

# Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving

## ***ALT-GIST: En randomisert fase II-studie med imatinib gitt vekselvis med regorafenib vs. imatinib gitt alene som primærbehandling for pasienter som har GIST med spredning.***

### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemidlene imatinib (Glivec®) og regorafenib (Stivarga®). Du har blitt forespurt om å delta fordi du har en type kreft som kalles gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Til tross for at vi i dag har en god behandling for pasienter som har GIST med spredning er det ønskelig å finne ennå bedre behandlinger. Formålet med denne studien er å se om vekselvis behandling med imatinib og regorafenib kan være mer effektivt enn standardbehandling med imatinib alene, og om denne behandlingskombinasjon tolereres godt. Begge medikamenter er godkjente for behandling av GIST, men godkjenningen for regorafenib gjelder etter avsluttet behandling med imatinib.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) står ansvarlig for denne studien i Europa, og det er overlege dr. med. Kjetil Boye ved Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus, som er ansvarlig for utprøvingen i Norge. Totalt skal 240 pasienter fra flere land delta.

### **Hva innebærer studien?**

Hvis du, etter å ha lest denne informasjonen nøye, ønsker å være med i utprøvingen, vil du bli innkalt til en grundig legeundersøkelse for å finne ut om du oppfyller kravene til å delta. Undersøkelsene inkluderer blodprøvetaking, måling av blodtrykk, høyde og vekt. Dersom du ikke nylig har fått utført en CT- eller MR-undersøkelse av mage- og bekkenområdet må det utføres en ny bildeundersøkelse før utprøvingen kan starte. Det kan bli aktuelt å innhente resultater fra vevsprøveanalyser som ble utført i forbindelse med at du fikk din diagnose, blant annet for å undersøke om kreftcellene har en sjelden genmutasjon som medfører at du vil ha liten effekt av imatinib og dermed ikke være aktuell for deltagelse i studien. Du vil også bli bedt om å svare på hvilke andre medisiner du bruker og sykehistorien din vil bli gjennomgått.

Hvis du oppfyller kravene til å delta i studien, vil det bli utført en randomisering (maskinell loddtrekning) for å avgjøre hvilken behandlingsgruppe (A eller B) du skal motta. Det er like stor sannsynlighet for å havne i begge gruppene, og verken du eller legen kan påvirke resultatet av loddtrekningen:

**Gruppe A:** 400 mg imatinib daglig

**Gruppe B:** 400 mg imatinib daglig i 21-25 dager etterfulgt av 3-7 dager med pause (utvasking) og deretter 160 mg regorafenib daglig i 21 dager etterfulgt av 7 dager pause (totalt 8 uker) før det hele gjentas i nye sykluser.

Oppfølgingen vil i all hovedsak være lik for begge behandlingsgrupper og du vil bli bedt om å komme til kontroller ved sykehuset minimum hver 8. uke det første året. Ved disse besøkene vil det bli gjort en legeundersøkelse, det vil bli utført analyser i blod og urin, legen vil spørre deg om medisinbruk og om du har opplevd uønskede hendelser eller bivirkninger siden sist. Det vil også bli gjort en CT- eller MR-undersøkelse av mage- og bekkenområdet. Dersom du fortsatt mottar behandling etter ett år vil hyppigheten av CT/MR-undersøkelser gå ned til hver 12. uke så lenge du fortsatt har effekt av behandlingen.

Om sykdommen din skulle forverre seg under behandlingen eller du skulle få uakseptable plager av medisinen, vil du måtte avslutte behandlingen. Noen ganger kan derimot plagene være forbigående. Legen vil da diskutere med deg om behandlingen skal fortsette, men da med en lavere dose.

For mer informasjon om prosedyrer og medisiner, se kapittel A

### **Mulige fordeler, ulemper og alvorlige bivirkninger**

Begge behandlingsgrupper vil motta aktiv behandling, men vi vet ikke om den nye kombinasjonen som denne studien skal prøve ut (gruppe B) er mer eller mindre effektiv enn standardbehandlingen som gis (gruppe A).

I løpet av utprøvingen vil alle deltakere bli fulgt opp grundig og informert dersom noen av undersøkelsene skulle vise unormale verdier.

Det vil i studien blitt tatt flere prøver og utført noe hyppigere kontroller enn det ellers ville blitt gjort ved standard behandling. Dette resulterer i flere sykehusbesøk enn hva som er normalt. Dersom du blir trukket ut til behandlingsgruppe B må du få kontrollert blodtrykket og ta blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen din hver uke du tar regorafenib de første 16 ukene (2 sykluser). Dette kan du få gjort hos din fastlege dersom det ikke er hensiktsmessig for deg å komme til Radiumhospitalet.

Bivirkninger for imatinib: Vanligvis tolereres imatinib godt, men de fleste opplever milde plager som oftest er forbigående. De vanligste rapporterte bivirkningene er anemi (blodfattighet), hevelse rundt øynene, rennende øyne, væskeansamling i kroppen (ødem), diaré, muskelkramper (typisk i hender og føtter), påvirkning av leverfunksjon, tretthet, kvalme og diaré. Mange av bivirkningene kan lettes ved behandling av symptomer.

Bivirkninger for regorafenib: Regorafenib tolereres også vanligvis godt, men kan gi noe mere plager enn imatinib. De vanligste bivirkninger er høyt blodtrykk, kvalme, diaré, nedsatt matlyst og matinntak, påvirkning av leverfunksjon, infeksjonsrisiko, anemi (blodfattighet), redusert antall blodplater, hodepine, stemmeforandringer eller heshet, munnsmerter eller munntørrhet, smerte i tungen, munnsår, rødhet, smerte, blemmer og hevelse i håndflatene eller på fotsålene, utslett og tretthet. Bivirkninger som er noe mindre vanlige inkluderer redusert antall hvite blodceller, nedsatt stoffskifte, lave verdier av salter i blodet, høye verdier av urinsyre i blodet, skjelvinger, smaksforstyrrelser, munntørrhet, halsbrann, stive muskler eller ledd og protein i urinen.

For mer informasjon om bivirkninger, se kapittel A.

### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Prøvene tatt av deg og opplysninger som er registrert om deg vil kun bli brukt som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli kodet og behandlet uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen vil bli oppbevart ved sykehuset og kun være tilgjengelig for de som er ansvarlige for studien. Det vil ikke være mulig å identifisere deg gjennom resultatene når de blir publisert. All innsamlet studierelatert informasjon om deg vil bli oppbevart i minimum 20 år før det blir destruert.

### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien uten at det får konsekvenser for din videre behandling. Du undertegner samtykkeerklæringen dersom du ønsker å delta. Har du spørsmål til studien, ta kontakt med:

Studieansvarlig lege: \_\_\_\_\_ Tlf.: \_\_\_\_\_

Studieansvarlig sykepleier: \_\_\_\_\_ Tlf.: \_\_\_\_\_

**Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A**

**Ytterligere informasjon om biobank, personvern, økonomi og forsikring finnes i kapittel B**

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## KAPITTEL A – UTDYPENDE FORKLARING OM HVA STUDIEN INNEBÆRER

### Kriterier for deltakelse:

Du må være 18 år eller eldre og ha fått diagnosen GIST med spredning.

### Alternativ behandling

Dersom du ikke ønsker å delta i studien vil rettighetene dine som pasient være upåvirket. Du vil da motta tilsvarende behandling som gruppe A og bli fulgt opp på samme måte som andre pasienter med tilsvarende sykdom.

### Hvordan skal medisinene tas

Imatinib gis i form av tabletter på 400 mg (finnes også som 100 mg), og en tablett skal svelges sammen med et stort glass vann (2,5 dl) eller sammen med et måltid. (Ved en spesiell mutasjon i svulsten kan dosen økes helt opp til 800 mg daglig. Dette gjelder ikke deg hvis du ikke har fått spesiell beskjed). Imatinib kan virke irriterende på slimhinnene i mage/tarm og må tas i sittende eller stående stilling. Du kan ta tablett(e) om morgenen sammen med frokost eller om kvelden sammen med kveldsmat, minst en time før sengetid.

Regorafenib gis i form av tabletter på 40 mg, og fire tabletter (totalt 160 mg) skal svelges hele med vann etter et lett måltid (ikke fet mat) og til samme tid hver dag.

Grapefruktjuice kan påvirke hvordan medisinene tas opp i kroppen og må derfor unngås.

### Mer om bivirkninger

I tillegg til de vanligste bivirkningene som er nevnt på side 2, kan det også oppstå mindre vanlige bivirkninger som legen vil gå gjennom med deg.

Regorafenib kan som nevnt på side 2 gi potensielt alvorlige bivirkninger som det er viktig at studielegen raskt får kjennskap til. Du må derfor **informere en i studieteamet eller din fastlege umiddelbart** dersom du har noen av følgende symptomer:

- **Leverproblemer:** gulfarging av huden og det hvite i øynene, mørk urin, forvirring og/eller desorientering.
- **Blødninger:** blod i avføringen eller sort avføring, blod i urinen, magesmerter, blodig hoste eller oppkast.
- **Alvorlige mage- og tarmproblemer:** kraftige magesmerter eller magesmerter som ikke forsvinner, blodig oppkast, rød eller sort avføring.

Skulle du få plagsomme eller alvorlige bivirkninger vil legen diskutere med deg om behandlingen skal fortsette med en lavere dose eller avbrytes helt.

Det kan også oppstå bivirkninger som vi hittil ikke kjenner til. Det er derfor viktig at du informerer studielegen om alle bivirkninger du måtte oppleve.

Dersom det blir oppdaget nye bivirkninger, eller annen informasjon av betydning, som kan påvirke ditt ønske om å fortsette i studien, vil du bli informert om dette. Du blir da bedt om å signere en oppdatert pasientinformasjon for å bekrefte din videre deltakelse.

### Analyser på svulstvev

Diagnosen GIST stilles rutinemessig ved patologisk avdeling ved det sykehuset du tilhører. Spesielle teknikker benyttes for å påvise et karakteristisk molekyl utenpå kreftcellene. For å sikre kvaliteten på data i internasjonale studier er det vanlig at det utføres en kvalitetskontroll på arkiverte vevsprøver fra alle studiedeltakere på nytt. Prøver av ditt arkiverte svulstvev vil derfor i løpet av studien bli sendt til et laboratorium i Australia for ettergranskning.

### **Ekstra blodprøver**

For å undersøke nivået av medikamentene i blodet ditt vil det bli tatt blodprøver for såkalt farmakokinetiske analyser. Dersom du er i gruppe A vil disse prøvene bli tatt i uke 4 i syklus 1 og 2 (en syklus er 8 uker) og det vil bli tatt to prøver ved hvert tidspunkt (en prøve før du tar medisinen og en prøve 1-3 timer etter). Dersom du er i gruppe B vil blodprøvene bli tatt i uke 3 og 7 i syklus 1 og 2. Også her vil det være to prøvetakinger per tidspunkt (før og etter medisinerings)

### **Frivillige prøver/analyser**

Dersom du samtykker til det ved å krysse av for dette på siste side i dette informasjonsskrivet kan det bli sendt ekstra blod- og vevevsprøver for spesialanalyser med henblikk på et større antall biomarkør og genanalyser i blod og vev.

Blodprøver vil bli undersøkt for diverse proteiner (biomarkører), og om DNA fra svulsten finnes i blodbanen. Totalt kan det bli tatt slike blodprøver 7-9 ganger i løpet av studien. Resultatene fra disse analysene vil ikke bli kommunisert til deg eller studielegen siden dette er rene forskningsanalyser som ikke vil ha betydning for din medisinske behandling, men som kan være til hjelp for andre som får GIST i framtiden

Din beslutning vedrørende disse frivillige prøvene kommer ikke til å påvirke din deltagelse i studien eller din videre behandling.

### **Oppfølging etter avsluttet behandling**

Dersom behandlingen av medisinske grunner må avsluttes eller du selv ønsker å avslutte behandlingen, ønsker vi fortsatt å samle informasjon om din videre helsetilstand. Dersom du selv ønsker å avslutte behandlingen ønsker vi likevel å følge deg videre. Dersom du ikke lenger ønske å komme til besøk ved sykehuset ber vi om at vi likevel kan følge hvordan det går med deg ved å kontakte din fastlege og/eller lokalsykehus.

### **Bruk av andre legemidler**

Dersom du sier ja til å delta i studien må du følge alle instruksjoner du får vedrørende inntak av andre medisiner. Dette gjelder vanlige legemidler som blir skrevet ut på resept, legemidler som kan kjøpes uten resept og naturpreparater. Din lege vil diskutere dette med deg.

### **Graviditet:**

Det kan ikke utelukkes at behandlingen i studien kan gi fosterskade. Hvis du er i en alder hvor du kan bli gravid eller har en partner som kan bli gravid, er det derfor viktig at det brukes sikker prevensjon mens du deltar i denne studien og i 3 måneder etter avsluttet behandling. Det kreves at både kvinner og menn bruker en form for sikker prevensjon. **Hvis du (eller din kvinnelige partner) blir gravid, må du gi studielegen beskjed umiddelbart.** Dette gjelder i 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder må avlegge negativ graviditetstest før de tar den første dosen studiemedisin. Seksuelt aktive kvinner i fertil alder må få utført graviditetstest en gang annenhver måned så lenge behandlingen pågår.

## KAPITTEL B – DATABESKYTTELSE, BIOBANK, FINANSIERING OG FORSIKRING

### Personvern

Opplysninger som blir registret om deg er din fødselsdato, kjønn, relevant informasjon fra din journal og resultater fra studien samt tester som blir utført ved studiebesøkene. Har du vært til behandling ved andre sykehus vil relevant informasjon fra journalen din derfra bli innhentet og registrert. Representanter fra Den australske gastro-intestinale forskningsgruppen (AGITG), EORTC, Skandinavisk sarkomgruppe, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og få innsyn i relevante deler av journalen din. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

### Forskningsbiobank

Blodprøver samt vevsprøver som ble tatt under operasjonen, vil bli sendt til Australia for analyse og lagret i en forskningsbiobank. Hovedansvarlig lege for studien, dr. med. Kjetil Boye, er ansvarlig for biobanken i Norge. Det biologiske materialet kan bare brukes etter godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Du kan når som helst be om at prøvene tatt av deg destrueres slik at det ikke blir gjort flere analyser av disse.

### Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger (kun merket med en kode) kan utleveres til Australia, der databehandling og analyser vil finne sted. Data kan overføres til andre steder tilhørende oppdragsgiveren innen EU, USA eller andre land til gjennomgang eller analysing av autoriserte personer.

### Innsynsrett og oppbevaring av materiale

Om du samtykker i å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg vil ikke bli slettet.

### Finansiering

Legemiddelfirmaet Bayer produserer regorafenib og vil levere medisinen som skal brukes i denne utprøvingen. EORTC og AGITG har hovedansvaret for at studien blir gjennomført på en korrekt måte og etter gjeldende lover og regler og sykehuset vil få dekket noen av sine utgifter til gjennomføringen av studien. Den ansvarlige legen og andre som deltar i studien har ingen økonomisk vinning eller forretningsmessige interesser av å delta i studien.

### Forsikring

Du er forsikret mot skader av behandling eller prosedyrer i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen. Hvis du mener å ha fått en skade ved bruk av eller gjennom utprøving av legemiddel, kan du søke om erstatning. Norsk pasientskadeerstatning (NPE) behandler søknader om erstatning på vegne av Legemiddelforsikringen. Alle produsenter, importører og utprøvere av legemidler i Norge er dekket gjennom denne ordningen. Du kan få mer informasjon om forsikring av studielegen.

### Informasjon om resultater av studien

Når studien er avsluttet vil studielegen motta en evaluering av resultatene. Du kan etterspørre informasjon om resultatene fra studielegen.

# SAMTYKKE FOR DELTAKELSE I STUDIEN ALT-GIST

Jeg tillater at det tas ekstra blodprøver til forskningsmål i studien som er beskrevet i del A Ja  Nei

Jeg tillater at det utføres ekstra analyser på arkivert vev til forskningsmål i studien som beskrevet i del A Ja  Nei

Jeg er villig til å delta i studien

---

Pasientens navn (BLOKKBOKSTAVER)	Dato	Pasientens underskrift
----------------------------------	------	------------------------

## Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

---

Navn på den som har informert (BLOKKBOKSTAVER)	Rolle i studien	Dato	Underskrift av den som har informert
---	-----------------	------	--------------------------------------

*Skjemaet undertegnes i ett eksemplar. Studiesenteret beholder original, og studiedeltakeren får med seg en kopi.*