

Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving

ARO-012: En randomisert fase II/III-studie med crenolanib versus placebo for pasienter som har GIST med D842V mutasjon.

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemidlet crenolanib. Du har blitt forespurt om å delta fordi du har en type kreft som kalles gastrointestinal stromal tumor (GIST), men en spesiell mutasjon (forandring inne i cellene) som kalles D842V.

Behandlingen for pasienter som har GIST med mutasjonen D842V er i dag begrenset. Standardbehandlingen som i dag brukes for GIST har vanligvis ingen effekt. Derfor er det det ønskelig å finne behandlinger som virker hos denne gruppen av pasienter. Formålet med denne studien er å se om crenolanib kan være en effektiv behandling og om denne tolereres godt. For å finne ut av dette vil to tredjedeler av alle personer som deltar i studien motta crenolanib og en tredjedel vil motta placebo (inaktiv medisin som ser ut som det aktive stoffet, men som ikke inneholder aktiv studiemedisin).

Det er overlege dr. med. Kirsten Sundby Hall ved Oslo Universitetssykehus Radiumhospitalet, som er ansvarlig for utprøvingen i Norge. Legemiddelfirmaet Arog Pharmaceutical Inc (AROG), som har utviklet legemidlet crenolanib, står for igangsetting og tilrettelegging av gjennomføring på verdensbasis. Totalt skal 120 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. Du vil også bli bedt om å opplyse om hvilke andre medisiner du bruker og sykehistorien din vil bli gjennomgått. For kvinner i fertil alder kreves graviditetstest.

Hvis du oppfyller kravene til å delta i studien, vil det bli utført en randomisering (maskinell loddtrekning) for å avgjøre hvilken behandling du skal motta. Verken du eller legen kan påvirke resultatet av loddtrekningen. Verken studielegen, du eller studiepersonalet vil vite hvilken behandling du får.

Oppfølgingen vil være lik for alle deltakere i studien og du vil bli bedt om å komme til kontroller ved sykehuset hver 4. uke så lenge du har effekt av medikamentet. Ved disse besøkene vil det bli gjort en legeundersøkelse, det vil bli utført analyser i blod, 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, første gang ved visitt 3 og deretter hver 8. uke det første året, deretter hver 12. uke så lenge du mottar studiemedisin.

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

To tredjedeler av alle deltakere vil motta aktiv behandling, men vi vet ikke om denne behandlingen vil være effektiv mot din sykdom. En tredjedel av alle deltakere vil motta placebo og ikke få medisin som inneholder aktiv studiemedisin. Alle pasienter vil i tillegg få det beste behandlingstilbudet som eksisterer per nå for denne sykdommen.

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 hyppigere kontroller enn det ellers ville blitt gjort ved standard behandling. Dette resulterer i flere sykehusbesøk enn hva som er normalt. Alle prøver, undersøkelser og studiemedisin er gratis. Du vil få tett oppfølging av studielegen/sykepleier under hele studietiden. Reiseutgifter i forbindelse med studiebesøkene vil bli dekket.

Ved all forskning på nye medisiner finnes det uforutsigbar risiko med å delta, og man kan ikke alltid forutse alle bivirkninger. Bivirkninger kan variere fra milde til svært alvorlige og kan variere fra person til person. De fleste bivirkninger kan behandles, enten med medisiner eller ved å redusere dosen eller stoppe behandlingen. Mange bivirkninger opphører rett etter at du har avsluttet behandlingen som forårsaket dem. I noen tilfeller kan bivirkninger være alvorlige og langvarige, og i verste fall vil de ikke opphøre. Det er viktig at du informerer studielegen din slik at eventuelle bivirkninger kan bli fulgt opp og eventuelt bli behandlet.

Vanligvis tolereres crenolanib godt, men de vanligste rapporterte bivirkningene (> 20 %) er magesmerter, kvalme, oppkast, diaré, påvirkning av leverfunksjon, væskeansamling i kroppen (ødem), oftest rundt øynene, anemi (blodfattig) og tretthet. Crenolanib kan irritere slimhinnen i mage/tarm og du kan få nedsatt appetitt. Skulle du kaste opp blod eller få mørk avføring, må du umiddelbart gi beskjed til studielege eller studiesykepleier. Mange av bivirkningene kan lettes ved behandling av symptomer.

Kontrast ved MR/CT-undersøkelse kan gi ubehag som kvalme, forstoppelse, diaré og oppblåsthet.

Det kan være en risiko for ubehag ved blodprøvetaking.

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 15 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**Hvilke kriterier gjelder for deltakelse?**

Du må være 18 år eller eldre og ha fått diagnosen GIST med mutasjonen D842V. Du må ha signert samtykkeerklæringen som er vedlagt dette informasjonsskrivet, og du må ha gjennomgått noen undersøkelser (screening) for å undersøke om du passer i studien. Screeningundersøkelsene er beskrevet under avsnittet «Hva innebærer studien» på side 1. Det forventes i tillegg at du møter til planlagte studiebesøk. Andre kriterier for deltagelse vil bli gjennomgått av studielegen.

Hvis du velger å ikke delta i studien eller trekker deg fra den, vil du bli fulgt opp på samme måte som andre pasienter som blir behandlet for GIST med mutasjonen D842V. Studielegen vil drøfte dette med deg. Hvis du har spørsmål om annen behandling og mulige fordeler og risiko, kan du be studielegen om mer informasjon. Hvis du bestemmer deg for å trekke deg fra studien før den er slutt, kan studielegen be deg om å gjennomgå noen avsluttende undersøkelser.

Hva skjer i løpet av studien?

Dersom de innledende undersøkelsene viser at du kan delta i studien, vil du kunne starte studiebehandlingen. Hver behandlingssyklus varer i 28 dager. Du vil komme til studiebesøk på dag 1 i hver syklus. Hva som skjer på oppfølgingsbesøkene er beskrevet under avsnittet «Hva innebærer studien» på side 1.

Hvordan skal medisinene tas?

Crenolanib gis i form av tablett på 100 mg og 20 mg, tablettene skal svelges sammen med et stort glass vann (2,5 dl) med eller uten mat. Dosen du skal ta er 100 mg 3 ganger per døgn, helst med ca 8 timer mellom hver dose. Tablettene skal tas til samme tid hver dag.

Du vil få utdelt en dagbok hvor du skal registrere dato, tid og dose crenolanib. Dagboken må du ta med deg til hvert studiebesøk ved sykehuset, sammen med det du har igjen av brukte medisinfopkninger og ubrukt studiemedisin.

Mer om bivirkninger

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

Mindre vanlige bivirkninger (6 til 20 % av pasientene).

Svimmelhet, endret smak, hodepine, tungpusten, rask eller unormal puls, frostrier, opphovning av ansikt, armer og ben, feber, vekttap, utslett og kløe i huden, hyperglykemi (høyt blodsukker), redusert antall blodceller, magesmerter og fordøyelsesproblemer.

Sjeldne bivirkninger (<5 % av pasientene)

Blødninger, heteslag, mangel på kalsium, kalium, natrium og albumin i blodet, ødem i ansikt og andre steder på kroppen, leddsmerter, muskelspasmer, sti på øyet, sure oppstøt, kortpustet ved hvile, søvnproblemer, kraftig svetting, nerveskade.

Som med alle legemidler, kan du få en allergisk reaksjon på crenolanib. Det kan være milde reaksjoner slik som hudutslett, men også alvorlige reaksjoner som for eksempel lavt blodtrykk eller pustevansker.

Noen av de viktigste tegnene på en allergisk reaksjon er utslett, hurtig puls, svetting, redsel, du hovner opp rundt øyne eller i munn og/eller hals og kan få vanskeligheter med å puste og du kan bli svimmel (fordi blodtrykket faller).

Hvis du utvikler en eller flere av disse bivirkningene, må du umiddelbart informere studielegen.

Legen vil da 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 bli sendt til et laboratorium i USA og analyseres på nytt før du starter din første syklus med crenolanib..

Ekstra blodprøver

For å undersøke nivået av medikamentene i blodet ditt vil det bli tatt blodprøver for såkalt farmakokinetiske analyser. Disse prøvene vil bli tatt på dag 1 i syklus 1 (en prøve før du tar medisinen og nye prøver 2, 4 og 8 timer etter) og prøver før du tar medisinen på dag 1 i syklus 2, syklus 3 og deretter hver 8. uke det første året, deretter hver 12. uke så lenge du mottar studiemedisin.

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. Du vil da bli bedt om å komme til besøk ved sykehuset ca hver 12. uke de første to årene, deretter sjeldnere, inntil 5 år etter randomisering. Dersom du ikke lenger ønsker 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 to sikre prevensjonsmetoder 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 hver måned så lenge behandlingen pågår.

KAPITTEL B – DATABESKYTTELSE, BIOBANK, FINANSIERING OG FORSIKRING**Personvern**

Opplysninger som blir registrert 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 Arog pharmaceutical Inc, 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 vil bli sendt til San Diego (California) i USA for analyse og lagret i en forskningsbiobank. Dersom det er materiale til overs etter at blodprøvene er analysert, vil dette bli oppbevart og brukt i framtidig forskning. Prøvene vil bli oppbevart i opp til 20 år før det destrueres.

Hovedansvarlig lege for studien, dr. med. Kirsten Sundby Hall, 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 USA, der databehandling og analyser vil finne sted. Data kan overføres til andre steder tilhørende oppdragsgiveren innen EU, USA eller andre land til gjennomgang eller analysering av autoriserte personer. Innsamlede opplysninger vil slettes eller anonymiseres 15 år etter sluttdato for studien, ca. i år 2038.

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 Arog pharmaceutical inc vil finansiere studiemedisinen crenolanib, undersøkelser og administrative oppgaver i forbindelse med studien.

Arog pharmaceutical inc har hovedansvaret for at studien blir gjennomført på en korrekt måte og etter gjeldende lover og regler og sykehuset vil få dekket 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 ARO-012

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.