Genoom-geïnformeerde zorg bij patiënten met vroeg stadium borstkanker

Bridge

jessa ZIEKENHUIS

azdelta

Beste patiënt,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie gericht op de observatie van gepersonaliseerd medicatiegebruik. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrochure aandachtig te lezen en te bespreken met de arts-onderzoeker. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier op een apart formulier te ondertekenen.

Doel van deze studie: het bepalen van uw farmacogenomisch profiel. Dit betekent dat we kijken naar kleine verschillen in uw DNA die kunnen beïnvloeden hoe uw lichaam reageert op bepaalde geneesmiddelen. Sommige mensen breken medicijnen sneller of trager af dan anderen, wat invloed kan hebben op de werking en eventuele bijwerkingen van een behandeling. Door dit profiel te kennen, kunnen artsen in de toekomst beter inschatten welk medicijn en welke dosis het beste bij u past.

Genoomsequenering

De erfelijke informatie van mensen zit in 23 paar chromosomen en vormt de basis voor wie we zijn. Deze chromosomen bestaan uit DNA. De opbouw van DNA-moleculen fungeert als een code, die bestaat uit vier verschillende letters: A, T, G en C. De volgorde van deze letters bepaalt onze erfelijke eigenschappen, zoals oogkleur of hoe ons lichaam werkt.

Een gen is een klein stukje DNA dat de instructies bevat voor een specifiek kenmerk of specifieke functie in ons lichaam. Een mens heeft ongeveer 22.000 genen. Genoomsequenering betekent dat we het volledige DNA (dus alle genen én de andere stukken DNA ertussen) in detail uitlezen. Dat brengt de volgorde van de DNA-letters nauwkeurig in kaart. De tests worden gebruikt om variaties in genen te vinden die de basis kunnen vormen voor verschillen in metabolisme of gezondheid.

Vroeger was het slechts mogelijk om één gen per keer te onderzoeken. Ondertussen werden nieuwe technieken ontwikkeld die toelaten om in één enkele test meerdere genen gelijktijdig te analyseren. Afhankelijk van de situatie kan dit de sequentie zijn van een aantal geselecteerde genen (genenpanel), van alle genen (het exoom) of zelfs van het volledige erfelijk materiaal (het genoom). In deze studie zal het **volledig genoom ('whole genome')** uitgelezen worden. Om te begrijpen welke variaties specifiek zijn voor u, vergelijken we uw DNA met het humaan referentiegenoom. Dat is een standaardmodel van het menselijk DNA, opgesteld op basis van het genoom van vele mensen. Zo kunnen we **variaties in uw DNA herkennen** en evalueren of die een **invloed** kunnen hebben op **hoe uw lichaam reageert op geneesmiddelen**.

Farmacogenetica

Geneesmiddelen kunnen verschillend werken bij mensen vanwege genetische variaties. Die variaties kunnen ervoor zorgen dat een behandeling **minder effectief** is of **ongewenste bijwerkingen** veroorzaakt. Schattingen tonen aan dat een aanzienlijk deel van de bevolking genetische eigenschappen heeft die een invloed hebben op hoe geneesmiddelen worden verwerkt door het lichaam. De genen die een invloed hebben op de verwerking van geneesmiddelen worden **farmacogenen** genoemd.

Door te begrijpen hoe de unieke genetische samenstelling van de patiënt de reactie op medicijnen beïnvloedt, kunnen artsen beter beslissen welke behandeling het beste is voor deze patiënt. Dit kan helpen om medicijnen effectiever te maken en bijwerkingen te verminderen.

Alhoewel uw volledig genoom uitgelezen wordt, zullen we voor deze studie enkel kijken naar de **relevante genen die bepalen hoe het lichaam medicijnen verwerkt** (farmacogenen), hierdoor kunnen we nauwkeurig **voorspellen** hoe u zal reageren op een medicijn.

Doel van deze studie

Ons onderzoek richt zich op het gebruik van genetische informatie om behandelingen persoonlijker te maken voor kankerpatiënten door het **geneesmiddelengebruik af te stemmen op de genetische code van de patiënt**. We gebruiken geavanceerde technologieën zoals genoomsequenering ('whole genome sequencing') waarbij het volledige DNA van de patiënt 'letter per letter' wordt uitgelezen, waardoor we nauwkeurig kunnen voorspellen hoe een patiënt zal reageren op een medicijn.

Die methode stelt ons in staat om nauwkeurigere en effectievere **gepersonaliseerde behandelplannen** op te stellen, wat de zorg voor borstkanker en andere ziekten kan verbeteren. Uw deelname kan bijdragen aan de ontwikkeling van **betere behandelstrategieën voor borstkanker en andere gezondheidsproblemen.**

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie met als doel:

- Het uitlezen van de genetische code die invloed heeft op hoe uw lichaam geneesmiddelen verwerkt.

- Op basis van uw genetische code nagaan of u baat zou hebben gehad aan gepersonaliseerd geneesmiddelengebruik.

Voor deze studie zijn we op zoek naar **200 mannelijke en vrouwelijke deelnemers**, welke borstkanker stadium I-III hebben. Tijdens de behandeling van borstkanker en het nazorgtraject kunnen de patiënten verschillende soorten medicatie voorgeschreven krijgen, zoals chemotherapie (bijvoorbeeld Capecitabine), hormoontherapie (bijvoorbeeld Tamoxifen), antidepressiva (bijvoorbeeld Sertraline), medicatie tegen de misselijkheid (bijvoorbeeld Ondansetron), gerichte therapieën (bijvoorbeeld Abemaciclib), antibiotica en antistollingsmiddelen. De effectiviteit van deze geneesmiddelen en het risico op bijwerkingen kunnen variëren

afhankelijk van de unieke genetische samenstelling van de patiënten.

Bij deze patiënten is het kennen van het farmacogenetisch profiel nuttig om **toxiciteit van behandelingen te verminderen, en effectiviteit van de medicatie te maximaliseren**. Uw deelname kan bijdragen aan de ontwikkeling van betere behandelingsstrategieën voor zowel patiënten met borstkanker, als voor patiënten met andere gezondheidsproblemen.

Wat houdt deelname aan deze studie concreet in voor u?

In deze klinische studie zullen we uw farmacogenomisch profiel bepalen door middel van **een bloedafname**. Daarnaast zullen we uw medische gegevens (zoals uw behandelverloop, medicatiegebruik en eventuele bijwerkingen) verzamelen gedurende 2 jaar om na te gaan of er een verband is tussen eventuele bijwerkingen tijdens uw kankerbehandeling en uw farmacogenomisch profiel.

Voor deze studie zullen we één bloedafname doen, die we gebruiken voor de **analyse van uw genetische code**. Daarnaast wordt u gevraagd of u akkoord gaat met het bewaren van extra bloedstalen in een biobank. Dit is optioneel en u beslist zelf of u hiermee instemt. U kunt dus deelnemen aan de studie zonder toestemming te geven voor biobankopslag. Deze bloedstalen worden afgenomen tijdens de twee geplande bloedafnames in het kader van deze studie, en dus op momenten tijdens een reeds gepland bezoek. De biobankstalen worden veilig bewaard voor toekomstig onderzoek dat kan bijdragen aan een beter begrip van kankerdiagnostiek. Dit onderzoek gebeurt steeds onder toezicht van een erkend ethisch comité.

U zal op verschillende momenten gezien worden. Uw deelname aan de studie omvat **geen extra bezoeken** in vergelijking met een behandeling zonder deelname aan de studie. De bloedafname(s) zullen gebeuren wanneer u al in het ziekenhuis aanwezig bent voor de standaardzorgen tijdens uw kankerbehandeling.

- Op het eerste moment zal de oncoloog nagaan of u voldoet aan de **voorwaarden** om te mogen deelnemen aan deze studie. Deze voorwaarden worden ook wel inclusie- en exclusiecriteria genoemd. Ze helpen de onderzoekers bepalen wie wel of niet kan deelnemen, bijvoorbeeld op basis van het type kanker, de leeftijd of de gezondheidstoestand. Daarnaast wordt het **informed consent** getekend. Na het

informed consent te tekenen, zal er een **bloedafname** bij u gebeuren. Die bloedafname zal gebeuren in het bloedafnamecentrum van het ziekenhuis of in het dagziekenhuis. Daarnaast kunnen, indien u hiermee akkoord gaat, twee extra bloedbuizen worden afgenomen voor bewaring in een biobank van AZ Delta of Jessa Ziekenhuis. Deze biobankopslag is optioneel en vereist uw toestemming.

- Optioneel bloedafname voor **biobank** (enkel bij toestemming): bij het tweede moment, ongeveer 3 tot 6 weken na uw operatie in het kader van uw kankerbehandeling, vindt een bijkomende bloedafname plaats. Deze gebeurt in het dagziekenhuis op een moment waarop u daar al aanwezig bent. Hierbij worden standaard twee bloedbuizen afgenomen, uitsluitend voor biobankopslag, op voorwaarde dat u hiermee eerder hebt ingestemd.

- Daarnaast wordt u gedurende een periode van 2 jaar opgevolgd. Elke 3 tot 6 maanden worden het geneesmiddelengebruik en eventuele bijwerkingen geregistreerd. De manier waarop deze gegevens verzameld worden, hangt af van het ziekenhuis waar u wordt behandeld:

  U bent patiënt in AZ Delta:
  De studiemedewerkers zullen u contacteren op een moment dat u reeds aanwezig bent in het ziekenhuis. De studiemedewerker zal vragen welke geneesmiddelen u neemt en zal samen met u een vragenlijst overlopen waardoor we zicht krijgen op de belangrijkste neveneffecten die u mogelijk ervaart.

U bent patiënt in het Jessa Ziekenhuis:

- De oncoloog zal uw geneesmiddelengebruik bevragen.
- Daarnaast ontvangt u periodiek via e-mail een beveiligde link naar een digitaal platform, waarop u thuis zelf een vragenlijst kunt invullen over eventuele bijwerkingen van uw medicatie. Indien u dit wenst, kan u de vragenlijst ook op papier invullen en meenemen naar uw volgende consultatie.

Procedures	Bezoek 1	Optioneel: bezoek 2	Opvolging
Inclusie/exclusie criteria check	x		
Informed consent	x		
Bloedafname voor farmaco-genetische analyse**	x		
Optioneel: bloedafname voor biobank**	x	x	
Afname vragenlijsten + registratie medicatie en ongewenste bijwerkingen			0M - 3M - 6M - 9M - 12M - 18M - 24M na screening

** Interventie

Uw deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken in vergelijking met een behandeling zonder deelname aan de studie. De bloedafname zal gebeuren wanneer u reeds in het ziekenhuis aanwezig bent voor de standaardzorgen tijdens uw kankerbehandeling.

Verwachte voordelen

Deelname aan deze studie brengt voor u waarschijnlijk geen onmiddellijk therapeutisch voordeel, maar uw deelname zal ons helpen beter te begrijpen hoe we variaties in het genetisch materiaal van patiënten kunnen gebruiken om het medicijngebruik te verbeteren en het aantal bijwerkingen te verminderen. Op deze manier kunnen we in de toekomst behandelingen personaliseren.

Risico's en ongemakken

De bloedafname (ca. 5 mL bloed), die nodig is voor de analyse van uw genetisch profiel, kan (in zeldzame gevallen) pijn, bloedingen, bloeduitstortingen of een lokale infectie op de plek van bloedafname veroorzaken. Ook kunnen sommige deelnemers zich duizelig voelen of flauwvallen tijdens de afname. Het personeel dat de bloedafname uitvoert, zal alles in het werk stellen om deze ongemakken te beperken.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

Toevallige vondsten

Tijdens het genetisch onderzoek dat in deze studie gebeurt, kan het uitzonderlijk gebeuren dat er resultaten aan het licht komen die niets te maken hebben met het doel van deze studie, maar toch belangrijk kunnen zijn voor uw gezondheid of die van uw familie. Zulke resultaten noemen we “toevallige bevindingen”.

U kunt bijvoorbeeld een genetische aanleg hebben voor een bepaalde aandoening, zonder dat u daar momenteel klachten van heeft. Soms zijn zulke aanlegfactoren te behandelen of op te volgen, maar soms is er op dit moment geen medische opvolging of behandeling mogelijk. Ook kan het zijn dat een bevinding niet belangrijk is voor uzelf, maar wel voor uw kinderen of andere familieleden.

In het toestemmingsformulier kunt u zelf aanduiden of u op de hoogte gebracht wil worden van zulke toevallige bevindingen. U kunt daar ook aangeven of u dit enkel wenst wanneer er een behandeling of medische opvolging mogelijk is.

Als u kiest om geïnformeerd te worden, zal deze informatie met u besproken worden via uw behandelend arts.
We willen benadrukken dat de kans op een toevalsbevinding eerder klein is.

Wat zijn uw rechten bij deelname aan deze studie?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Uw deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de arts meent dat dit in uw belang is. U kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed opvolgt of u de beschreven items niet respecteert.

Indien u uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden.

Indien u uit de studie wordt teruggetrokken, blijven de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens bewaard in de databank en zullen deze verder worden geanalyseerd. Er zal echter geen nieuwe data meer aan uw dossier worden toegevoegd. Gepseudonimiseerde gegevens zijn gegevens waarbij uw naam en andere direct herkenbare informatie vervangen zijn door een code. Alleen het onderzoeksteam beschikt over de sleutel die deze code kan koppelen aan uw identiteit. Op die manier blijven uw gegevens beschermd, terwijl ze nog kunnen gebruikt worden voor wetenschappelijke analyse.

Deze studie werd geëvalueerd en goedgekeurd door het leidend ethisch comité (Ethische Toetsingscommissie Jessa Ziekenhuis

vzw), na advies ingewonnen te hebben bij de Commissie voor Medische Ethiek van AZ Delta vzw en de Commissie voor Medische Ethiek van Universiteit Hasselt. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Vertrouwelijkheid en databeveiliging

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt zal **gepseudonimiseerd** worden (hierbij kan men uw gegevens nog terugkoppelen naar uw persoonlijk dossier). In het geval van pseudonimisering zal de sleutel tot deze codes enkel

toegankelijk zijn voor de onderzoekende en behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 30 jaar. De verwerkingsverantwoordelijke van de gegevens is de instelling van de **hoofdonderzoeker van de studie, Dr. Brigitte Maes (Jessa Ziekenhuis)**. Zijn/haar onderzoeksteam zal toegang krijgen tot uw persoonsgegevens. In het kader van de gegevensbescherming zullen de gegevens verwerkt worden door personen behorend tot het onderzoeksteam en aangeduid door en onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker, inclusief interne medewerkers met een niet-gezondheidszorgberoep. Gegevens uit het patiëntendossier worden verwerkt in het kader van de verbeteringsprocessen van de organisatie en de gezondheidszorg in het algemeen.

Indien u hiervoor toestemming geeft, zullen uw extra bloedstalen worden bewaard in een **biobank**. Een biobank is een faciliteit waar menselijk lichaamsmateriaal (zoals bloed, urine, weefselstalen ...) samen met bijkomende gegevens die betrekking hebben tot dit materiaal, worden bewaard. Uw stalen zullen worden bewaard en gebruikt om de studiespecifieke analyses op uit te voeren. U blijft echter “eigenaar” van uw lichaamsmateriaal. Dat betekent dat u steeds kan eisen dat de biobank uw opgeslagen stalen vernietigt. U moet hiervoor contact opnemen met uw behandelende arts, die er dan voor zorgt dat uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt vernietigd. Uw stalen die in het kader van deze studie worden afgenomen en geanalyseerd, zullen steeds gepseudonimiseerd worden na afname.

De medisch beheerder van de biobank van AZ Delta is Dr. Emmanuel De Laere (Contactgegevens medisch beheerder biobank AZ Delta: emmanuel.delaere@azdelta.be). De medisch

beheerder van de biobank van het Jessa Ziekenhuis is dr. Jean-Luc Rummens (Contactgegevens medisch beheerder biobank Jessa Ziekenhuis jean-luc.rummens@jessazh.be).

De **Data Protection Officer (DPO)** kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens.

Contactgegevens DPO AZ Delta: Wannes Depondt, dpo@azdelta.be.

Contactgegevens DPO Jessa Ziekenhuis: Els Houbrechts, dpo@jessazh.be.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (Ethias NV, Prins-Bisschopssingel 73, 3500 Hasselt, Tel. 011/28 21 11; polisnummer: 45.237.481). Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden.

Notities

Verantwoordelijke artsen

Dr. Brigitte Maes
Centrum voor Moleculaire Diagnostiek
Departement Klinische Biologie
Salvatorstraat 20, 3500 Hasselt
E brigitte.maes@jessazh.be (Jessa Ziekenhuis)
T 011 33 83 00

Dr. Geert Martens
Dienst Laboratoriumgeneeskunde AZ Delta
Deltalaan 1, 8800 Roeselare
E geert.martens@azdelta.be (AZ Delta)
T 051 23 71 96

Verantwoordelijke uitgever

Dienst Laboratoriumgeneeskunde AZ Delta
Deltalaan 1, 8800 Roeselare
T 051/23.71.96
F 051/23.79.74
E drs.labo@azdelta.be