

Patientinformation och samtycke

Dubbelblind, placebokontrollerad fas 2 studie för att undersöka effekt, säkerhet och tolerabilitet hos studieläkemedlet Lymfactin (adenovirusmedierad lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C) som ges i samband med förflyttning av lymfkörtlar för behandling av lymfödem som har utvecklats till följd av bröstcancerbehandling

1. Bakgrund och syfte

Denna studie sponsras av ett företag som heter Herantis Pharma Plc. Studien har granskats och godkänts av Etikprövningsnämnden och Läkemedelsverket. Studien kommer att genomföras i två länder i Europa (Sverige och Finland), 40 kvinnor och män, i åldern 18-70 år kommer att delta.

Syftet med studien är att hos patienter som utvecklat lymfödem till följd av bröstcancerbehandling undersöka effekten, säkerheten och tolerabiliteten av prövningsläkemedlet Lymfactin, genom att jämföra med placebo (ej verksamt ämne). Studien kommer undersöka om det blir någon förändring av dina symtom (lymfsvullnad), samt hur kroppen reagerar på Lymfactinbehandlingen i samband med förflyttningen av lymfkörtlar till armhålan.

2. Förfrågan om deltagande

Du tillfrågas härmed om du vill delta i denna studie eftersom du lider av lymfödem till följd av bröstcancerbehandling. Innan du bestämmer dig för att delta så är det viktigt att du läser igenom denna patientinformation noga. Ansvarig studieläkare kommer även att förklara studien för dig muntligt och du kommer att få ställa frågor. Vill du även diskutera deltagande med din familj kommer du få möjlighet till det.

Om du beslutar dig för att delta, kommer du att få skriva på ett samtyckesformulär. Deltagandet är helt frivilligt och du kan när som helst under studien bestämma dig för att inte fortsätta delta. Väljer du att inte delta, kommer du fortfarande få bästa möjliga vård.

3. Hur går studien till?

När du beslutar att du vill delta, signerar du tillsammans med läkaren samtycket till att delta. Studien omfattar 14 besök på sjukhus under de första 2 åren, varav besöket vid operationstillfället innebär att du kommer att vistas på sjukhuset i 5-7 dagar. Ditt hälsotillstånd följs upp till 5 år efter operationen.

Vid det första och andra besöket (besök 1A och 1B) du blir kallad till, kommer vi att kontrollera om du kan delta i studien. Vi kommer att gå igenom din medicinska bakgrund och göra en hälsoundersökning där vi undersöker vikt, längd, blodtryck, puls, kroppstemperatur och kontrollerar urin- och blodvärden, samt gör ett graviditetstest (för fertila kvinnor). Du kommer också att genomgå EKG undersökning (undersökning av hjärtats funktion) samt mätningar av volymen av lymfödemet, lymfscintigrafi (röntgen med kontrastvätska för att synliggöra lymfsystemet) och PET CT (bilddiagnostik för tumöruppföljningen) över bröst och buk. Även

bilddiagnostik med hjälp av magnetkamera (lymfangiografi) kan användas för ytterligare undersökning av lymfsystemet och sker då två veckor efter besök 1B.

Om du uppfyller alla kraven för att delta i studien, kommer du att inom 28 dagar bli kallad till besök 2. Vid detta besök sker operationen. Du kommer innan operationen att genomgå en hälsoundersökning, göra EKG samt lämna blod- och urinprover, inklusive graviditetstest (för fertila kvinnor).

Under operationen tas vävnad innehållande lymfkörtlar från ljumsken/nedre delen av buken genom ett hudsnitt. Lymfactin eller placebo sprutas in i vävnadsbiten innan den förflyttas till armhålan vid den arm som är drabbad av lymfödem. Lymfactin eller placebo ges enbart en gång under den ovan beskrivna operationen. Hos en del patienter kan detta utföras i samband med operation då bröstets utseende återskapas. Efter operationen stannar du på sjukhuset i cirka 5-7 dagar för uppföljning. Under dessa dagar kontrolleras ditt hälsotillstånd med hälsoundersökningar, EKG och blod- och urinprover samt graviditetstest för fertila kvinnor.

Prövningen är placebo-kontrollerad dvs. hälften av patienterna ges Lymfactin och hälften ges placebo (koksaltlösning, 0,9 % natriumklorid). Studien är dubbelblindad, vilket innebär att varken du som patient eller den behandlande läkaren vet vilken behandling du får. Oavsett vilken behandling som ges, kommer du genomgå förflyttning av lymfkörtlar, som är den sedvanliga behandlingen för lymfödem.

Den dubbelblinda metoden tillsammans med placebo används för att man opartiskt skall kunna utvärdera effekten av behandlingen och för att man inte ska kunna påverka behandlingsresultaten baserat på kännedom om vilken patient som får Lymfactin.

Under kommande besök efter operationen kommer ditt hälsotillstånd och lymfödemet att undersökas. Du kommer att genomgå hälsoundersökningar, EKG undersökningar, lämna blod- och urinprov (inklusive graviditetstest för fertila kvinnor) samt besvara frågeformulär angående din hälsa. Vid återbesöket 1 och 2 år efter operationen kommer du även återigen genomgå lymfscintigrafi och en magnetröntgenundersökning med kontrastmedel för tumöruppföljning. Vid besöket 3, 4 och 5 år efter operationen utförs magnetröntgenundersökningen med kontrastmedel för tumöruppföljning igen. Om du i början av studien genomgått lymfangiografi med magnetkamera kommer du också att genomgå detta på nytt vid återbesöken 1 och 2 år efter operationen.

Du kommer att kallas för besök 1, 3, 6 och 12 månader efter operationen. Därefter sker besöken varje år till år 5 efter operationen. Fertila kvinnor kallas för besök en gång i månaden de första 6 månader för extra graviditetstest. Du kommer också att få en dagbok, där du ska dokumentera eventuella mediciner och biverkningar under studiens gång. För mer information om varje enskilt besök, finns ett besöksschema bilagt denna information.

4. Biobanksprover

De prov som tas i samband med denna studie kommer att lagras i LINK Medical Research Biobank i enlighet med Lagen om biobanker i hälso- och sjukvården (2002:297) som reglerar på vilket sätt prov får sparas och nyttjas, och den reglerar även kvaliteten och säkerheten kring biobanker. Biobanken i aktuell studie har registreringsnummer "970" hos Inspektionen för Vård och Omsorg. Du ska lämna blodprov vid totalt 13 tillfällen (sammanlagt 250 ml blod) under HP-LY-CL-2063

studieförloppet och sårsekretet sparas. Dina prov för biodistribution (hur studieläkemedlet sprider sig i kroppen) kommer att förvaras i väntan på analys i upp till 6 år efter provtagningstillfället. Efter analysen kommer proven att kastas. Övriga prover som tas under studien analyseras inom någon vecka efter dina besök och kastas direkt efter analysen. Proverna som sparas kommer att förvaras kodade vilket innebär att proven inte direkt kan härledas till dig som person. Varje prov har en unik kod för att undvika sammanblandning.

5. Vilka är riskerna

I likhet med andra ingrepp finns det risk för biverkningar. De vanligaste kända, dock sällsynta, biverkningarna förekommer oftast på grund av det kirurgiska ingreppet i samband med förflyttning av lymfkörtlarna. Sådana möjliga biverkningar är inflammation eller sårinfektion i ljumsken/nedre delen av buken, armhålan eller i bröstet, blödning, långsammare sårhäkning, eller att vävnadsbiten som förflyttades dör. Även ansamling av vävnadsvätska i armhålan, domningskänsla i huden och smärta i såret i ljumsken/buken är möjliga. Dessutom medför operationen en teoretisk risk för lymfödem i benet, men detta är dock mycket osannolikt.

Som vid all behandling med läkemedel kan också Lymfactin eventuellt förorsaka biverkningar. Eftersom det handlar om ett studieläkemedel i utvecklingsfas är alla eventuella biverkningar ännu inte kända. Biverkningarna kan vara feber och förkylningsliknande symptom, som beror på att Lymfactin innehåller ett virus (ett s.k. adenovirus) som ändrats så att det inte ska orsaka sjukdom, immunförsvaret kan dock ändå reagera på adenoviruset som har injicerats i vävnadsbiten. Eventuellt kan också levervärden stiga under en kortare period. Efter utskrivningen kan det utsöndras vätska från såret i armhålan. Denna vätska kan innehålla adenovirus. För att minimera den teoretiska risken av infektion ska du och alla i ditt hushåll vara noggranna med att hålla en god handhygien. Vid utskrivningen kommer du att få hemvårdsföreskrifter som beskriver behandlingen av det kirurgiska såret och hygienien mer detaljerat.

Då Lymfactin injicerats så kommer adenoviruset öka produktionen av en s.k. lymfkärlstillväxtfaktor, VEGF-C, det är detta ämne som tros stå för den eventuella behandlingseffekten. Det finns en teoretisk risk för att lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C befrämjar bildning av elakartade tumörer. Denna risk anses dock vara liten eftersom mängden lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C i provningen är liten, dess inverkan är kortvarig (några dagar) och den riktar till ett litet område. Lymfactin injiceras inte heller direkt i det skadade området utan i lymfkörtelvävnad som har opererats från ljumsken/nedre delen av buken och som har låg risk att innehålla dolda tumörceller. Ingen tumörtillväxt har setts i tidigare studier, varken hos djur eller i människa.

Vi vet inte hur Lymfactin påverkar ofödda eller ammade barn och därför skall graviditet undvikas från studiens början till och med 6 månader efter operationen. Skulle du eller din partner bli gravid finns en möjlig risk att Lymfactin kan skada barnet, eller att graviditeten avbryts (missfall). Om du eller din partner kan bli gravid ska ni använda en säker preventivmetod från studiens början till och med 6 månader efter operationen.

Det kan även uppstå biverkningar av Lymfactin som man inte känner till. Om du skulle uppleva biverkningar uppmanas du att kontakta din studieläkare eller studiesjuksköterska.

Skulle det under studiens gång uppkomma ny information om studieläkemedlet som är viktig med tanke på din säkerhet och som kan komma att påverka ditt beslut att delta i studien, kommer du omgående att kontaktas av studieläkaren för att få ta del av den nya informationen.

Vid blodprovstagning kan du eventuellt uppleva obehag i form av smärta, ömhet eller få blåmärken. Vid lymfscintigrafi och PET CT utsätts du för joniserande strålning. Strålningen vid lymfscintigrafi motsvarar ungefär den strålningen du utsätts för i vanliga livet inom 2 månader, strålningen vid PET CT motsvarar ungefär den strålningen du utsätts för i vanliga livet inom 8 år. Allt strålningen kan bryter sönder arvsmassan (DNA) i kroppscellerna och kan i värsta fall leda till cancer. Vid PET CT och magnetröntgen ska du ligga stilla på en brits som skjuts in i ett rör som är lite bredare än din kropp. Människor som känner sig obehagliga i trånga utrymmen (klostrofobi) kan känna obehag i den smala cylindern. När bilderna tas uppstår höga bankljud. Du kan låna öronproppar eller hörlurar om du vill. I samband med undersökningarna får du ett kontrastmedel. Kontrastmedlet medför i allmänhet inga biverkningar om du inte har stark nersatt njurfunktion.

6. Finns det några fördelar?

Det är möjligt att du inte kommer få några fördelar genom att delta i denna studie, då man ännu inte känner till eventuella verknings effekter av Lymfactin. Studien bidrar dock till att utreda säkerheten och effektiviteten av den nu undersökta kombinationsbehandlingen (Lymfactin i kombination med förflyttning av lymfkörtlar), vilket kan hjälpa till att utveckla och förbättra behandlingen för lymfödem i framtiden.

Förflyttning av lymfkörtelvävnad från lumsken till den skadade armhålan, med en eventuell nybildning av lymfkärl, kan eventuellt lindra lymfödemet och förbättra ditt hälsotillstånd.

Du får dessutom information om ditt hälsotillstånd via läkarundersökningarna och provtagningarna under hela studien.

7. Hantering av data och sekretess

Alla insamlade personuppgifter, dina svar och dina resultat kommer att behandlas så att inte obehöriga kan ta del av dem. Personuppgifter är all information som direkt eller indirekt kan knytas till dig som person och inkluderar studiedata som initialer, ålder, kön, etniskt ursprung, hälsotillstånd, resultat av undersökningar och provtagning. Alla personuppgifter kommer att sparas och data bearbetas av Herantis Pharma (stationerade i Finland) eller dess representanter. Vid databearbetningen kommer din data koder. Bara kodade studiedata kommer överföras till sponsor och till sponsors samarbetspartners så att du inte är direkt identifierbar. Endast studieläkaren och studiepersonal på kliniken har tillgång till din kod.

För att kontrollera att studien håller god kvalitet så kommer Herantis Pharma och deras representanter, etikkommitté samt relevanta myndigheter att behöva få tillgång till de delar av din journal som har med studien att göra. Läkemedelsverket eller motsvarande utländska kontrollmyndigheter kan av samma anledning behöva få tillgång till journalen antingen under studiens gång eller efteråt. Dessa måste följa den svenska offentlighets- och sekretesslagen (SFS 2009:400).

Uppsala läns landsting är dataskyddsombudsman och ansvarig för dina personuppgifter.

Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av de uppgifter om dig som hanteras i studien, och vid behov få eventuella fel rättade. EUs dataskyddsförordning fastställer också att om du drar tillbaka ditt samtycke kan dina redan insamlade personuppgifter ändå behandlas senare i samband med denna studie, om det är nödvändigt för säkerställande av forskningens kvalitet eller säkerheten av studieläkemedlet.

Om du vill ta del av uppgifterna ska du kontakta ansvarig läkare för studien. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas har du rätt att lämna in klagomål till Datainspektionen, som är tillsynsmyndighet.

8. Hur får jag information om studiens resultat?

Resultaten från studien kan komma att publiceras i vetenskapliga tidskrifter samt presenteras på vetenskapliga möten, utan att din identitet går att spåra. Data presenteras till största del på gruppnivå och om data på individnivå presenteras är den kodad och går inte att spåra till någon person.

9. Försäkring, ersättning

Om en personskada inträffar till följd av studieläkemedlet eller åtgärder som utförts i samband med studien kan du ansöka om ersättning.

Herantis Pharma har tecknat en försäkring hos LIF (Läkemedelsindustriföreningen) för ersättning av studierelaterade skador. Du kommer även att tackas av patientskadeförsäkringen precis som vid allmän sjukvård.

Att delta i studien är frivilligt och ingen betalning ges för att medverka. Studieläkemedlet och åtgärderna i samband med prövningen är kostnadsfria för dig. Eventuell förlorad inkomst och resekostnader på grund av prövningsbesöken ersätts enligt verkliga kostnader mot uppvisande av kvitton, med undantag för operationstillfället och övriga behandlingar som skulle utförts även utan deltagande i prövningen.

10. Frivillighet

Det är helt frivilligt att delta i studien och du kan när som helst avbryta deltagandet utan att ange något skäl. Ditt beslut kommer inte att påverka din fortsatta omvårdnad eller andra rättigheter. Om du avbryter ditt deltagande i studien upphör den fortsatta insamlingen av dina uppgifter. Den information som samlats in om dig fram till avbrytandet kommer dock att användas i analysen av studien.

11. Avslutande av studien

Studieläkaren kommer att samtala med dig om din behandling efter avslutad studie.

Ditt deltagande kan avbrytas av din studieläkare med eller utan ditt samtycke om hon/han bedömer att det är det bästa alternativet för dig, eller om Herantis Pharma väljer att avbryta studien. I sådana fall kommer din studieläkare att diskutera olika behandlingsalternativ med dig.

12. Ansvariga

Ansvarig för studien är [*sätt in forskningshuvudman*]. Om du har några frågor eller funderingar om studien, prata med din studieläkare eller studiesjuksköterska när som helst under studiens gång.

Studieläkare: _____ Telefon: _____

Studiesjuksköterska: _____ Telefon: _____

Samtyckesformulär

Informerat samtycke till att delta i studie

Dubbelblind, placebokontrollerad fas 2 studie för att undersöka effekt, säkerhet och tolerabilitet hos studieläkemedlet Lymfactin (adenovirusmedierad lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C) som ges i samband med förflyttning av lymfkörtlar för behandling av lymfödem som har utvecklats till följd av bröstcancerbehandling.

Jag har fått både muntlig och skriftlig information angående forskningsstudien. Jag har blivit informerad om syftet, genomförandet och mina rättigheter och åtaganden vid ett deltagande i studien. Jag har givits tillfälle att ställa frågor och få mina frågor besvarade.

Genom att signera detta medgivande, samtycker jag till följande:

1. Jag samtycker till att delta i studien. Mitt deltagande är frivilligt och jag kan när som helst och utan förklaring avbryta mitt deltagande. Detta kommer inte påverka min framtida medicinska vård.
2. Jag samtycker till att berörda företag och läkemedelsmyndigheter (även utländska) får jämföra uppgifterna i studien med de som finns i min patientjournal. Den information som blir tillgänglig kommer inte att föras vidare.
3. Jag samtycker även till att data om mig i studien samlas in, lagras och analyseras i databaser. Alla uppgifter behandlas med sekretess och min identitet kommer inte att avslöjas.
4. Jag samtycker till att mina prover skickas inom EU/EES och sparas i en biobank fram till analys.

 Patientens namnteckning

 Datum (skrivs av patienten)

 Patientens namn (textat)

Jag har mottagit detta signerade samtycke från patienten, givit både muntlig och skriftlig information om studien och förklarat dess upplägg. Patienten kommer att få en kopia av den skriftliga informationen och detta medgivande.

 Studieläkarens namnteckning

 Datum

 Studieläkarens namn (textat)

En kopia av informationen och samtycket ges till patienten och originalet sparas på kliniken.

Dubbelblind, placebokontrollerad fas II studie för att undersöka effekt, säkerhet och tolerabilitet hos studieläkemedlet Lymfactin® (adenovirusmedierad lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C) som ges i samband med lymfkörteltransplantation för behandling av lymfödem som har utvecklats till följd av bröstcancerbehandling

	Besök 1A screening	Besök 1B screening	Besök 1C screening	Besök 2	Besök 3	Besök 4	Besök 5	Besök 6	Besök 7	Besök 8	Besök 9	Besök 10	Besök 11A	Besök 11B	Besök 12A	Besök 12B	Uppföljn. besök
	90 - 30 dagar före operation	Inom 28 dagar före operation	14 dagar efter 1B	1 dag före operation eller operationsdag	1-7 ± 2 dagar efter operation	Utskrivning 7 ± 2 dagar efter operation	30 ± 5 dagar efter operation	60 ± 5 dagar efter operation	90 ± 10 dagar efter operation	120 ± 10 dagar efter operation	150 ± 10 dagar efter operation	180 ± 14 dagar efter operation	360 ± 14 dagar efter operation	14 dagar efter besök 11 A	720 ± 14 dagar efter operation	14 dagar efter besök 12 A	År 3, 4 och 5 efter operation
Information och samttycke	x																
Medicinsk bakgrund (bröstcancer och lymfödem)	x																x
Basuppgifter	x																
Läkarundersökning	x			x		x	x		x			x	x		x		
Längd	x																
Vikt	x			x		x	x		x			x	x		x		
Lab- och urinprov	x			x	x	x	x		x			x	x		x		x
Graviditetstest	x			x		x	x	x	x	x	x	x	x				
Blodtryck och kroppstemperatur	x			x	x	x	x		x			x	x				
EKG	x			x		x	x						x				
Volymmätning av lymfödem	x	x							x			x	x	x	x		
Lymfscintigrafi		x												x	x		
Livskvalitets formulär		x							x			x	x		x		
PET CT av bröst och buk		x ¹															
Magnetrontgen (MRI) av bröst och buk														x ¹	x		x
Lymfangiografi (MRI) ²			x										x		x	x	
Lymfkörteltransplantation och administrering av studieläkemedel eller placebo.				x													

¹ PET CT eller MRI av bröst och buk utförs 1 dag före eller efter lymfscintigrafien (bilddiagnostik av lymfsystemet)² Lymfangiografi (bilddiagnostik med magnetkamera) är en valfri undersökningsmetod, som bestäms av studieläkaren. Ifall lymfangiografi utförs vid besök 1C, ska den också utföras vid besöken 11A och 12B

Du ombedes också att anteckna alla övriga mediciner, som du använder och eventuella biverkningar och avvikande händelser under hela studiens gång i dagboken som du får. Dagboken ska tas med till varje mottagningsbesök för läkaren att gå igenom.