

Forespørsel om deltakelse i en utprøving av medisinsk utstyr

EN MULTISENTER RANDOMISERT ÅPEN, FASE II/III-STUDIE, FOR Å SAMMENLIGNE EFFEKT AV NBTXR3, IMPLANTERT SOM INTRATUMORINJEKSJON OG AKTIVERT AV STRÅLEBEHANDLING, SAMMENLIGNET MED STRÅLEBEHANDLING ALENE, HOS PASIENTER MED LOKALT AVANSERT BLØTVEVSSARKOM I EKSTREMITETER OG TRUNCUSVEGG

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt (studie) som innebærer utprøving av et medisinsk utstyr (nanopartikler) NBTXR3 for behandling av lokalt avansert bløtvevssarkom lokalisert i ekstremiteter eller i visse deler av kroppen. NBTXR3 injiseres i svulsten, og aktiveres ved strålebehandling. Hovedformålet med denne studien er å se om injisering av NBTXR3, med påfølgende strålebehandling, er mer effektiv enn strålebehandling alene før kirurgisk fjerning av svulsten. Du blir forespurt om å delta fordi du har bløtvevssarkom, enten som nylig diagnostisert sykdom eller lokalt tilbakefall.

Nanomedisinfirmaet Nanobiotix Inc. er ansvarlig for studien, og Dr. Jan Peter Poulsen ved avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF Radiumhospitalet, er ansvarlig studielege for studien i Norge. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk og Helsedirektoratet har gitt tillatelse til oppstart av studien.

Hva innebærer studien?

Før du starter studien må du gi skriftlig samtykke om deltakelse. Hvis du bestemmer deg for å delta i studien vil du gjennomgå en del tester og vurderinger for å avgjøre om du kan delta i studien. Dette tar ca 3 uker. Du vil gjennomgå en legeundersøkelse, måling av blodtrykk, temperatur, puls og vekt. Det vil bli tatt blod- (10 ml), urin- (hvis du er kvinne) og en vevsprøve fra svulsten. Eventuelle medisiner du bruker og sykehistorien din vil bli gjennomgått. Kvinner i en fertil alder må ta en graviditetstest. Det blir også gjort MR og CT.

Hvis forhåndsbestemte kriterier for deltagelsen i studien er oppfylt vil du bli inkludert og du vil bli trukket ut til å få behandling enten i gruppe A (NBTXR3 og strålebehandling) eller gruppe B (strålebehandling). Det er tilfeldig hvilken gruppe du vil tilhøre. Både du og legen din vil vite hvilken behandling som blir gitt.

Dag Inj/injeksjon av NBTXR3: Dagen man får injeksjon av NBTXR3 kalles Dag Inj. Hvis du er i gruppe A, vil NBTXR3 bli injisert inn i svulsten. Det vil bli gjort ved hjelp av ultralyd eller CT veiledning. Det vil også tas blodprøver (10 ml). Studielegen eller studiesykepleieren vil spørre deg om hvordan du har det og hvilke medisiner du har tatt siden det siste besøk.

Dag 1-Dag 36: Dagen man får første strålebehandling kalles Dag 1. Både de som er i gruppe A og i gruppe B får strålebehandling. Alle vil få strålebehandling 5 dager i uken i 5 uker. Det vil bli tatt blodprøver av deg og du vil bli undersøkt på poliklinikken hver uke. Studielegen eller studiesykepleieren vil spørre deg om hvordan du har det og hvilke medisiner du har tatt siden ditt siste besøk. Ved slutten av strålebehandlingsperioden vil du også få gjennomført to MR. Det totale volumet av blod innhentet i løpet av de 5 behandlingssukene vil være omtrent 40 ml.

Etter endt strålebehandling vil det være en rekonvalesensperiode på ca 5 uker.

Dag 64-Dag 71: Uken før operasjonen vil du gjennomgå en CT av svulsten.

Dag 71-Dag78: Ca 5 uker etter endt strålebehandling vil du gjennomgå en operasjon for å fjerne svulsten. Du vil bli lagt inn på sykehus for mer enn én overnatting for å fjerne svulsten og for overvåking av hvordan såret heles. Før operasjonen vil det bli tatt nye blodprøver (10 ml), og det vil gjøres ny legeundersøkelse, og ny MR vil bli tatt. Studielegen eller studie-sykepleieren vil spørre deg om hvordan du har det og hvilke medisiner du har tatt siden ditt siste besøk. Etter operasjon vil du bli bedt om å returnere til sykehuset hver 2–3 dager for å kontrollere helsetilstanden din (minimum 14 dager).

Dag 86-Dag 93: 14 dager etter operasjonen anses du som ferdig med behandlingsperioden i studien og det vil bli gjennomført en avslutningsundersøkelse. Studielegen eller studiesykepleieren vil spørre deg om hvordan du har det og hvilke medisiner du har tatt siden ditt siste besøk og det vil gjøres en ny legeundersøkelse. Det vil også bli tatt blodprøver (10 ml).

Selv om du regnes med som ferdigbehandlet i studien på dette tidspunktet, vil all nødvendig medisinsk behandling fortsette.

Dag 94 og videre: Du går nå inn i en oppfølgingsperiode og vil bli bedt om å komme til studiepoliklinikk hver 8. uke de første 6 månedene, deretter hver 6. måned til Nanobiotix Inc. velger å avslutte studien. Ved hvert besøk vil det bli gjort legeundersøkelse, og det vil bli tatt nye blodprøver (10 ml). Ny MR og CT vil bli tatt, og studielegen eller studiesykepleieren vil spørre deg om hvordan du har det og hvilke medisiner du har tatt siden ditt siste besøk.

Avhengig av din helsetilstand kan det være nødvendig med hyppigere kontroller som en del av din behandling (utenom studiet).

Dersom du ønsker å trekke deg fra studien ber vi deg ta kontakt med studielegen. Du vil da få tilbud om å komme til et avsluttende studiebesøk der legen vil diskutere andre behandlingsmuligheter med deg. Legen din kan også trekke deg fra studien om han/hun mener dette er til ditt eget beste.

Hvis det kommer ny informasjon om behandlingen som kan påvirke din videre deltakelse i studien, vil studielegen din informere deg om dette snarest. Studien kan underveis bli stoppet når som helst av Nanobiotix Inc. eller av myndighetene.

Hvis du blir syk eller trenger øyeblikkelig hjelp i løpet av studien, må du informere det medisinske personalet om at du er en del av denne studien og be dem kontakte studiepersonalet umiddelbart.

Mulige fordeler, ulemper og bivirkninger

Vi vet ikke på forhånd om pasientene som deltar i studien vil få nytte av behandlingen, men informasjon fra dyrestudier og en tidligere pasientstudie med NBTXR3 har vist at NBTXR3 aktivert med strålebehandling kan ha en positiv effekt på svulsten slik at den er lettere å fjerne kirurgisk. NBTXR3 er ikke aktivt når det ikke bestråles.

NBTXR3 tolereres generelt godt. De vanligste bivirkningene som er sett er smerte på injeksjonsstedet den dagen du får en injeksjon og feber.

Vanlige bivirkningene til strålebehandling er tretthet, og hudreaksjoner på området som bestråles.

Det kan være bivirkninger som ennå ikke er kjent. Du må derfor informere studielegen eller studiesykepleieren om alle tegn og symptomer som du måtte oppleve under deltakelsen i studien.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet ovenfor. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennbare opplysninger. En kode knytter deg til dine data og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden, vil kun bli lagret på klinikken/sykehuset, og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne listen.

All informasjon om tester og resultater vil bli lagret i 15 år etter at sluttrapporten for studien foreligger. De aidentifiserte dataene vil deretter bli slettet. Dersom studien foreløper som vanlig vil dette bli ca i år 2032.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Deltakelse i studien er frivillig. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien, uten at det har konsekvenser for din videre behandling. Du undertegner samtykkeerklæringens siste side dersom du ønsker å delta.

Har du spørsmål om studien, ta kontakt med studielege dr. Jan Peter Poulsen ved avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus HF Radiumhospitalet, via sentralbordet, telefon 22 93 40 00

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, datavern, finans og forsikring er å finne i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæringen følger etter kapittel B – Signeres av den som samtykker til å delta i studien. Personen, som har informert om studien, kan bekrefte at informasjonen er gitt.

Kapittel A – Utdypende forklaring av hva studien innebærer

Kriterier for deltakelse

Kvinner og menn over 18 år med avansert bløtvevssarkom lokalisert i ekstremiteter eller i brystveggen eller i nedre ryggen (sarkom i magen är utelukket) som etter vanlige behandlingsprinsipper vil motta strålebehandling. Kvinner i fertil alder må ta en graviditetstest og bruke prevensjonsmidler i løpet av hele studieperioden. Før du kan delta i studien vil studielegen undersøke om du oppfyller de øvrige kravene til deltakelse og sjekke at du ikke har noen påviste helseproblemer som tilsier at du ikke bør delta.

Bakgrunnsinformasjon om studien

Dette er en studie som blir gjennomført på ca 30 forskningssentra både i Europa, USA og Canada. Det er planlagt å inkludere ca 156 pasienter, hvorav 5 pasienter i Norge.

Det medisinske utstyret NBTXR3 er en injeksjonsvæske bestående av nanopartikler (veldig små partikler), laget slik at de trenger inn i kreftcellene. NBTXR3 settes inn i svulsten ved injeksjon før strålebehandling. Nanopartiklene aktiveres med strålebehandling. Når nanopartikler aktiveres av røntgenstråler under strålebehandlingen frigir de en stor mengde energi i kreftcellene. Denne energien vil øke ødeleggelsen av kreftcellene. Den forventede effekten av produktet er å forbedre effekten av strålebehandling. Nanopartiklene er kun aktive under selve strålebehandlingen og har ingen effekt utenom aktiveringen med røntgenstråler.

Tidligere studier viste at når svulsten blir behandlet med NBTXR3 kombinert med strålebehandling, blir svulsten mindre, og dermed lettere å fjerne kirurgisk. Med denne studien ønsker man å teste ut NBTXR3 på flere pasienter, men også sammenligne denne behandlingen med standard preoperativ strålebehandling.

NBTXR3 vil bli administrert til pasientene i gruppe A i en konsentrasjon på 53,3 g / l, og ved et volum som tilsvarer 10 % av svulstens volum.

Alternativ behandling?

NBTXR3 er ikke tilgjengelig for behandling utenom i kliniske studier. Hvis du bestemmer deg for å ikke delta i denne studien vil du få vanlig standart behandlingen for din sykdom. Denne behandlingen kan også resultere i bivirkninger som enten er tilsvarende bivirkningene med NBTXR3, eller andre bivirkninger. Dette vil avhenge av hva slags behandling studielegen mener er best for deg.

Kontroller og undersøkelser

Din helsetilstand vil bli overvåket underveis i hele studieperioden og du vil ved alle besøk bli bedt om å informere studielegen om mulige bivirkninger eller om du har vært syk siden siste besøk.

Mulige ulemper og bivirkninger, fortsettelse

Ingen betydelige bivirkninger (toksisitet) har blitt observert med NBTXR3 hos dyr bortsett fra irritasjon og smerter i huden ved injeksjonsstedet. I dyrestudier har det også blitt observert noe skade på røde blodceller hos dyr som fikk en svært langsom injeksjon av NBTXR3. Det var i disse studiene ingen forskjell i bivirkninger blant dyr som fikk NBTXR3 kombinert med strålebehandling og hos dem som fikk strålebehandling alene.

Hos mennesker ble få bivirkninger relatert til produkt NBTXR3 sett for de 20 pasientene som ble behandlet: lokal smerte, betennelse på svulststedet og feber. De fleste av bivirkningene er relatert til injeksjonsprosedyren. Disse bivirkningene er forbigående.

Injeksjonsprosedyren:

NBTXR3 må injiseres direkte inn i svulsten av intervensjonsradiologen på det sykehuset som er opplært i prosedyren. Du vil få en premedisinering for å være avslappet og en lokalbedøvelse.

Injeksjon av NBTXR3 kan føre til noen bivirkninger:

- Risiko for hematom: Denne risikoen er redusert ved å sjekke blodplatetallet, koagulasjonsresultater, og for å bekrefte at du ikke tar noe legemiddel som forstyrrer koagulasjon. Injeksjonen gjøres med ultralydstyring for å unngå karpunktering
- Risiko relatert til volumet som injiseres: smerte, ødem, lokal betennelse. Disse bivirkninger bedres ved anvendelse av smertestillende, anksiolytiske medikamenter, og antiinflammatoriske midler. Disse bivirkningene er forbigående og forsvinner etter høyst tre dager.
- Risiko for tumorspredning. Når en hvilken som helst tumor punkteres er det en risiko for tumorspredning på nålens rute. Risikoen for tumorspredning reduseres ved bruk av en bestemt prosedyre, (1) én nål ved punkteringspunktet og kun én retur rute, ikke flere punkteringer med samme nål på ulike punkter. (2) ordningen for injeksjonen settes opp av kirurgen og intervensjonsradiologen, slik at alle punkteringspunktene er i området av strålebehandlingen og vil bli høstet av operasjonen. Basert på fase I-hovedresultater, har ingen spredning av sarkomceller blitt observert.

Etter injeksjonen vil du forbli på sykehuset inntil legen bestemmer at du er tilstrekkelig restituert til å dra hjem (minimum 6 timer observasjon). Når du forlater sykehuset, vil du bli få et telefonnummer som du kan nå en studielege på når som helst på døgnet hvis du opplever problemer etter inngrepet. Det er ingen planlagte innleggelses som en del av denne utprøvningsprotokollen, men hvis du opplever alvorlige skader eller komplikasjoner under eller rett etter NBTXR3-injeksjonen, kan du bli innlagt på sykehus for videre observasjon og behandling av problemet.

Strålebehandling:

Lokale reaksjoner som følge av strålebehandlingen er lokalt ødem, hudreaksjoner som rødme og sårhet, tap av hårvekst på det bestrålte området, smerte og forsinket heling av operasjonssår. Symptomer kan være mindre, moderate eller alvorlige.

Andre ulemper

I studien vil det bli tatt flere prøver og utført hyppigere kontroller enn det ellers vil blitt gjort ved standard behandling. Dette medfører flere sykehusbesøk enn hva som er normalt.

Vevsprøve

Å ta en vevsprøve kan medføre noe ubehag som kan behandles med vanlige smertestillende midler. Det kan også i enkelte tilfeller oppstå mindre blødninger og bloduttredelser. Studielegen vil forklare deg om risiko og/eller ubehag som kan oppstå som følge av en slik vevsprøvetakning.

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 dere bruker sikker prevensjon mens du deltar i studien. Det kreves at både du og partneren din bruker en form for sikker prevensjon samtidig. Kvinner i fertil alder må avlegge negativ graviditetstest før injeksjon av NBTXR3. Hvis du blir gravid i løpet av studien, må behandlingen stoppes, og du blir tatt ut av studien. Hvis du blir gravid innen 28 dager etter utløpet av behandlingen, må du gi studielegen beskjed umiddelbart. Studielegen vil gi Nanobiotix Inc. innsamlet informasjonen for hensiktsmessig oppfølging.

Hvis du er mann og hvis partneren din blir gravid under din deltakelse i studien, må du gi studielegen beskjed umiddelbart. Partneren din vil bli bedt om å undertegne et skjema for informert samtykke for å gi studielegen tillatelse til å innhente informasjon om din graviditet. Denne informasjonen vil bli overført til Nanobiotix Inc. for en sikkerhetsoppfølging.

Pasientens/deltakerens ansvar

I løpet av studien skal du alltid følge studielegens instruksjoner og rapportere umiddelbart skader eller uvanlige symptomer. Du må ikke ta noen nye legemidler uten å forhøre deg med din studielege først. Dersom du skulle få akutt behandling for noe, må du informere studielegen umiddelbart.

Du kan ikke delta i andre kliniske studier så lenge du er med i denne.

Frivillig deltakelse

Deltakelse i studien er frivillig og du kan trekke deg fra studien når som helst. Dette vil ikke ha noen konsekvenser for deg, og det vil ikke påvirke din tilgang til den beste standardbehandlingen. Studielegen eller sponsor (Nanobiotix Inc.) kan også bestemme seg for å stoppe din deltakelse i studien av følgende grunner: ved sykdomsprogresjon, bivirkninger, mangelfullt oppmøte til studievisittene, og ved graviditet. Det kan også foreligge andre omstendigheter der studielegen eller sponsor beslutter å ikke fortsette med studien.

Hvis du slutter i studien vil du og studielegen diskutere den beste måten å gjøre dette på. Vi vil beholde dataene og prøvene vi har tatt av deg.

Kompensasjon

Du vil ikke motta penger for å delta i denne studien. Alle studieprosedyrer er gratis. Du vil bli kompensert for reisekostnader du har i forbindelse med studiebesøkene.

Kapittel B – Personvern, biobank, finansiering og forsikring

Personvern

Personopplysninger fra din pasientjournal og informasjon fra din deltakelse i denne studien vil bli samlet inn og behandlet elektronisk i en database av sponsoren (Nanobiotix Inc.) eller av den organisasjonen som er leid inn av sponsor til å gjøre dette. Informasjon om din helse kan inkludere detaljer om medisinske undersøkelser så vel som resultater fra blodprøver, røntgenundersøkelser, vevsprøver, og andre medisinske prosedyrer. Det kan også hende at studielegen/studiesykepleieren må hente opplysninger hos din fastlege.

Representanter fra sponsor og / eller en tredjepart som arbeider med sponsoren på utprøvningsstedet, 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 din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

Forskningsbiobank

Blod- urin- og vevsprøver som blir tatt vil bli lagret i en forskningsbiobank. Ansvarlig for forskningsbiobanken er Dr. Jan Peter Poulsen ved avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF Radiumhospitalet. Prøvene destrueres og slettes innen 14 dager etter analysen, bortsett fra vevsprøver som kan lagres opptil 2 år , da de blir destruert og slettet. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du samtykke til at det biologiske materialet inngår i forskningsbiobanken.

Det biologiske materialet kan bare brukes etter godkjenning fra den Regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Du kan når som helst kreve at blodprøver og vevsprøver som samles inn fra deg destrueres ved å kontakte din studielege. Dersom du krever at prøvene skal destrueres kan du ikke lenger delta i studien. Data fra allerede analyserte prøver som samlet inn før din anmodning om å destruere prøvene, kan bli brukt i studien.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til innsyn i din journal og at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til Nanobiotix Inc. (Frankrike). Noen av partene som kan ha innsynsrett i dine data, kan være lokalisert utenfor Norge, inkludert i land utenfor EU/EØS og med lover som ikke tilfredsstillende europeisk personvernlovgivning. Nanobiotix Inc. vil imidlertid sette i verk nødvendige tiltak for å holde din personlige helseinformasjon konfidensiell.

Ved å signere dette dokumentet samtykker du til at overføring av din personlige helseinformasjon i tilknytning av til dette forskningsprosjektet, overføres til slike land. Hvis studien blir publisert vil din identitet forbli konfidensiell.

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. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn fler opplysninger eller prøver av deg. Opplysninger som allerede er innsamlet vil ikke bli slettet.

Finansiering

Studien og forskningsbiobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Nanobiotix Inc. Oslo Universitetssykehus får betalt per pasient for å dekke sine kostnader ved utføring av studien. Bortsett fra dette er det ingen andre finansielle interessekonflikter, eller andre forbindelser mellom studielegen eller sykehuset og sponsoren av studien. Studiepersonellet blir ikke betalt av Nanobiotix Inc. og har ingen økonomiske interesser knyttet til resultatene av forskningen.

Forsikring

En forsikring blir tatt ut for deltakere i denne studien. Forsikringen dekker skader som følge av denne studien. Dette gjelder for skader som oppstår under deltakelse i studien, og inntil fire år etter avsluttet deltakelse i studien.

Informasjon om utfallet av studien

Etter at studien er avsluttet har du rett til å motta informasjon om resultatene av studien. En uavhengig regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) har vurdert studien for å beskytte dine interesser, og har gitt godkjenning til gjennomføring av studien i Norge. Studien har også blitt vurdert av Helsedirektoratet og ble gitt tillatelse til oppstart.

En beskrivelse av studien er tilgjengelig på <http://www.ClinicalTrials.gov>. Dette nettstedet vil ikke inkludere informasjon om din identitet. Nettstedet vil inkludere informasjon om studien og et sammendrag av resultatene fra studien. Du kan når som helst gå inn på dette nettstedet.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien og har blitt gitt tilstrekkelig tid til å gjennomgå informasjonen og stille spørsmål.

Studiedeltakerens navn

Studiedeltakerens underskrift

Dato (skrevet av studiedeltakeren)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren

Jeg bekrefter at jeg har gitt informasjon om studien.

Navn på studiepersonell som har gitt informasjonen

Underskrift

Rolle i studien

Dato

Et eksemplar av skjemaet er signert. Studiestedet beholder originalen og prosjektdeltakeren vil motta en kopi.