

Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving PROMO; En fase II studie med pembrolizumab (MK-3475) for pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelig for kurativ kirurgi

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemidlet pembrolizumab (MK-3475). Alle pasientene som inkluderes i studien vil bli tilbudt studiemedisinen. Hensikten med studien er å undersøke sikkerheten og effekten ved bruk av pembrolizumab hos pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelig for kirurgi.

Det er viktig at du tar deg tid til å lese informasjonen nøye og at du får anledning til å stille spørsmål dersom det er noe du lurer på. Du vil få en signert kopi av dette informasjonsskrivet.

Medikamentet pembrolizumab er godkjent i Norge og flere andre land blant annet for behandling av føflekkreft og lungekreft, men er foreløpig ikke godkjent for behandling av osteosarkom. Du er blitt forespurt om å delta fordi du har osteosarkom som ikke kan opereres. Det er Oslo Universitetssykehus (OUS) som er sponsor og ansvarlig for denne studien.

Hva innebærer studien?

Studien vil inkludere totalt 25 pasienter og vil bli gjennomført ved Oslo Universitetssykehus og Rizzoli Ortopediske Institutt i Italia. Dr. Kjetil Boye ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet, er ansvarlig for gjennomføring av studien.

Før det blir bestemt om du kan delta i studien må du gjennomgå noen undersøkelser (screening) hvor resultatene vil avgjøre om studien vil passe for ditt sykdomstilfelle. I tillegg kan det bli tatt en ny prøve fra svulstvevet, alternativt vil tidligere lagrede vevsprøver bli undersøkt. Detaljer om undersøkelsene kan du lese om i kapittel A. Dersom det blir aktuelt for deg å delta i studien, vil du kunne få behandling i inntil 2 år, men dette vil være avhengig av din sykdomsutvikling og effekt av studiemedisinen. Du vil også få tett oppfølging av studielegen.

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. Dersom du ikke ønsker å delta i studien eller avbryter deltakelsen, vil du få den behandling som din studielege mener vil være best for deg. Studielegen vil om nødvendig forklare deg ulike behandlingsalternativer og informere om mulige fordeler og ulemper med disse.

Mulige fordeler, ulemper og alvorlige bivirkninger

Vi vet ikke på forhånd hvordan behandlingen virker på den enkelte pasient. Informasjonen som samles inn i løpet av dette forskningsprosjektet vil gi kunnskap om hvordan pembrolizumab virker for pasienter med osteosarkom. 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 uforutsigbare risikoer med å delta og man kan ikke alltid forutse alle bivirkninger. Ved pembrolizumab kan graden av bivirkninger variere fra milde til alvorlige, og de vanligste bivirkningene (forekommer hos $\geq 10\%$) er diare, kvalme, kløe, tretthet, kraftløshet og leddsmerter. Noen bivirkninger kan være alvorlige og kreve sykehusinnleggelse. Det er også mulig at det kan oppstå bivirkninger som vi ikke kjenner til enda. Man vet heller ikke med sikkerhet hvordan pembrolizumab og andre legemidler påvirker hverandre, og det vil derfor være viktig å diskutere med studielegen om du bruker andre medikamenter. Mer detaljer angående bivirkninger med pembrolizumab finnes i kapittel A "Bivirkninger og eventuelle ubehag", side 4-5. Du vil bli fulgt opp nøye i løpet av studien og eventuelle bivirkninger vil bli registrert ved hvert studiebesøk.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg, skal kun brukes slik som beskrevet i dette informasjonsskrivet. Alle opplysninger og prøver vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden, vil kun bli oppbevart på sykehuset og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne.

Personlig informasjon som kan knytte deg til studien (signert pasientinformasjon og identifikasjonsliste) vil bli oppbevart i 15 år etter avslutning av studien og deretter slettet. Forventet dato for sletting av opplysninger er ca. år 2038. Lenger oppbevaring av informasjonen kan bli nødvendig grunnet krav fra myndighetene. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien. Dette vil ikke ha konsekvenser for din videre behandling. Du undertegner samtykkeerklæringen dersom du ønsker å delta. Dersom du ønsker å slutte med studiemedisinen, må du kontakte studiepersonalet. Det vil være av verdi for studien om du likevel vil fortsette i studien uten å ta studiemedisin. Studiepersonalet kan fortelle deg hvilke studieprosedyrer som i så fall fortsatt må gjennomføres og hvilken informasjon som må innhentes fra deg.

Etisk og faglig vurdering

Etter gjeldende regler er studien vurdert og godkjent av Statens legemiddelverk. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, REK, har godkjent at prosjektet gjennomføres. Har du spørsmål til studien eller om dine rettigheter, ta kontakt med:

Dr. Kjetil Boye ved Radiumhospitalet, OUS, tlf. nr.: 22 93 50 27 (direkte) eller 22 93 40 00 (sentralbord).

Studiesykepleier Stine Næss ved Radiumhospitalet, OUS, tlf. nr.: 22 93 46 89 (direkte)

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A

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

Samtykkeerklæringen følger etter kapittel B. – *Signeres av både i) personen som samtykker til å delta i studien, og ii) personen som har informert om studien, og som kan bekrefte at informasjonen er gitt.*

Kapittel A – Utdypende forklaring om hva studien innebærer

Hvilke kriterier gjelder for deltakelse?

For å kunne delta i studien må du være over 18 år og ha osteosarkom som ikke er tilgjengelig for kurativ kirurgi. 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 består blant annet av en fysisk undersøkelse, måling av blodtrykk, høyde og vekt. Det vil bli tatt blodprøver, og du må gjennomgå en CT-undersøkelse og en PET-undersøkelse. I tillegg vil det bli tatt en vevsprøve av svulsten, eventuelt vil tidligere lagrede vevsprøver bli brukt. 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 studielegen anbefale andre behandlinger, som for eksempel kan være ulike typer cellegift. 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 3 uker hvor 200 mg pembrolizumab blir gitt som en intravenøs infusjon over 30 minutter første dag i hver syklus. Ved hvert besøk (hver tredje uke) vil det også bli tatt blodprøver og eventuelle bivirkninger vil bli registrert. Det vil også regelmessig bli tatt urinprøver og CT-bilder. Før behandling, ved uke 6 og 18 i studien vil det også bli tatt en PET/CT-undersøkelse.

Du vil motta studiemedisin så lenge kreftsykdommen ikke forverres, du får alvorlige bivirkninger eller av andre årsaker må/vil slutte med behandlingen. Hvis kreftsykdommen ikke har forverret seg etter 35 sykluser (ca 2 år), stoppes behandlingen. Du fortsetter da med studiebesøk hver 9. uke inntil kreftsykdommen eventuelt forverrer seg, du påbegynner en ny behandling eller studien avsluttes. Dersom det oppstår forverring av sykdommen eller du har behov for annen behandling avslutter du studiebesøkene. Det er allikevel ønskelig å registrere hvordan det går med deg, og vi vil gjerne kontakte deg på telefon hver 12. uke, eller studiepersonalet får slik opplysning fra fastlegen eller lokalsykehus, frem til studien avsluttes. Studiens avslutning er estimert til 2023.

Dersom studielegen finner det nødvendig, kan det bli aktuelt at du må møte til hyppigere studiebesøk, og/eller du kan bli bedt om å avslutte studien tidligere enn planlagt og eventuelt bli kalt inn til et avsluttende besøk. En grunn til å avslutte studien tidligere, kan f.eks. være at det blir behov for annen behandling.

Dersom du opplever sykdomsforverring mer enn 8 uker etter en avsluttet behandling på 35 sykluser og gitte kriterier er oppfylt, kan du motta pembrolizumab ytterligere opp til 17 sykluser. Studielegen vil diskutere dette med deg. Når du slutter med studiemedisin, vil du bli innkalt til et oppfølgingsbesøk.

Blod og vevsprøver

Før oppstart av behandling i studien vil det bli tatt blodprøver. Det vil også bli tatt en vevsprøve fra kreftsvulsten (primærsvulsten og/eller spredningssvulst). Etter oppstart av behandlingen, vil det regelmessig bli tatt blodprøver. Etter 9 uker vil det også bli tatt en ny vevsprøve fra den samme svulsten, dersom den er tilgjengelig for prøvetakning. I tillegg vil det regelmessig bli tatt blodprøver til forskning, hvor målet er å identifisere sirkulerende biomarkører som kan ha betydning for osteosarkom. Forskningsprøver vil bli oppbevart og analysert ved Institutt for Kreftforskning og Avdeling for patologi, begge ved Oslo Universitetssykehus/Radiumhospitalet.

Genetiske undersøkelser og dypsekvensering

Fra vevsprøvene vil det bli gjort undersøkelser for å avdekke genetiske forandringer som har betydning for forståelsen av sykdommen osteosarkom. Som ledd i dette vil det bli gjort såkalt dypsekvensering, som betyr at man kartlegger alle genene i menneskets arvemateriale (genomet), totalt over 20 000 gener, og i detalj kartlegger utvalgte, avgrensede områder av genomet. Formålet er å avdekke molekylære endringer som har betydning for osteosarkom, og vil gjøre det mulig å utlede sammenhenger mellom molekylære avvik i svulsten, sykdomsutvikling og behandlingsrespons. Molekylære avvik i svulsten kan sammenstilles med tilsvarende funn i svulster fra andre pasienter for å finne/vurdere om det er felles trekk i osteosarkom fra ulike pasienter. Prøvene vil bli analysert for å avdekke genforandringer i kreftcellene, og vil ikke bli brukt for å påvise anlegg for arvelige sykdommer. Man kan likevel ikke utelukke at det tilfeldig kan bli oppdaget genforandringer med generell helsemessig betydning. Ved slike utilsiktede funn vil vi kontakte Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF for råd og eventuelt bistand til genetisk veiledning.

Annet

Du vil også bli bedt om å fylle ut spørreskjema angående livskvalitet og helse.

Bruk av andre legemidler

Enkelte legemidler bør ikke brukes sammen med studiemedisinen, og legen vil nøye forklare deg hvilke medisiner dette gjelder. Det er derfor viktig at du rådfører deg med studielegen før du starter med nye medisiner eller endrer dosering av dine vanlige medisiner. Dette gjelder også legemidler du får kjøpt uten resept (inklusive naturpreparater).

Kan jeg avslutte studien tidligere?

Studien kan stoppes av legemiddelmyndigheter eller sponsor (OUS), for eksempel dersom det oppstår ny kunnskap om bivirkninger eller andre uheldige effekter som ikke gjør det forsvarlig å fortsette 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.

Hvilke bivirkninger og eventuelle ubehag er registrert?

Utover det som er nevnt på side 2, er det registrert følgende vanlige bivirkninger ved bruk av medisinen i denne studien:

Vanlige bivirkninger (forekommer hos 1-10%):

- Lave verdier av røde blodceller og blodplater
- Betennelse i skjoldbruskkjertelen og hypofysen
- Plager fra fordøyelsessystemet: betennelse i tykktarmen, oppkast, magesmerter, såre slimhinner, forstoppelse og munntørhet
- Hudreaksjoner: tørr hud, rødt utslett, eksem, redusert pigmentering av huden og hårtap
- Luftveier: Betennelse i luftveiene, tungpustethet og hoste
- Muskel- og skjelettsystemet: Muskelsmerter, muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter, og muskelpasmer
- Nevrologiske: Hodepine, endret smakssans, svimmelhet og endret eller nedsatt nervefunksjon
- Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt, vekttap og dehydrering
- Øvrige: Kraftløshet, tørre øyne, hetetokter, feber, forhøyede leverprøver og økt tendens til vannansamling i kroppen

Du kan føle ubehag eller besvær ved noen av prosedyrene i denne studien. Intravenøs infusjon kan gi ubehag, irritasjon, blåmerke, lekkasje av medisin og i sjeldne tilfeller infeksjon, kvalme og svimmelhet. Pembrolizumab er et antistoff, og akutte infusjonsreaksjoner kan forekomme. Dette er reaksjoner som kan oppstå under eller direkte etter infusjon av pembrolizumab og kan medføre endring i blodtrykk, hoste, svimmelhet, hjertebank, pustevansker, feber, hodepine, ledd/muskelsmerter, utslett, kløe, svette tretthet og oppkast. Ved CT og PET/CT utsettes du for en liten stråledose. Prøver (biopsier) av svulstvev kan medføre smerte, blåmerker, blødning, rødhet, lavt blodtrykk, hevelse og/eller infeksjon i stikkstedet. Allergisk reaksjon på bedøvelsen kan forekomme.

Ny informasjon

Det kan forekomme bivirkninger eller risiko som til nå er ukjent. Dersom det fremkommer ny informasjon som kan påvirke ditt ønske om å fortsette i studien, vil du bli informert om dette så fort som mulig.

Graviditet og amming

Det er ukjent om studiemedisinen påvirker fosterutviklingen eller barn som ammes. Dersom du er gravid, prøver å bli gravid, eller ammer, kan du ikke delta i studien. Fertile kvinner vil bli graviditetstestet (blod- eller urinprøve) før studiestart og hver 6.uke i løpet av behandlingen, samt 30 dager etter avsluttet behandling.

Hvis du er kvinne og kan få barn, må du bruke sikker prevensjon gjennom hele studien og i en periode på 120 dager etter siste dose pembrolizumab. Dersom dette er aktuelt vil studielegen gi deg utdypende informasjon om dette. Kontakt studielegen umiddelbart dersom du blir gravid i løpet av studien. Behandlingen med studiemedisinen vil da bli stoppet, og studien kan bli avsluttet for ditt vedkommende.

Dersom du er mann og partneren din er gravid eller prøver å bli gravid, kan det være risiko. Dere må begge bruke sikker prevensjon gjennom hele studien som nevnt over, og i en periode på 120 dager etter siste dose pembrolizumab. Kontakt studielegen umiddelbart dersom partneren din blir gravid i løpet av studien.

Hvordan er videre oppfølging?

Det kan være behov for å innhente opplysninger om hvordan det går med deg etter at studien er avsluttet, for videre å vurdere sikkerhet og effekt av studiebehandlingen. Dette kan medføre at du blir kontaktet av

studiepersonell per telefon eller brev. Om din studielege eller studiesykepleier ikke får kontakt med deg kan han/hun ta kontakt med den personen du har oppgitt som pårørende, din fastlege eller ditt lokalsykehus hvor man kan innhente opplysninger gjennom offentlige registre som leger har tilgang til. Dette gjelder ikke dersom du trekker ditt samtykke til deltakelse, som beskrevet i kapittel B.

Hvilket ansvar har pasienten/studiedeltakeren?

Ved deltakelse i studien må du selv ta ansvar for å

- fortelle om hvilke andre medisiner du tar og eventuelle forandringer i din medisinerings
- fortelle studielegen om det du tror kan være bivirkninger av medisinen, om du blir skadet, om du skal gjøre et inngrep, og om du får annet ubehag
- informere studielegen om eventuell endring i adresse, telefonnummer eller kontaktinformasjon.

Hva med kompensasjon til dekning av utgifter?

Du vil ikke få betaling for å delta i studien, men samtidig skal deltakelse ikke medføre ekstra utgifter for deg. Egenandel ved enkelte undersøkelser kan likevel forekomme dersom disse anses som standard oppfølging. Eventuelle reiseutgifter i forbindelse med studien vil bli dekket etter avtale med studielegen for pasienter bosatt i Norge.

Kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er informasjon som kan være sensitiv; din fødselsdato, kjønn, helseopplysninger og resultater fra undersøkelser og prøver gjort ved studiebesøkene. Det kan også være behov for å innhente informasjon om tidligere behandlinger og sykdommer som er relevant for studien fra ditt lokalsykehus og din fastlege. Henvissende lege og din fastlege vil få kopi av journalnotat fra dine studiebesøk dersom du ikke har noe i mot det. Videre kan det være behov for å innhente opplysninger om hvordan det går med deg etter at studiebehandlingen er avsluttet fra ditt lokalsykehus og/eller din fastlege. All informasjon vil bli behandlet konfidensielt.

Representanter fra Oslo Universitetssykehus (sponsor), Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i journalen din. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt. Resultatene fra studien kan publiseres i vitenskapelig sammenheng og på internett, men det vil ikke være mulig å identifisere deg. Denne studien er vurdert og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Rett til å avbryte studien

Hvis du ønsker å stoppe med studiemedisinen uten å trekke tilbake ditt samtykke, vil du bli spurt om å fortsette med oppfølging i henhold til studievisitter og studieprosedyrer beskrevet i kapittel A. Ønsker du å stoppe med studiemedisinen og ikke ønsker noen form for oppfølging, står du fritt til når som helst å trekke tilbake ditt samtykke til deltakelse. Ingen nye helserelaterte opplysninger om deg vil bli innhentet etter denne datoen. Helserelaterte opplysninger om deg som allerede er innhentet, kan imidlertid fremdeles brukes og overleveres til andre som beskrevet i dette dokumentet.

Forskningsbiobank

Vevsprøvene og blodprøver som blir tatt i denne studien, vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus som Dr. Kjetil Boye er ansvarlig for. De fleste prøver destrueres etter analyse, men enkelte blod- og vevsprøver vil kunne lagres i påvente av nye analysemetoder. Maksimum lagringstid er til år 2038. Dersom du trekker tilbake ditt samtykke kan du også be om at eventuelle rester av blod og vevsmateriale blir destruert.

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 utleveres til Oslo Universitetssykehus. Opplysningene eller materiale kan også sendes til samarbeidspartnere i Norge og utlandet. Fordi dette er et medikament som er under utprøving er Oslo Universitetssykehus forpliktet til å orientere legemiddelprodusenten Merck om alvorlige uønskede hendelser. Merck er lokalisert i USA og det gjøres oppmerksom på at USA har lover som ikke tilfredsstillende europeisk personvernlovgivning. Merck har imidlertid forpliktet seg til å følge den europeiske standarden for vern av personopplysninger. Alle opplysninger som vil bli overlevert til Merck vil være aidentifisert.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale

Hvis du sier ja til 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. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg, vil ikke bli slettet.

Økonomi

Studien får gratis tilgang på pembrolizumab fra legemiddelprodusenten Merck. Øvrige utgifter dekkes av Oslo universitetssykehus og via diverse tildelte forskningsmidler. Studiepersonalet ved senteret har ikke forretningsmessige interesser når det gjelder Merck.

Forsikring

Du er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen (NPE - Norsk pasientskadeerstatning). Eventuell erstatning fra NPE vil bli gitt uavhengig av om det er utvist skyld. Hvis du bestemmer deg for ikke å godta erstatning fra NPE og du blir skadet som en direkte følge av studiemedisinen eller en riktig utført prosedyre som kreves i henhold til studieplanen, vil sponsor betale rimelige kostnader for medisinsk behandling. Sponsor vil ikke gi andre former for erstatning. I tråd med norske forhold frasier du deg ikke dine juridiske rettigheter mot institusjonen, utprøveren eller sponsor for ansvar ved uaktsomhet.

Informasjon om utfallet av studien

Du har rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien. Studielegen vil kunne fortelle deg dette når studieresultatene er klare.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg har mottatt skriftlig og muntlig informasjon om studien, spørsmålene mine er besvart, og jeg er villig til å delta i studien.

Deltakernavn

Signatur

Dato

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Pasientnr.: _____

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien.

Navn på person som har informert om studien

Signatur

Rolle i studien

Dato

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