 2-wekelijkse kuur via een infuus worden gegeven. Na kuur nummer 4 (na 8 weken) en 8 (na 16 weken) wordt er een CT-scan van de buik en longen gemaakt. Indien de tumor kleiner wordt of stabiel blijft onder de chemotherapie en er geen uitzaaiingen ontstaan, komt u na afronding van de chemotherapie in aanmerking voor de operatie. De operatie zal maximaal 6 weken na afronden van de laatste kuur FOLFIRINOX plaatsvinden. De maximale studieduur voor patiënten die FOLFIRINOX krijgen is daarmee 26 weken. In geval van bijwerkingen kan de behandelend arts ervoor kiezen om de dosering aan te passen of de kuur uit te stellen. De totale studieduur kan dan iets langer zijn.

Iedere 2 weken, voorafgaand aan het starten van een nieuwe kuur chemotherapie, wordt u gecontroleerd door uw arts. Tijdens de chemotherapie en na de operatie wordt geregeld uw bloed gecontroleerd. U krijgt de eerste 2 jaar na de loting iedere 6 maanden een CT-scan om te kijken of de ziekte wegblijft. Hierna krijgt u jaarlijks een CT-scan volgens de geldende richtlijnen.

Voorbehandeling met chemoradiotherapie (arm 2)

Als u besluit om mee te doen met het onderzoek en u loot voor de voorbehandeling met chemoradiotherapie, zal er een CT scan worden gemaakt ter voorbereiding op de bestraling. Hierbij worden op uw zijde en buik een aantal lijnen getekend. Daarna wordt begonnen met een kuur gemcitabine van 3 weken, bestaande uit 2 wekelijkse infusen gevolgd door 1 week rust. Daarna volgt een kuur gemcitabine van 4 weken, bestaande uit 3 wekelijkse infusen gevolgd door 1 week rust, en dit wordt gecombineerd met 15 dagelijkse bestralingen (alleen op weekdagen). Daarna volgt weer 1 kuur gemcitabine van drie weken, bestaande uit 2 wekelijkse infusen gevolgd door 1 week rust. Vervolgens zal een CT-scan worden gemaakt om het effect van de chemoradiotherapie te beoordelen. Indien de tumor kleiner wordt of stabiel blijft onder de voorbehandeling en er geen

uitzaaiingen zijn ontstaan, komt u in aanmerking voor de operatie. U krijgt na de operatie chemotherapie, maar alleen als de tumor verwijderd is en u voldoende hersteld bent. De chemotherapie bestaat uit 4 kuren met gemcitabine en duurt in totaal 16 weken. Deze kuren worden elke 4 weken gegeven. Elke kuur bestaat uit drie weken lang 1 keer per week een infuus met gemcitabine gevolgd door 1 week rust.

In totaal duurt de voorbehandeling met chemoradiotherapie 10 weken en de aanvullende chemotherapie behandeling 16 weken. Tussen de laatste kuur van de voorbehandeling in de operatie zit maximaal 6 weken, en de aanvullende chemotherapie zal uiterlijk 12 weken na operatie starten. De maximale studieduur is daarmee 44 weken. Ook bij deze behandeling kan de studieduur iets langer zijn in geval van uitstel door bijwerkingen.

Gedurende het onderzoek moet geregeld uw bloed gecontroleerd worden. Voorafgaand aan iedere nieuwe kuur wordt u gecontroleerd door uw arts. U krijgt de eerste 2 jaar na de loting iedere 6 maanden een CT-scan om te kijken of de ziekte wegblijft. Hierna krijgt u jaarlijks een CT-scan volgens de geldende richtlijnen.

Bezoeken en metingen

In **bijlage C** staat een schematische weergave van de twee behandelingen, en een overzicht van welke handelingen en metingen er bij elk van die bezoeken plaatsvinden.

Voorbehandeling met FOLFIRINOX (arm 1)

Voor het onderzoek is het nodig dat u als u loot voor voorbehandeling met FOLFIRINOX in totaal 13 keer naar het ziekenhuis komt. Er zal zoveel mogelijk geprobeerd worden de dag van de chemotherapie te laten samenvallen met het bezoek aan uw arts. De lengte van de chemotherapiebehandeling bezoeken is 48 uur. Het is mogelijk dat u hiervoor in het ziekenhuis moet overnachten. Dit gaat in overleg met uw behandelend arts. De lengte van de controle bezoeken is ongeveer een half uur.

Er zal dan het volgende gebeuren:

- We doen een lichamelijk onderzoek – bij 11 bezoeken.
- We maken een CT of MRI scan – bij 3 bezoeken tijdens de studie en maximaal bij 7 bezoeken gedurende de controle periode.
- We nemen bloed af – bij 12 bezoeken, twee buisjes per keer voor routinematig bloedonderzoek
- We nemen extra bloed af – bij 5 bezoeken tijdens de studie en maximaal bij 5 bezoeken tijdens de controle periode. Er worden maximaal vijf extra buisjes per keer afgenomen voor onderzoek naar biomarkers. Dit zijn stoffjes in het bloed die kunnen voorspellen wat de effectiviteit van de behandeling is.
- We vragen u een vragenlijst in te vullen over uw kwaliteit van leven – op 6 momenten gedurende de studie en nog op 4 momenten tijdens de reguliere follow up periode.
- Voor onderzoek naar de kwaliteit van leven zal telefonisch contact met u worden opgenomen.

Voorbehandeling met chemoradiotherapie (arm 2)

Voor het onderzoek is het nodig dat u als u loot voor de voorbehandeling met chemoradiotherapie in totaal 36 keer naar het ziekenhuis komt. De lengte van de chemotherapie bezoeken is een halve dag, de lengte van de radiotherapie bezoeken is ongeveer 1.5 uur en de lengte van de controle bezoeken is ongeveer een half uur.

Er zal dan het volgende gebeuren:

- We doen een lichamelijk onderzoek – bij 10 bezoeken.
- We maken een CT of MRI scan – bij 2 bezoeken tijdens de studie en maximaal bij 7 bezoeken tijdens de controle periode.
- We nemen bloed af – bij 23 bezoeken voorafgaand aan de chemotherapie en de operatie, twee buisjes per keer voor routinematig bloedonderzoek
- We nemen extra bloed af – bij 5 bezoeken tijdens de studie, en maximaal bij 5 bezoeken tijdens de controle periode. Er worden maximaal vijf extra buisjes per keer afgenomen voor onderzoek naar biomarkers. Dit zijn stoffen in het bloed die kunnen voorspellen wat de effectiviteit van de behandeling is.
- We vragen u een vragenlijst in te vullen over uw kwaliteit van leven – op 6 momenten gedurende de studie en nog op 4 momenten tijdens de reguliere controle periode.
- Voor onderzoek naar de kwaliteit van leven zal telefonisch contact met u worden opgenomen.

Anders dan bij gebruikelijke zorg

Als u loot voor de voorbehandeling met chemoradiotherapie (arm 2) zal u vanwege de voorbehandeling met chemoradiotherapie gedurende 3 weken dagelijks naar het ziekenhuis moeten komen, wat met de gebruikelijke zorg van direct opereren niet het geval is. Na de operatie hoeft u echter nog maar voor 4 in plaats van 8 aanvullende chemokuren naar het ziekenhuis te komen en het soort chemotherapie is anders. Als u loot voor de voorbehandeling met FOLFIRINOX zal u vanwege de voorbehandeling met FOLFIRINOX 13 keer naar het ziekenhuis moeten komen. Het aantal kuren en het soort chemotherapie is hetzelfde als bij gebruikelijke zorg, maar in de studie worden de behandelingen voorafgaand in plaats van na de operatie gegeven.

Voor beide behandelingen geldt dat er ten opzichte van de gebruikelijke zorg ook extra bloed wordt afgenomen voor onderzoek naar biomarkers en u wordt gevraagd vragenlijsten in te vullen. Als u met FOLFIRINOX behandeld wordt, zal uw bloed ook worden gebruikt voor een ander onderzoek naar biomarkers tijdens chemotherapie bij patiënten met alveesklieerkanker (NL65025.078.18). Door deze bloedafnames te combineren binnen deze studie hoeft u maar 1 keer bloed af te geven per afnamemoment in plaats van 2 keer.

5. Wat wordt er van u verwacht

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

De afspraken zijn dat u:

- afspraken voor bezoeken 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 de gehele duur van het onderzoek. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover. De behandeling met chemotherapie kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeborn kind. Het is niet bekend welke gevolgen. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat zo nodig met u over geschikte voorbehoedsmiddelen. 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. Voor de extra controles (en het opvragen van informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners) zal apart toestemming worden gevraagd.

6. Mogelijke bijwerkingen

Voorbehandeling met FOLFIRINOX (arm 1)

FOLFIRINOX kan bijwerkingen geven. Onderstaande bijwerkingen komen vaak voor (bij tenminste 1 van de 10 patiënten):

- Misselijkheid, diarree, buikpijn, braken, haaruitval, pijn, dove gevoelens of tintelingen in de handen en voeten.
- Het aantal witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes kan dalen waardoor u zich moe of kortademig voelt, uw weerstand kan verminderd zijn en u kunt last hebben van sneller bloeden bijvoorbeeld bij lichte wondjes. Bij een verminderde weerstand heeft u een verhoogd risico op infecties. U krijgt na iedere kuur chemotherapie een injectie om de aanmaak van witte bloedlichaampjes zoveel mogelijk te stimuleren. Van deze injectie kunt u wat spierpijn krijgen of rillerigheid ervaren.

Voorbehandeling met chemoradiotherapie (arm 2)

Gemcitabine kan bijwerkingen geven. Onderstaande bijwerkingen komen vaak voor (bij tenminste 1 van de 10 patiënten):

- Misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, diarree, gewichtsverlies. Hand- en voetklachten zoals roodheid, vervellen en gevoeligheid. Vermoeidheid, zwakte, slaapproblemen. Hoofdpijn, duizeligheid. Allergische huiduitslag, jeuk, haaruitval, vochtophoping.

- Koorts, rillingen, en spierpijn, met name optredend de eerste twee dagen na de chemotherapie toediening.
- Het aantal witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes kan dalen waardoor u zich moe of kortademig voelt, uw weerstand kan verminderd zijn en u kunt last hebben van sneller bloeden bijvoorbeeld bij lichte wondjes. Bij een verminderde weerstand heeft u een verhoogd risico op infecties.

Ook de bestraling kan bijwerkingen geven. De mogelijke bijwerkingen van bestraling zijn met name vermoeidheid, en in mindere mate kunnen maag-darmklachten zoals misselijkheid, verlies van eetlust, gewichtsverlies en diarree optreden. Op de lange termijn (na maanden) kan soms als late bijwerking van de bestraling een maagzweer optreden. Om dit te voorkomen, krijgt u gedurende 6 maanden maagbeschermers voorgeschreven. Daarnaast zullen medicijnen tegen misselijkheid en diarree worden voorgeschreven indien dit optreedt.

Metingen

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Stralingsbelasting

Bij de CT-scans maken we gebruik van röntgenstraling. De stralingsbelasting in dit onderzoek is 8.4 mSv per CT-scan. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar. Als u vaker meedoet aan ander wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met de onderzoeker of deelname op dit moment verstandig is. De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Dit risico is echter klein. Wel adviseren we u de komende tijd niet nogmaals aan een wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting mee te doen. Onderzoek of behandeling met straling om een medische reden is geen bezwaar.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. Hieronder staan de mogelijke voor- en nadelen als u meedoet aan het onderzoek in het algemeen, en als u loot voor voorbehandeling met FOLFIRINOX (arm 1).

Voordelen van meedoen aan het onderzoek ten opzichte van direct opereren:

- De verwachting is dat u langer leeft.
- De verwachting is dat uw kwaliteit van leven beter is.
- U krijgt geen operatie in geval van snelle doorgroei van de kanker of het zichtbaar worden van eerder onzichtbare uitzaaiingen tijdens de voorbehandeling. Deze operatie is namelijk erg zwaar en bij uitzaaiingen is er geen voordeel van opereren. De voorbehandeling brengt aan het licht dat de tumor agressief is en hierdoor blijft u een zinloze operatie bespaard.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek ten opzichte van direct opereren:

- Mogelijke bijwerkingen van een van beide voorbehandelingen.
- Mogelijke ongemakken van de extra bezoeken in het kader van het onderzoek.

Voordelen van meedoen aan het onderzoek als u loot voor voorbehandeling met FOLFIRINOX:

- U zult minder vaak naar het ziekenhuis hoeven komen dan in de vergelijkende arm.
- Het gehele behandeltraject duurt minder lang dan in de vergelijkende arm.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek als u loot voor voorbehandeling met FOLFIRINOX:

- Mogelijke bijwerkingen van het gebruik van FOLFIRINOX;
- Mogelijke ongemakken van de extra opnames in het kader van het onderzoek.

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

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

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw ziekte. De onderzoeker kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en de voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld voor uw ziekte. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. 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. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- alle bezoeken zoals beschreven onder punt 4 en in **bijlage C** voorbij zijn;
- u zelf kiest om te stoppen;
- u zwanger wordt;
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen;
- het Erasmus MC, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Ook zal de uitkomst van de vragenlijsten met u besproken worden.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw naam, adres, geboortedatum en om gegevens over uw gezondheid. Voor dit onderzoek is bloed nodig en alvleesklierweefsel indien deze operatief verwijderd is. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens en uw lichaamsmateriaal is

nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren. Wij vragen voor het gebruik van uw gegevens en lichaamsmateriaal uw toestemming.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Om uw privacy te beschermen, krijgen uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. De gegevens en lichaamsmateriaal die naar de opdrachtgever en andere betrokken onderzoekers worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd. 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 monitor die door de onderzoeker van het onderzoek is ingehuurd, nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Bewaartermijn gegevens en lichaamsmateriaal

Uw gegevens moeten 15 jaar worden bewaard op de onderzoekslocatie en 15 jaar bij de opdrachtgever. Uw lichaamsmateriaal wordt niet onmiddellijk na gebruik vernietigd. Het wordt bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek.

Bewaren en gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor ander onderzoek

Uw lichaamsmateriaal zal direct na afname ook gebruikt worden voor andere onderzoeken naar alveesklierkanker zoals beschreven onder punt 4. Uw gegevens en lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van alveesklierkanker. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of niet mee instemt. Indien u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

Informatie over onverwachte bevindingen

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

Intrekken toestemming

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Dit geldt voor dit onderzoek en ook voor het bewaren en het gebruik voor het toekomstige onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek. Uw lichaamsmateriaal wordt na intrekking van uw toestemming vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan, dan worden die gegevens nog wel gebruikt.

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 de afdeling chirurgie van het Erasmus MC. Zie **bijlage A** voor 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**) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

Registratie van het onderzoek

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk www.trialregister.nl. 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 PREOPANC-2.

11. Verzekering voor proefpersonen

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

12. Informeren huisarts, behandelend specialist en apotheker

Wij sturen uw huisarts, behandelend specialist en apotheker altijd een brief of e-mail 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. U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.

13. Vergoeding voor meedoen

De studiemedicatie, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Wel kunt u een vergoeding krijgen voor uw extra reiskosten.

14. Heeft u vragen?

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

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage A**: Contactgegevens.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

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

Het handtekeningenblad wordt door de onderzoeker bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen / omschrijving onderzoekshandelingen
- D. Toestemmingsformulier
- E. Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon' (versie 01-02-2019).

Bijlage A: contactgegevens voor het LUMC

Hoofdonderzoeker

Indien u voor of tijdens het onderzoek vragen of klachten heeft over het onderzoek kunt u tijdens kantooruren contact opnemen met het onderzoeksteam.

- Dr. B.A. Bonsing, Chirurg, e-mail b.a.bonsing@lumc.nl
Telefoonnummer: 071-5262377, 071-5264005.
- Drs. Jesse Groen, studie coordinator, e-mail j.v.groen@lumc.nl

Onafhankelijk arts

Als u twijfelt over deelname kunt u een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is, maar die wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek. Ook als u voor of tijdens de studie vragen heeft die u liever niet aan de onderzoekers stelt, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts:

- Dr. S.M. Lagarde, chirurg, Erasmus MC, telefoonnummer 010-7040080.

Klachten

Als u niet tevreden bent over het onderzoek kunt u terecht bij het patiëntenservicebureau in het hoofdgebouw, locatie H2-11 (routenummer 473, tegenover het Leidseplein). Hier kunt u melding maken van uw onvrede en het klachtenformulier invullen. Het patiëntenservicebureau is te bereiken op het telefoonnummer 071-5262989 of per e-mail via patiëntenservicebureau@lumc.nl.

Functionaris Gegevensbescherming Erasmus MC:

Mw. Yvonne Zegers

Bereikbaar via infoavg@lumc.nl

Bijlage B: informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft het Erasmus MC een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde van uw deelname aan het onderzoek. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt.

Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: CNA Insurance Company Europe S.A.
Adres: Polarisavenue 140, 2134 JX Hoofddorp
Telefoonnummer: +31 (0) 23-3036004 of 06-38059413
E-mail: ClaimsNetherlands@cna Hardy.com of esther.vanherk@cnaeurope.com
Contactpersoon: Mw. Esther van Herk

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

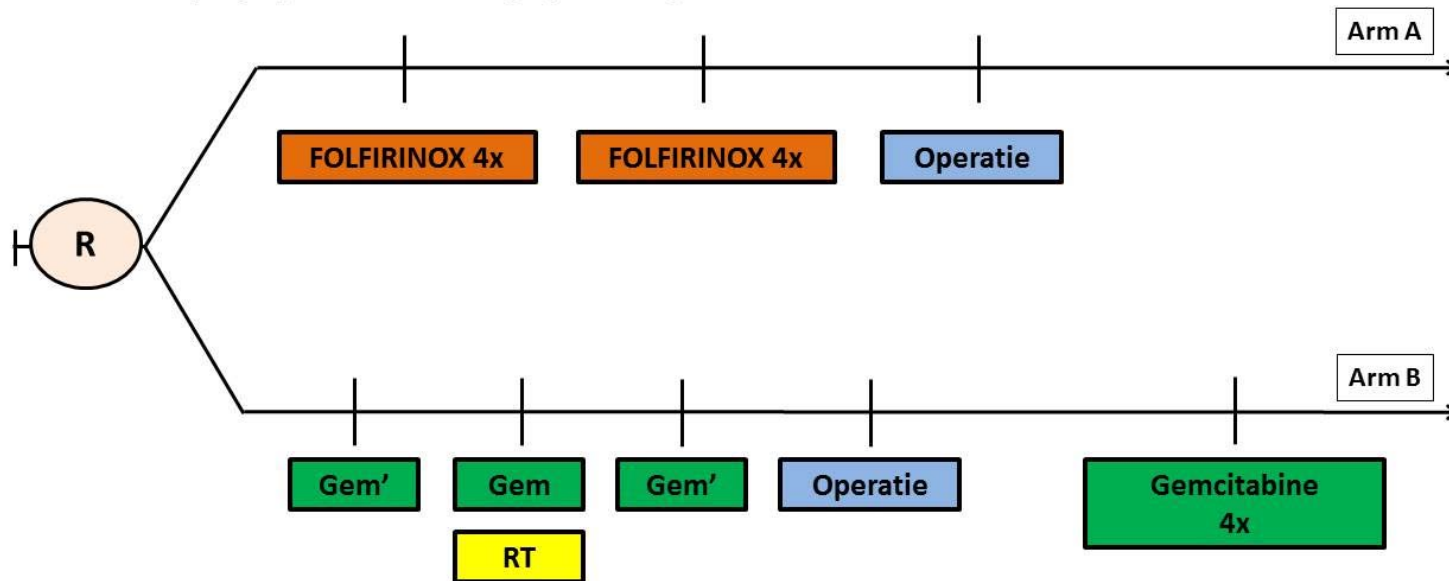
De verzekering dekt de volgende schade niet:

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

Bijlage C – Overzicht bezoeken en afnames



- FOLFIRINOX:** 1x per 2 weken, 48u
- Gemcitabine (Gem):** 3 weken op dag 1, daarna 1 week rust (totaal 4 weken per kuur)
- Gemcitabine' (Gem'):** 2 weken op dag 1, daarna 1 week rust (totaal 3 weken per kuur)
- Radiotherapie (RT):** 5 werkdagen, 3 weken, +- 1u



Voorbehandeling met FOLFIRINOX (arm 1)

Studie visite nummer	Geschiktheid & loting	1 Baseline	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 EOT	13 1e poli bezoek na operatie	14 1e follow- up 6mnd
Week		0-4	4	6	8	10	11	12	14	16	18	21	23-26	24-42	26
Patienten informatie en toestemming	X														
CT-scan van borst en buik	X	X ¹					X					X	X ²		X ²
Endo-echo onderzoek	X														
Stent plaatsing in geval van obstructieve geelzucht		X													
Plaatsen poortkatheter		X													
FOLFIRINOX behandeling			X	X	X	X		X ³	X ³	X ³	X ³				
Operatie													X ³		
Medische voorgeschiedenis	X														
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X		X
Bloedafname voor routine onderzoek	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X		
Bloedafname voor tumor markers			X ⁴				X ⁴					X ⁴			X ⁴
Bloedafname in kader van studie			X ⁵	X ⁵			X ⁵						X ⁵	X ⁵	

- X¹ Als meest recente versie niet valt binnen 6 weken voor start van de behandeling
X² Als meest recente versie niet valt binnen 4 weken voor de behandeling, operatie of evaluatiemoment
X³ Alleen voor patienten die geen progressie vertonen of metastasen ontwikkelen gedurende de behandeling
X⁴ Bloedafname voor tumormarkers vindt plaats voor start van behandeling, bij evaluatie na 4 en na 8 cycli van FOLFIRINOX en tijdens CT evaluatie momenten in de follow-up
X⁵ Bloedafname voor biomarkers vindt plaats voor start van FOLFIRINOX cyclus 1 en 2, bij 1e evaluatie moment na 4 cycli of bij eerder staken behandeling, vlak voor de operatie, binnen 45 dagen na de operatie en 1x per jaar vanaf randomisatie.

Voorbehandeling met chemoradiotherapie (arm 2)

Studie visite nummer	Geschiktheid & loting	1 Baseline	2	3-17	18	19	20	21 1e poli bezoek na operatie	22 1e follow- up 6mnd	23	24	25	26 EOT
Week		0-4	4	7	11	15	17-20	18-26	26	32	36	40	44
Patienten informatie en toestemming	X												
CT-scan van borst en buik	X	X ¹				X	X ²		X ²				
Endo-echo onderzoek	X												
Stent plaatsing in geval van obstructieve geelzucht		X											
Neoadjuvante chemotherapie met gemcitabine			X	X	X								
Neoadjuvante chemoradiotherapie				X									
Operatie							X ³						
Adjuvante chemotherapie met gemcitabine										X ³	X ³	X ³	X ³
Medische voorgeschiedenis	X												
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X
Bloedafname voor routine onderzoek	X		X	X	X		X			X	X	X	X
Bloedafname tumormarkers			X ⁴			X ⁴			X ⁴				
Bloedafname in kader van studie			X ⁵	X ⁵			X ⁵	X ⁵					

- X¹ Als meest recente versie niet valt binnen 6 weken voor start van de behandeling
X² Als meest recente versie niet valt binnen 4 weken voor de operatie of het evaluatiemoment
X³ Alleen voor patienten die geen progressie vertonen of metastasen ontwikkelen gedurende de behandeling
X⁴ Bloedafname voor tumormarkers vindt plaats voor start van neoadjuvante behandeling, bij evaluatie na neoadjuvante behandeling en tijdens CT evaluatie momenten in de follow-up
X⁵ Bloedafname voor biomarkers vindt plaats voor start van gemcitabine cyclus 1 en 2, vlak voor de operatie, binnen 45 dagen na de operatie en 1x per jaar vanaf randomisatie

Controle visites

Study visit number	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FU 5	FU 6	FU 7	FU 8	FU 9	FU 10	FU 11	FU 12	FU 13
Month (after randomization)	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
CT-scan of chest and abdomen	X ¹		X		X		X		X		X		X
Vital signs, weight	X	X ³	X	X ³	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X ²	X ²	X ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumor markers (CA 19-9, CEA)	X ⁴		X ⁴		X ⁴		X ⁴		X ⁴		X ⁴		X ⁴
Biomarker sampling			X ⁵				X ⁵		X ⁵		X ⁵		X ⁵

- X¹ Only conducted if the most recent CT scan is not available within 4 weeks prior to this evaluation moment
X² **Serious** Adverse Events need to be reported until 90 days after surgery or the last dose of chemotherapy.
X³ Follow-up at 9, 15 and 21 months after randomization may be conducted by telephone. In that case no physical exam will be conducted.
X⁴ Tumor markers will be measured at the same time points as follow-up imaging, until progression or death.
X⁵ Biomarker sampling during follow-up will take place 1x per year from date of randomization until progression, together with CT scans.

Kwaliteit van leven vragenlijsten

Studie visite nummer	QoL 1 Baseline	QoL 2	QoL 3	QoL 4	QoL 5	QoL 6	QoL 7	QoL 8	QoL 9	QoL 10
Maand (na loting)	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Kwaliteit van leven vragenlijsten (QoL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Bijlage D: toestemmingsformulier proefpersoon

Voorbehandeling met FOLFIRINOX chemotherapie of met chemoradiotherapie en aanvullende chemotherapie vanwege verwijderbare alveesklierkanker.

- 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 en de specialist die mij behandelt dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens en bloedmonsters voor de beantwoording van de onderzoeksvraag in dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn bloedmonsters en alveesklierweefsel voor de beantwoording van de onderzoeksvraag binnen de andere onderzoeken van de afdeling chirurgie van het Erasmus MC zoals beschreven in punt 4 van de informatiebrief.
- 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 weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek.
- De onderzoeker heeft de meest geschikte anticonceptie voor mij en/of mijn partner met mij besproken indien dit voor mij van toepassing is.
- Ik geef toestemming om mij te informeren bij medisch relevante genetische toevalsbevindingen.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens op de onderzoekslocatie nog 15 jaar na dit onderzoek te bewaren.
- Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mijn persoonsgegevens langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van alveesklierkanker.
- Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mijn lichaamsmateriaal na dit onderzoek te bewaren en om dit later nog voor ander/meer onderzoek te gebruiken, zoals in de informatiebrief staat.
- Ik geef **wel**
 geen toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- 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: __ / __ / __

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

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

**Bijlage E: Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek.
Algemene informatie voor de proefpersoon'**

FOLFIRINOX: 1x per 2 weken, 48u
Gemcitabine (Gem): 3 weken op dag 1, daarna 1 week rust (tot 4wk per kuur)
Gemcitabine' (Gem'): 2 weken op dag 1, daarna 1 week rust (tot 3wk per kuur)
Radiotherapie (RT): 5 werkdagen, 3 weken, +- 1u

