

Proefpersoneninformatie

Titel van het onderzoek

Verminderen van het aantal kuren chemotherapie bij volledige afname van de tumor op de scan bij het type HER2-positieve borstkanker: de TRAIN-3 studie.

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

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

Wij vragen u om mee te doen aan dit onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U beslist dus zelf of u dit wilt. Om mee te doen is uw schriftelijke toestemming nodig. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met uw partner, vrienden of familie. Neem zoveel tijd als u nodig heeft alvorens een besluit te nemen. Er is ook een onafhankelijke arts, die weet veel van het onderzoek. Lees de Algemene brochure 'Medisch wetenschappelijk onderzoek' van het Ministerie van VWS. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek voor u in. U kunt deze vinden in bijlage 2.

Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker of, als u dat liever wil, bij de onafhankelijke arts. In bijlage 1. vindt u van beide de contact-gegevens.

Het onderzoek is opgezet in opdracht van de Borstkanker Onderzoeksgroep (BOOG). Het onderzoek wordt in het Diakonessenhuis uitgevoerd door drs. D. ten Bokkel Huinink. Er zullen ongeveer 40 ziekenhuizen en 462 proefpersonen in Nederland meedoen aan het onderzoek.

Roche vergoedt de kosten van dit onderzoek.

Dit onderzoek is beoordeeld en goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Antoni van Leeuwenhoek.

1. Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt bekeken of het aantal chemotherapie kuren kan worden verminderd indien er snel een volledige afname is van de tumor.

Er zijn verschillende soorten borstkanker. U hebt van uw behandelend arts gehoord dat u HER2-positieve borstkanker heeft. Dit betekent dat in de bij u gevonden tumorcellen het HER2-eiwit gevonden is. Trastuzumab en pertuzumab zijn medicijnen die het HER2-eiwit blokkeren waardoor ze de groei van kankercellen remmen. De behandeling van HER2-positieve borstkanker bestaat uit verschillende soorten chemotherapie in combinatie met trastuzumab en pertuzumab. Tegenwoordig wordt chemotherapie vaak vóór een operatie en eventuele bestraling gegeven. Een voordeel van

chemotherapie vóór de operatie is dat met behulp van beeldvormend onderzoek¹ gekeken kan worden of de tumor kleiner wordt. Dit heet de respons van de tumor. Dit wordt nu vaak na drie kuren en vlak voor de operatie gedaan met een MRI-scan en een echo. Het is bekend dat de kans op genezing het grootst is wanneer na de operatie wordt vastgesteld dat alle kankercellen door de chemotherapie zijn gedood. Met de huidige effectieve behandeling met chemotherapie plus trastuzumab en pertuzumab wordt het volledig verdwijnen van alle kankercellen (complete response) in een groot deel van de patiënten gezien. Een complete response wordt in een deel van de patiënten zelf al na enkele kuren gezien. Toch wordt iedereen met HER2-positieve borstkanker nu nog met een vooraf vastgestelde hoeveelheid kuren behandeld, ongeacht hoe goed de tumor reageert op de behandeling.

2. Wat houdt meedoen in en hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

2.1. Wat houdt meedoen aan het onderzoek in?

Voordat u kunt starten met de behandeling binnen de TRAIN-3 studie ondergaat u een aantal standaard onderzoeken: bloedonderzoek, een MRI van de borst en een echo van de oksel, bipten uit de tumor en eventueel uit de lymfeklieren in de oksel, een PET-CT scan en controle van de hartfunctie. Daaruit blijkt of u kunt deelnemen aan de TRAIN-3 studie. Alle onderzoeken staan ook genoemd in de tabel in bijlage 5. Al deze onderzoeken zijn niet aan de TRAIN-3 studie gebonden, die zult u ook ondergaan indien u buiten studieverband met hetzelfde chemotherapieschema behandeld wordt.

In dit onderzoek wordt u behandeld met carboplatin, paclitaxel, trastuzumab en pertuzumab (PTC-Ptz), één van de standaard behandelingen voor HER2-positieve borstkanker. Voorafgaand en na iedere drie kuren zal er een MRI-scan van de borst en eventueel een echo van de oksel gemaakt worden om te kijken hoe goed de tumor reageert op de behandeling. Als na drie of na zes kuren geen tumor meer te zien is zult u vervroegd geopereerd worden. Als er nog wel een tumor wordt gezien gaat u door met de chemotherapie tot maximaal negen kuren voorafgaand aan de operatie. De behandeling vóór de operatie duurt maximaal 27 weken (9 kuren van 3 weken), afhankelijk van de tumor respons. Indien er tijdens de operatie nog tumorcellen worden gevonden en u nog geen 9 kuren heeft gehad, krijgt u de rest van deze kuren ná de operatie.

Het is standaard om in totaal een jaar behandeld te worden met trastuzumab. Dat geldt in Nederland niet voor pertuzumab. In deze studie zult u echter met zowel trastuzumab als pertuzumab een jaar lang behandeld worden.

¹ *Beeldvormend onderzoek: dit zijn alle onderzoeken waarbij een foto of een scan van het lichaam wordt gemaakt. Voorbeelden hiervan zijn een röntgenfoto, CT-scan, MRI-scan of echo.*

2.2. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

De kuren bestaan uit de combinatie van paclitaxel, trastuzumab, carboplatin en pertuzumab (PTC-Ptz). Deze middelen worden achter elkaar toegediend via een infuus (naaldje) in een bloedvat. Trastuzumab kan ook als injectie onder de huid toegediend worden.

Paclitaxel - trastuzumab - carboplatin - pertuzumab (PTZ-Ptz)

Op dag 1 van een kuur van 3 weken krijgt u de volgende middelen (en de duur van het infuus):

1. Trastuzumab (60-90 minuten bij kuur 1, daarna 30 minuten (bij subcutane toediening 5 minuten)*)
2. Pertuzumab (60 minuten bij kuur 1, daarna 30 minuten)
3. Carboplatin (30 minuten)
4. Paclitaxel (60 minuten)**

Op dag 8 van een kuur van 3 weken krijgt u:

1. Paclitaxel (60 minuten)**
2. Carboplatin (afhankelijk van het ziekenhuis waar u wordt behandeld)***

* een bekende bijwerking van trastuzumab is een verminderde pompwerking van het hart. Daarom wordt voor de start en gedurende de behandeling tenminste eenmaal per drie maanden uw hartfunctie gecontroleerd.

** ter voorkoming van overgevoeligheidsreactie door paclitaxel krijgt u allergie remmende medicatie voor de toediening hiervan

*** de totale dosis carboplatin kan op dag 1 worden gegeven of verdeeld over dag 1 en dag 8. Dit verschilt per ziekenhuis. U kunt aan uw behandelend arts vragen welk schema in uw ziekenhuis wordt gebruikt.

Voor elke kuur wordt de reactie van het lichaam op de behandeling beoordeeld met behulp van lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek. Ook wordt in deze studie op dag 8 voor de toediening van paclitaxel in sommige ziekenhuizen nog een keertje bloed geprikt. Het verschilt per ziekenhuis en per behandelend arts of dit standaard is bij de behandeling met PTC-Ptz.

Tussen de toedieningen van de verschillende middelen wordt gecontroleerd hoe u reageert. Tijdens de infusen zal regelmatig uw bloeddruk en pols worden gemeten. Iedere behandeling wordt poliklinisch toegediend op de dagbehandeling. Dit duurt tenminste een halve dag en de eerste kuur zal een hele dag in beslag nemen. U bezoekt het ziekenhuis tijdens de kuren in week 1 en 2 en daarna heeft u een week rust.

In bijlage 5. vindt u een schema waarin u de bezoeken en onderzoeken terug kunt vinden.

Aantal kuren

Na elke drie kuren wordt de reactie van de tumor op de behandeling beoordeeld met een MRI-scan van de borst. Indien er uitzaaiingen naar de lymfeklieren aanwezig waren bij start van de behandeling zal ook een echo van de oksel worden verricht. Soms kan het nodig zijn om opnieuw een

punctie te doen in een lymfeklier in de oksel. Afhankelijk van de respons van de tumor op de behandeling vastgesteld op MRI en echo zal de vervolgbehandeling bepaald worden:

- Wanneer de tumor niet meer zichtbaar is zult u geopereerd worden.
- Wanneer de tumor kleiner is geworden maar nog steeds aanwezig is gaat u door met chemotherapie. Na opnieuw drie kuren volgt weer beeldvorming van de tumor om de respons te evalueren. Is de tumor dan niet meer zichtbaar dan zult u geopereerd worden. Is de tumor nog wel zichtbaar na zes kuren, dan krijgt u nog eens drie kuren chemotherapie. Na negen kuren volgt altijd operatie.
- Wanneer de tumor onvoldoende gereageerd heeft op de behandeling zal uw behandelend arts u een ander behandelvoorstel doen (bijvoorbeeld andere chemotherapie).

Wanneer er op de MRI en echo geen tumor meer te zien is kan het toch zo zijn dat er nog tumorcellen aanwezig zijn die op de scans niet te zien waren. Een patholoog onderzoekt daarom het weefsel dat bij de operatie wordt verwijderd. In het geval dat de patholoog inderdaad geen tumorcellen meer vindt in het geopereerde weefsel dan zult u geen verdere chemotherapie meer krijgen. Als de patholoog nog wel tumorcellen ziet dan gaat u na de operatie door met chemotherapie, zodat u in totaal negen kuren chemotherapie heeft gekregen. Als u voor de operatie drie kuren heeft gehad dan krijgt u er na de operatie nog zes. Als u voor de operatie zes kuren heeft gehad dan krijgt u er na de operatie nog drie. Als u voor de operatie al negen kuren heeft gehad dan bespreekt uw behandelend arts met u of u wel of geen verdere chemotherapie zult krijgen. In alle gevallen wordt na de operatie de behandeling met trastuzumab en pertuzumab tot in totaal één jaar na de start voortgezet, ongeacht de respons op de chemotherapie voor de operatie. Aan de hand van vervolgcontroles tijdens dit onderzoek zal worden gekeken of de overleving en het risico op terugkeer van de ziekte even groot is als wanneer iedereen standaard alle 9 kuren chemotherapie krijgt, ongeacht de respons van de tumor op chemotherapie.

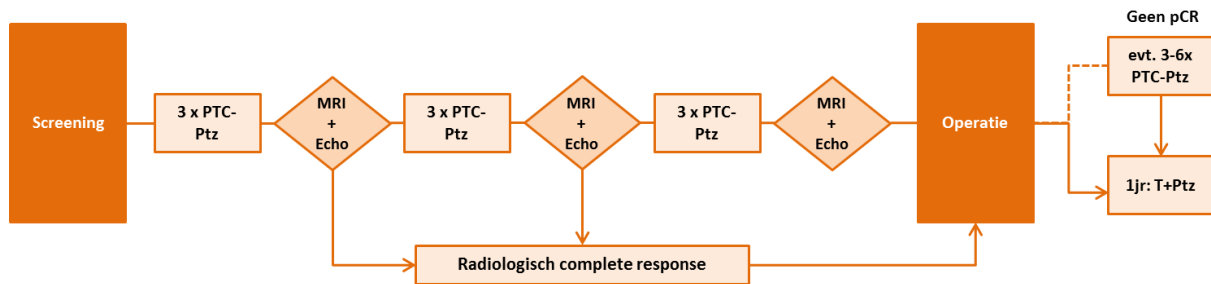
U zult na de operatie volgens de (standaard) landelijke richtlijn behandeld worden met hormoontherapie en/of bisfosfonaten (botafbraak remmende medicatie). Dit is niet voor iedereen noodzakelijk en valt niet onder de TRAIN-3 studie. Uw arts zal met u bespreken of dit voor u van toepassing is.

De operatie en eventuele bestraling horen niet bij dit onderzoek, maar zijn ook onderdeel van de standaardbehandeling net als chemotherapie. Wat voor een operatie u zult ondergaan en of u bestraald moet worden zal uw arts met u bespreken.

Bij deelname aan de TRAIN-3 vragen wij u ook deel te nemen aan een extra onderzoek waarbij aanvullend buisjes bloed en lichaamsweefsel worden afgenomen. Meer informatie hierover en het toestemmingsformulier staan in de aparte proefpersoneninformatie van dit extra onderzoek.

Daarnaast vragen wij uw toestemming om bloed en lichaamsweefsel dat standaard wordt afgenomen, waarvoor geen *extra* buisjes bloed of biopten nodig zijn te mogen gebruiken voor onderzoek. Meer informatie hierover vindt u in hoofdstuk 8: Gebruik en bewaren van uw onderzoeksgegevens.

Schematische weergave van de verschillende stappen in het onderzoek



PTC-Ptz: paclitaxel, trastuzumab, carboplatin en pertuzumab

Evaluatie: MRI + echo, soms een nieuwe punctie

pCR = pathologisch complete respons. Dit betekent dat er bij de operatie geen tumorcellen meer worden gevonden

3. Wat verwachten wij van u?

Om het onderzoek goed te laten verlopen en voor uw eigen veiligheid, is het belangrijk dat u contact opneemt met uw behandelend arts of verpleegkundig specialist:

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

4. Mogelijke bijwerkingen, ongemakken en risico's

De PTC-Ptz kuren waarmee u behandeld zult worden behoren tot de standaard behandeling. De bijwerkingen en ongemakken zijn dus niet anders dan wanneer u buiten studie verband behandeld wordt met deze kuren. In het geval er bij u maar 3 of 6 kuren nodig blijken te zijn, kan het juist zo zijn dat u minder bijwerkingen ervaart. Bij deelname aan de studie is er een klein risico dat als u niet met de standaard negen kuren behandeld wordt u een iets grotere kans heeft dat de ziekte terugkeert dan wanneer u wel met negen kuren behandeld zou zijn.

In de algemene patiënteninformatie over de PTC-Ptz kuren vindt u een volledig overzicht van alle bijwerkingen.

Meld alle bijwerkingen tijdens uw bezoek aan uw behandelend arts. Ook als u iets niet vertrouwt of als u zich ergens zorgen over maakt. Neem in ieder geval direct contact op met uw behandelend arts of verpleegkundig specialist bij de volgende klachten:

- bij aanhoudende misselijkheid en/of braken ondanks het gebruik van medicijnen hiertegen;
- bij het spontaan ontstaan van blauwe plekken;
- bij het regelmatig voorkomen van een moeilijk te stelpen bloedneus;
- bij koorts hoger dan 38,5 graden Celsius.

Bij de contactgegevens in bijlage 1 staat vermeld hoe u hen kunt bereiken.

Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie

U kunt als vrouw niet aan het onderzoek deelnemen als u: zwanger bent, borstvoeding geeft, of binnen 12 maanden na de laatste keer trastuzumab en pertuzumab een zwangerschap wilt plannen.. Als man is het tevens noodzakelijk dat uw partner tijdens het onderzoek en gedurende 12 maanden erna niet zwanger raakt. Van PTC-Ptz kuren is bekend dat de meeste vrouwen tijdens de behandeling onvruchtbaar raken. Ook is er grote kans op verminderde vruchtbaarheid bij mannen. Het blijft echter van belang dat u betrouwbare anticonceptie toepast. Zie voor meer informatie en betrouwbare anticonceptie middelen bijlage 4.

Risico's voor het ongeboren kind

Niet alle risico's van de behandeling tijdens de zwangerschap zijn bekend. Wel is van trastuzumab bekend dat gebruik tijdens de zwangerschap kan lijden tot een tekort aan vruchtwater of geen vruchtwater. Dit kan lijden tot aangeboren afwijkingen of het overlijden van een ongeboren kind.

5. Mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek

Het *voordeel* dat u bij deelname aan dit onderzoek kan hebben is dat u mogelijk minder kuren chemotherapie krijgt waardoor u minder last heeft van de daarbij horende bijwerkingen.

Nadelen waar u rekening mee moet houden bij deelname zijn:

- Het zou kunnen dat de kans op terugkeer van de ziekte iets groter is als er minder dan negen kuren chemotherapie worden gegeven. Zelfs als er na de operatie helemaal geen tumorcellen meer worden gevonden.
- Er zal, afhankelijk van de respons op de behandeling, één of twee keer een extra MRI gemaakt worden.
- Er zal één of twee keer een extra echo van de lymfeklieren plaatsvinden indien er uitzaaiingen in de lymfeklieren zijn vastgesteld. Indien nodig zal er ook 1 of 2 keer extra een punctie worden gedaan uit een kwaadaardige lymfeklier.

Als tijdens het onderzoek nieuwe informatie bekend wordt.

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld omdat uw lichaam anders reageert dan verwacht, of omdat het onderzoek anders verloopt. Als dat zo is, bespreken we dit direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

Heel soms gebeurt het dat uw arts/onderzoeker tijdens het onderzoek (bijv. naar aanleiding van röntgenonderzoek, bloedonderzoek) nieuwe informatie vindt die voor u van belang is. Bijvoorbeeld voor uw behandeling of voor uw gezondheidssituatie als geheel. Als dit het geval is bespreekt uw behandelend arts dit met u.

6. Wat gebeurt er als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met meedoen aan het onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit om niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt dan de behandeling die u anders ook zou krijgen. Uw behandelend arts zal dat met u bespreken.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Stoppen met het onderzoek levert geen extra risico's op. Stoppen met de behandeling van uw borstkanker kan wel extra risico's geven. Vertel daarom altijd aan uw behandelend arts dat u wilt stoppen.

Wel worden de gegevens, die reeds van u zijn verzameld tijdens uw deelname aan het onderzoek, nog voor dit onderzoek gebruikt. Dit kan overigens ook gebeuren met de gegevens die wij eventueel nog ná uw deelname aan het onderzoek van u verzamelen. Uw behandelend arts zal u hier uitleg over geven.

Welke keuze u ook maakt, dit zal geen enkele invloed hebben op de benadering van u of uw begeleiders.

7. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek eindigt als:

- U het einde van het onderzoek hebt bereikt;
- U zelf uw behandelend arts laat weten dat u het onderzoek voortijdig wilt beëindigen;
- Uw behandelend arts het medisch gezien beter voor u vindt om deelname te beëindigen. Omdat verder deelnemen aan het onderzoek schadelijke gevolgen kan hebben voor uw gezondheid, zoals bijvoorbeeld teveel of te ernstige bijwerkingen;
- U zwanger wordt;
- De sponsor, de overheid of de medisch ethische toetsingscommissie besluit om het onderzoek te beëindigen.

Uw behandelend arts zal dit alles tijdig met u bespreken en hierover uitleg geven.

8. Gebruik en bewaren van uw onderzoeksgegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek worden uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal verzameld, gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals uw geboortemaand en gegevens over uw gezondheid en behandeling. Voor dit onderzoek vragen wij ook toestemming om tumorweefsel en bloed dat tijdens standaard procedures (biopten, bloedafnames of de operatie) wordt afgenomen te mogen gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen analyseren. Dit geldt niet voor uw lichaamsmateriaal. Dat zouden wij graag verzamelen voor extra wetenschappelijk onderzoek. 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. Het materiaal of de gegevens die naar andere partijen buiten de onderzoeker 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 nooit 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 gegevens voor het onderzoek te verzamelen en te kunnen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn de onderzoeker en zijn/haar vaste medewerkers, de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt, een datamanager die de gegevens uit het dossier verzamelt (IKNL), een monitor die voor de opdrachtgever werkt (NKI) en nationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de inspectie gezondheidszorg en jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Het is mogelijk dat, naast de hierboven genoemde personen, ook daartoe bevoegde personen van het geneesmiddelenbedrijf inzage in de gecodeerde gegevens krijgen ten behoeve van het onderzoek. Dit zal altijd gebeuren onder verantwoordelijkheid van de BOOG en de onderzoekers. Het gebruik van uw gegevens zal gecodeerd zijn.

Bewaartermijn gegevens en lichaamsmateriaal

Uw gegevens worden 15 jaar bewaard op de onderzoekslocatie. Indien u toestemming geeft voor wetenschappelijk onderzoek op uw (standaard afgenomen) lichaamsmateriaal zal dit minimaal 15 jaar worden bewaard.

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 HER2-positieve borstkanker. Deze gegevens zullen gecodeerd worden opgeslagen. Het lichaamsmateriaal en de verzamelde gegevens zullen bewaard worden zolang zij bruikbaar zijn voor diagnostische en onderzoeksdoeleinden. Dit wordt elke 15 jaar geëvalueerd. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of hier wel of niet mee instemt. Indien u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

Intrekken toestemming

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens en lichaamsmateriaal 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.

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 of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met het ziekenhuis waar u wordt behandeld. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling (bijlage 1) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

Registratie van het onderzoek

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk www.boogstudycenter.nl en 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: **TRAIN-3**.

De resultaten van het onderzoek zullen publiekelijk worden gemaakt door publicatie in wetenschappelijke tijdschriften. In deze publicaties zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn.

Opvragen gegevens bij de kankerregistratie of het bureau voor de statistiek

Indien u deelneemt aan dit onderzoek vragen wij uw toestemming om uw gegevens op te vragen bij het bureau voor de statistiek en de Nederlandse Kankerregistratie. De totale onderzoeksduur van de TRAIN-3 is 10-jaar. Het kan onverhoopt zo zijn dat wij na zo'n lange periode gegevens van deelnemers aan het onderzoek missen. Bijvoorbeeld door verhuizing. Om deze reden vragen wij uw toestemming om uw gegevens op te vragen bij de eerder genoemde instanties. Deze gegevens zullen nooit zonder uw toestemming gedeeld worden met derden of herleidbaar naar u worden gepubliceerd. Net als alle onderzoeksgegevens. Meer informatie over het centraal bureau voor de statistiek vindt u op www.cbs.nl. Meer informatie over de Nederlandse Kankerregistratie kunt u vinden op www.iknl.nl. Toestemming voor het opvragen van uw gegevens is niet verplicht. Indien u hier geen toestemming voor geeft kunt u toch deelnemen aan het hoofdonderzoek.

Vervolg onderzoek

Als u besluit deel te nemen aan dit onderzoek vragen wij u ook om toestemming om u voor een eventueel vervolg onderzoek te mogen benaderen in de toekomst. Dit is niet verplicht. Indien u hiervoor geen toestemming geeft kunt u gewoon deelnemen aan dit onderzoek.

9. Verzekering voor proefpersonen die meedoen met het onderzoek

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die rechtstreeks verband houdt met het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek.

Niet alle schade is gedekt. De voorwaarden waaronder u verzekerd bent, kunt u vinden in de verzekeringsbijlage (bijlage 3). Let u bij het lezen daarom goed op de uitzonderingen. In deze bijlage vindt u ook de verzekerde bedragen en de adresgegevens van de verzekeraar voor het melden van eventuele schade.

10. Informeren van uw huisarts en/of behandelend specialist

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

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

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

12. Financiering van dit onderzoek

De kosten van de TRAIN-3 studie worden vergoed door Roche.

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

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

Toestemmingsformulier proefpersoon

Verminderen van het aantal kuren chemotherapie bij volledige afname van de tumor op beeldvorming bij HER2-positieve borstkanker: de TRAIN-3 studie.

- 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 weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage.
 - Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan.
 - Mocht ik of de behandelend arts tijdens mijn deelname besluiten om te stoppen met het onderzoek dan worden de gegevens die verzameld zijn voor dat ik mijn deelname aan het onderzoek beëindigd heb wel voor het onderzoek gebruikt.
 - Ik weet dat ik niet zwanger mag worden of mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek en tot 12 maanden erna. De onderzoeker heeft de meest geschikte anticonceptie met mij besproken.
 - Ik wil meedoen aan dit onderzoek.
- Ik geef **wel / geen*** toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- Ik geef **wel / geen*** toestemming om mijn gegevens en lichaamsmateriaal nog 15 jaar na dit onderzoek te bewaren. Mogelijk kan dit later nog voor onderzoek worden gebruikt, zoals in de informatiebrief staat.
- Ik geef **wel / geen*** toestemming voor het gebruik van het standaard afgenomen lichaamsmateriaal (tumorweefsel en bloed) voor extra wetenschappelijk onderzoek.
- Ik geef **wel / geen*** toestemming voor het opvragen van gegevens bij de Nederlandse Kankerregistratie en Bureau voor de Statistiek indien noodzakelijk voor het 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: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

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

Bijlage 1. Contactgegevens

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

- door u nog nadere informatie gewenst zijn;
- nog vragen bij u opkomen;
- tijdens het onderzoek problemen ontstaan,

dan kunt u tijdens kantooruren altijd contact opnemen met:

Hoofdonderzoeker:

D. ten Bokkel Huinink, internist-oncoloog, bereikbaar via de poli oncologie op telefoonnummer 088-250 5336

Research Verpleegkundige:

telefonisch bereikbaar op telefoonnummer: 088-250 9810

Buiten kantooruren contact u in **spoed**gevallen contact opnemen met de dienstdoende internist van het ziekenhuis, via de Spoedeisende Hulp van het ziekenhuis: 088-250 6211

Wilt u een keer een **onafhankelijke arts** spreken, die niet bij het onderzoek betrokken is, maar wel deskundig is op het gebied van het onderzoek, dan kunt u contact op nemen met Dr. J.A. Burgers, telefonisch bereikbaar op telefoonnummer: 020 – 512 2958 *alleen tijdens kantooruren*.

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

Heeft u een vraag over de wijze waarop wij uw persoonsgegevens verwerken, dan kunt u contact opnemen met de Functionaris Gegevensbescherming, Erika Zwanenburg.

email: ezwanenburg@diakhuis.nl/ tel 088- 250 5124 of

<https://www.diakonessenhuis.nl/Pub/home/Privacyverklaring.html?highlight=Privacyverklaring>

Klachten

Het Diakonessenhuis vindt het belangrijk dat patiënten, proefpersonen en bezoekers tevreden zijn. Toch kan het gebeuren dat u niet tevreden bent en een klacht wilt indienen. Een klacht kan worden ingediend bij de klachtenfunctionaris van het Diakonessenhuis bereiken via:

tel. 088 – 250 6143, e-mail: klachten@diakhuis.nl

Bijlage 2. Brochure medisch wetenschappelijk onderzoek

In deze brochure van het ministerie van VWS leest u algemene informatie over meedoen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. U kunt deze brochure vinden via <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brochures/2014/09/01/medisch-wetenschappelijk-onderzoek-algemene-informatie-voor-de-proefpersoon>

U kunt ook een papieren versie vragen bij het voorlichtingscentrum in uw ziekenhuis of aan uw behandelend arts.

Bijlage 3. Verzekering bij Medisch Wetenschappelijk Onderzoek

De opdrachtgever van bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek, BOOG Study Center BV, heeft de deelnemer/proefpersoon verzekerd in verband met eventuele schade die hij/zij mocht lijden als gevolg van deelname aan dit onderzoek. Het betreft de schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekering biedt een maximum dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het gehele onderzoek (en maximaal € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever). De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is 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.

Van de dekking door deze verzekering is uitgesloten:

- 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 die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen en instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt: HDI-Gerling.

De assurantietussenpersoon, met wie u eventueel direct contact op kunt nemen, is:

AON Risk Solutions

Postbus 12250, 1100 AG Amsterdam

Paalbergweg 2-4, 1100 AG Amsterdam

Telefoon 020-4305500

Contactpersoon: mw. F van der Berg

Indien men schade heeft geleden of het vermoeden daarvan heeft dient men zich met de hoofdonderzoeker dan wel uw behandelend arts in verbinding te stellen.

Bijlage 4. Het voorkomen van zwangerschap (anticonceptie)

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, is het vanuit medisch oogpunt noodzakelijk dat wij uw instemming vragen voor het volgende:

- er voor de behandeling een zwangerschapstest wordt gedaan om een zwangerschap uit te sluiten (urine/bloedonderzoek);
- de zwangerschapstest mogelijk tijdens het onderzoek herhaald wordt, als uw arts dit nodig acht;
- u tijdens het onderzoek en gedurende minstens 12 maanden na het einde van uw deelname aan het onderzoek een betrouwbare vorm van voorbehoedsmiddel(en) gebruikt, in overleg met uw arts;
- u onmiddellijk uw arts op de hoogte brengt, als u vermoedt dat u zwanger bent;
- zwangerschap een reden voor de arts is om uw deelname aan het onderzoek stop te zetten;
- de behandeling met chemotherapie kan leiden tot de overgang, zeker wanneer u ouder bent dan 40 jaar. Dit is echter niet betrouwbaar als anticonceptie.

Mannelijke patiënten

Als u een man bent en uw partner is een vrouw in de vruchtbare leeftijd is het vanuit medisch oogpunt noodzakelijk dat u instemt met het volgende:

- u tijdens het onderzoek en gedurende 12 maanden na de laatste behandeling een betrouwbare vorm van voorbehoedsmiddel(en) te gebruiken, in overleg met uw arts;
- u onmiddellijk uw behandelend arts op de hoogte brengt, als u vermoedt dat uw partner zwanger is;
- er momenteel geen informatie beschikbaar is over de mogelijk nadelige invloed van PTC-Ptz kuren op uw toekomstige vruchtbaarheid.

Goedgekeurde methoden van anticonceptie

Onder doeltreffende voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) wordt verstaan het gebruik van betrouwbare voorbehoedsmiddelen, helaas is geen enkel anticonceptiemiddel 100% betrouwbaar. De betrouwbaarheid van de verschillende middelen wordt in sterke mate bepaald door de nauwkeurigheid waarmee ze gebruikt worden. Uw arts zal met u bespreken welk voorbehoedsmiddel u kunt gebruiken.

Betrouwbare anticonceptiemethoden*

Voor vrouwen alle onderstaande methoden in combinatie met het gebruik van een condoom:

- **Koperspiraaltje:** Het koperspiraaltje is een voorbehoedsmiddel dat door een arts wordt ingebracht in de baarmoeder van de vrouw;
- **Ring*:** De anticonceptiering wordt gedragen in de vagina en door de gebruikster zelf ingebracht net als een tampon. De vaginale ring geeft twee hormonen af: progesteron en oestrogeen. Deze kunstmatige hormonen zorgen ervoor dat er geen eisprong plaatsvindt en het slijm van de baarmoederhals taai wordt, zodat zaadcellen er moeilijk door kunnen en een bevruchte eicel zich moeilijk kan innestelen in de slijmvliesbekleding van de baarmoeder. Als de ring goed wordt gebruikt, is de ring heel betrouwbaar;

- **Sterilisatie:** Sterilisatie is een vorm van definitieve anticonceptie die zorgt voor blijvende onvruchtbaarheid. Het gebeurt via een operatieve ingreep, waardoor het onmogelijk wordt om nog kinderen te krijgen. Sterilisatie kan zowel bij vrouwen als bij mannen.

Bij mannen wordt de doorvoer van zaadcellen onmogelijk gemaakt door de zaadleiters af te sluiten. Bij vrouwen wordt de doorvoer van eicellen onmogelijk gemaakt door de eileiters af te sluiten. Hiervoor bestaan er verschillende technieken.

*Voor vrouwen met hormoonpositieve borstkanker geldt dat zij geen gebruik kunnen maken van hormoon bevattende anticonceptie methoden.

Voor mannen

- **Sterilisatie:** Sterilisatie is een vorm van definitieve anticonceptie die zorgt voor blijvende onvruchtbaarheid. Het gebeurt via een operatieve ingreep, waardoor het onmogelijk wordt om nog kinderen te krijgen. Bij mannen wordt de doorvoer van zaadcellen onmogelijk gemaakt door de zaadleiters af te sluiten. Alleen als enige manier van anticonceptie betrouwbaar indien bevestigingsonderzoek heeft plaatsvonden.

Bijlage 5. Behandel- en bezoekschema

Onderstaand schema laat alle bezoeken en onderzoeken zien tijdens de TRAIN-3 studie. Onderzoeken die extra zijn ten opzichte van de standaard procedures zijn aangegeven met een **rood** gekleurde **X**. Afhankelijk van de tumorrespons wordt er maximaal twee keer een extra MRI-scan gemaakt.

	Screening	Kuur 1, dag 1	Kuur 1, dag 8	Kuur 2, dag 1	Kuur 2, dag 8	Kuur 3, dag 1	Kuur 3, dag 8	Evaluatie	Eventueel te herhalen bij kuur 4 t/m 6 en 7 t/m 9 ^d	ledere drie weken	ledere drie maanden ^h	Jaarlijks ⁱ	
Toestemming voor onderzoek	X												
Bezoek aan arts / verpleegkundige	X	X		X		X		X			X	X	
Bloedafname	X	(X)	(X) ^a	X	(X) ^a	X	(X)	X			X		
Hartfilmpje	X												
Echocardiogram of MUGA-scan ^b	X							X			X		
PET-CT scan	X												
MRI van de borst	X							X					
Echo van de oksel	X							X					
Tumorbipt en markering	X												
Biopt lymfeklier (oksel)	X							(X) ^c					
Extra bloedafname (optioneel)	X ^f			X ^f				X ^f					
Extra bipt (optioneel)	X ^g							X ^g					
Toediening medicatie		X	X	X	X	X	X		X				

- a. soms wordt er ook op dag 8 van de kuren bloed geprikt, dit verschilt per ziekenhuis: u hoort dit van u behandelend arts
- b. uw hartfunctie zal om de 12-weken worden bepaald, zolang u wordt behandeld met trastuzumab en pertuzumab
- c. soms is het noodzakelijk dat er na 3 of 6 kuren nog een extra bipt uit uw lymfeklier gedaan moet worden
- d. afhankelijk van de tumor response op beeldvorming gaat u verder met kuur 4 t/m 6 of wordt u geopereerd. Na 6 kuren wordt opnieuw de respons bepaald. Indien geen volledige response dan gaat u op dezelfde manier verder met kuur 7 t/m 9
- e. Indien er bij de operatie nog tumorcellen worden gevonden maakt u eventueel resterende chemotherapie kuren na de operatie af tot in totaal 9 kuren
- f. twee tot drie extra buisjes bloed, na 1 kuur, 3 kuren, en voor de operatie
- g. voor start en na 3 kuren
- h. tijdens de behandeling met trastuzumab en pertuzumab
- i. na het stoppen met trastuzumab en pertuzumab