

Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving

BGB324: Ny behandling ved akutt myelogen leukemi og myelodysplasi

TITTEL: En fase I mutlisenter, åpen, studie av BGB324 som enkeltbehandling og i kombinasjon med cytarabin hos pasienter med akutt myelogen leukemi eller høy/intermediær (int-2) risiko myelodysplastisk syndrom som overuttrykker Axl .

[Engelsk originaltittel: A Phase I multicenter open-label study of BGB324 as a single agent and in combination with cytarabine in patients with acute myeloid leukemia or high/intermediate (int-2) risk myelodysplastic syndrome which overexpresses axl.]

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å teste en ny tablett-behandling ved akutt myelogen leukemi (AML) eller myelodysplasi (MDS). Du må være over 18 år og ha AML eller MDS for å kunne delta i studien. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk sør-øst og Statens legemiddelverk.

AML og MDS er sykdommer som utspringer fra umodne beinmargsceller. Beinmargsceller skal normalt bli til modne lymfocytter, blodplater, røde blodceller og hvite blodceller. Derfor vil en akutt blodkreft gå utover den normale produksjonen av blodceller. Symptomer ved akutt blodkreft knyttes til slik cellesvikt.

Studielegemidlet BGB324 kan være viktig i regulering av vekst og overlevelse av leukemiceller. BGB324 har vist seg å bremse kreftvekst i laboratorieforsøk og i dyremodeller av AML, og det er tidligere utført en klinisk studie med 32 friske menn som tok en enkelt dose BGB

Denne forskningsstudien retter seg mot pasienter med akutt leukemi som har fått tilbakefall av tidligere behandling eller MDS. Studien skal gi oss svar på om den nye medisinen BGB324 tåles hos pasienter med leukemi eller myelodysplasi, og bestemme hva som er maksimal dose uten å gi uakseptable bivirkninger. I tillegg til å se på bivirkninger vil studien måle hvor mye BGB324 som blir tatt opp i kroppen (PK) og analysere blod og vevsprøver for å se om BGB324 hemmer Axl signaler (PD). Se vedlegg Kapittel C som beskriver det nye medikament som skal utprøves

Hva innebærer studien?

Dersom du vil delta i studien, vil legen be deg undertegne samtykkeskjemaet på slutten av denne informasjonen, og før det foretas tester. Undertegner du samtykkeskjemaet, samtykker du i å møte på sykehuset til alle studiebesøkene og at prosedyrene og testene som er beskrevet i arket med tilleggsinformasjon, kan utføres.

Studielegemidlet BGB324 er en tablett som skal tas hver dag sammen med mat. Du blir anvist å ta en bestemt dose / antall tabletter hver dag og blir bedt om å notere dato og klokkeslett på doseringskortet. På dager med studiebesøk må du ta med doseringskortet og alle beholderne (inkludert de brukte) til sykehuset, på besøksdager skal du ta BGB324-dosen på sykehuset. I løpet av studiebehandlingen blir du overvåket nøye for alle bivirkninger, og virkningen på AML eller MDS blir vurdert ved hjelp av blod- og beinmargprøver. Det vil bli tatt 1 beinmargsprøve for hver syklus med studiemedisin så lenge du er i studien. Hver behandlingssyklus tar 21 dager. Behandlingen vil ha varighet til eventuell videre utvikling av leukemi eller ikke tålbare bivirkninger.

Du må unngå at huden blir utsatt for direkte sollys gjennom hele studien, og følge anbefalte forholdsregler for å beskytte huden ved å bruke klær som dekker utsatte områder av huden, inkludert hodet, ansiktet, armer og bein. Du må bruke leppepomade og solkrem med en solbeskyttelsesfaktor (SPF) på minst 30, og denne må påføres på nytt etter hver 2. til 3. time.

All menn og fertile kvinner skal benytte sikker prevensjon gjennom hele studien. Seksuelt aktive menn må bruke barriereprevensjon (kondom) under og tre måneder etter behandling (studielegen vil diskutere dette med deg)

For å kunne delta i studien må du ikke ha blitt behandlet med annen kjemoterapi (med unntak av hydroxyurea (Hydrea®)) de siste to ukene før du starter med BGB324. Det blir tatt prøver av blod og 1 beinmargsprøve for å kartlegge sykdommen din og for å bekrefte at leveren, nyrene og hjertet er i god stand. Vi vil også benytte opplysninger i legejournalen om kreftsykdommen, behandlingen, resultatene av behandlingen og andre sykdommer. Prøvene du avgir til studiepersonalet, og informasjonen de samler om deg, blir analysert sammen med resultatene fra leukemipasienter som har fått samme behandling i denne studien. Noen av blodprøvene som blir tatt etter at du har startet behandlingen med BGB324, vil vise hvor mye BGB324 som opptas av kroppen (PK). Andre blod- og vevsprøver vil vise om BGB324 hemmer Ax1-signalering i kroppen (PD) og om BGB324 endrer genenes uttrykk i kreftceller eller endrer mønsteret av DNA-mutasjoner i genene (genomisk analyse).

Dersom du ikke vil være med i studien vil du få tilbud om standardbehandling etter norske retningslinjer for pasienter med tilbakefall av akutt leukemi.

Mulige fordeler og ulemper

I likhet med alle forskningsstudier, er ikke behandling med et forskningslegemiddel som BGB324 uten risiko for bivirkninger – noen er allerede kjent, men det kan også forekomme bivirkninger som for tiden er ukjent. Det er allerede utført en klinisk studie med 32 friske menn som tok en enkelt dose BGB324 ved 8 ulike nivåer. Nærmere informasjon om mulige bivirkninger finner du i kapittel C. For øyeblikket er det ikke kjent om BGB324-dosen du får vil ha en gunstig effekt på sykdommen.

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 hensikten med studien. Om du samtykker i å delta i studien, vil vi gjøre prøvene og de innsamlede opplysningene tilgjengelig for analyser hos legemiddelfirmaet BerGenBio AS. Opplysningene aidentifiseres hos BerGenBio AS, og anonymiseres i 15 år etter at den Regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk sør-øst har godkjent studien, det vil si senest i 2029. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien, og for å hjelpe deg med å avgjøre ber vi deg om å lese denne informasjonen grundig og du kan også ta dette samtykket med deg hjem og diskutere med familie og venner før du tar en avgjørelse om deltakelse. Du kan stille alle spørsmål du har om denne studien til den behandelende legen. Opplysningene som innhentes om deg blir bare brukt med sikte på forskning i ondartet blodkreftlidelse, og prøvene dine vil bare bli brukt til å se om BGB324 hemmer Axl-signaler (PD) og for den genomiske analysen som er beskrevet ovenfor. Du kan når som helst og uten å oppgi grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. En slik tilbaketrekking får ingen konsekvenser for din videre behandling, og du får gode råd og tilbud om behandling av sykdommen etter legens beste skjønn. Hvis du ønsker å delta i studien, må du undertegne samtykkeskjemaet på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Dr. Bjørn Tore Gjertsen (koordinator i Norge og lokalt ansvarlig i Bergen), Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, 5021 Bergen (T: 55975000) eller ansvarlig overlege (Dr. _____ Tel.: _____).

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

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

Samtykkeerklæring følger etter kapittel C.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

Bakgrunnsinformasjon om studien

Det er omtrent 120 nye tilfeller av AML i Norge hvert år. Omtrent halvparten av disse pasientene får tilbakefall, og en femtedel av pasientene opplever at sykdommen er motstandsdyktig (resistent) mot intensiv cellegift. Dette er et begrenset antall pasienter, og vi tilstreber at de fleste av våre pasienter kan delta i internasjonale studier for å kvalitetssikre behandlingen, samtidig som vi kan innføre nye behandlingsprinsipper og ny diagnostikk. For å kunne tilby den best mulige behandlingen er vi avhengig av grundige analyser av blodkreftcellene på molekylnivå. Videreutvikling av disse analysene er avhengig av forskning. Likeledes er videre utvikling av behandling avhengig av utprøvende behandling.

Denne studien skal gi oss svar på dosenivå, bivirkninger og mulig økt overlevelse. Så langt har 32 friske frivillige testet medisinen BGB324. BGB324 er et nytt molekyl som bremser beskjedformidling fra et signalenzym kalt Axl-kinase inne i kreftcellen. Bremsing av Axl tror vi kan påvirke regulering av kreftvekst og minske overlevelse av leukemiceller.

Bestemmelse av dose av studiemedisin

Denne studien er delt opp i 4 deler, og studielegen vil fortelle deg hvilken del av studien du kan delta i.

I den første delen av studien (del A) vil dosen med BGB324 bli økt sakte, for å identifisere den høyeste dosen man gi samtidig som man har en lav bivirkningsfrekvens. Deretter vil den identifiserte dosen bli gitt til 3 grupper av pasienter, del B: Pasienter som ikke har gjennomgått intensiv cellegiftbehandling for AML, (del B1), pasienter med MDS (del B2) og pasienter med nydiagnostisert AML i kombinasjon med cytarabine (del B3). Cytarabin blir gitt som subkutan injeksjon to ganger daglig i opptil 10 påfølgende dager og kan bli gjentatt hver fjerde uke. For øyeblikket er det ikke kjent om BGB324-dosen du får vil være sikker eller ha en gunstig effekt på sykdommen. Hvis du opplever bivirkninger, kan den neste dosen med BGB324 forsinkes eller reduseres for å se om dette forminsker bivirkningene du opplevde.

For pasienter som får behandling med BGB324 alene og som ikke har påviselig forbedring etter to behandlingssykluser, kan i samråd med sin behandlende lege motta tilleggsbehandling mot leukemi i kombinasjon med BGB324. Denne behandlingen vil være i samsvar med standardbehandling mot AML og MDS, og den kan gis fra og med den tredje syklusen. Eksempel på slik behandling er subkutan injeksjon med cytarabin eller tablettkur med hydroxyurea, 6-merkaptopurin eller melfalan. All tilleggsbehandling avtales mellom deg og din behandlende lege. Studiepersonalet vil, i likhet med studien forøvrig, følge nøye med på effekten av behandlingen og alle bivirkninger du måtte oppleve.

Kostnader?

Du får ingen betaling for å delta i studien, men du kan få refundert parkering og reiseutgifter i forbindelse med studiebesøk. Du må levere kvitteringer eller annen dokumentasjon til studiepersonalet for reiseutgifter. Sykehusets utgifter i forbindelse med studiegjennomføringen dekkes av BerGenBio etter en skriftlig avtale med de involverte partene

Alternativ behandling om du velger å ikke delta i studien

Om du velger å ikke delta vil du få behandling som anbefales i Norsk handlingsprogram for maligne blodsykdom. Din lege vil informere deg om innholdet i standardbehandling ved akutt leukemi.

Om ny informasjon om studiemedisinen blir tilgjengelig

Hvis du blir deltager i studien vil du bli orientert så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke din villighet til å delta i studien. Resultatene av studien vurderes løpende av BerGenBio AS datainnsamlingscenter. Dersom det kommer frem opplysninger som tilsier at studien bør avbrytes før planlagt, vil du få orientering om dette fra din behandlingsansvarlige lege. Det kan enten være at alle

studiedeltagere bør få tillegg av en bestemt ny studiemedisin, eller at den studiemedisinen du har fått ikke egner seg til behandling av leukemi.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er opplysninger fra din journal ved innleggelse og resultater fra undersøkelsen av din leukemi. Opplysningene fra journal omfatter opplysninger om din kreftsykdom, behandling, behandlingseffekter og om eventuelle andre sykdommer.

Vi gjør oppmerksom på at kontrollmyndigheter vil kunne ha behov for å sjekke at opplysninger registrert ved utprøvingen stemmer med opplysninger i din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn har taushetsplikt. Administrerende direktør ved det sykehuset/helseforetaket hvor du får din behandling er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Prøver som tas av blod og beinmarg lagres i en biobank. Ansvarlig er Forsker David Micklem, PhD, v/ BerGenBio AS. Prøvene vil fysisk være lagret i BerGenBio AS sine lokaler i Jonas Lies vei 91, 5021 Bergen. Forskningsbiobanken destrueres 15 år etter REK sør-øst har godkjent studien, senest i 2029.

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 BerGenBio AS datainnsamlingscenter. Det kan være aktuelt å sende enkelte PD prøver for analyse til et forskningslaboratorium i Hamburg, Tyskland (lege Sonja Loges, University Hospital Hamburg-Eppendorf).

Retten til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Vi vil spesielt gjøre oppmerksom på at det er frivillig å delta og å samtykke til at prøvematerialet og de øvrige opplysningene kan bli brukt til senere forskning. 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 korrigeret eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og at de øvrige opplysningene i prosjektet blir anonymisert 5 år etter prosjektslutt, men ikke dersom opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Det vil ikke bli registrert noen nye opplysninger etter at du eventuelt har trukket deg.

Når det gjelder opplysninger om genetiske varianter og deres betydning for sykdomsutvikling, så vet vi imidlertid ennå ikke nok om disse til at tiden er moden for å utnytte denne informasjonen på et personlig plan. Kunnskapen om sammenhengen mellom genetiske varianter i arvestoffet og sykdom eller sykdomsrisiko er utilstrekkelig. Genetisk informasjon vil også kunne ha betydning for andre enn deg selv. Det er vanskelig å overskue alle konsekvensene av slik kunnskap i fremtiden, både for deg selv, og for dine etterkommere. Datamengden i denne typen analyser er svært stor og vanskelig å tolke både for den enkelte forskningsdeltaker og for fagfolk. Dersom du skulle be om innsyn i informasjon om resultatene av genomanalysene vil det være begrenset hva vi har mulighet til å gi deg bistand til når det gjelder tolkning av dataene. Vi vil ikke ha mulighet til å gjøre fortolkninger utover det vi ville gjort dersom du var i en pasientsituasjon. Det er også viktig å være klar over at rutine for prøvebehandling, dataanalyse og fortolkning er ulike i forskning og diagnostikk. Dataene vi får i dette prosjektet vil derfor aldri i seg selv (uten kvalitetssikring med annen metode) være nok til å kunne gi genetiske diagnoser.

Økonomi og det behandlende sykehusets rolle

Studien og biobanken er finansiert av BerGenBio AS (sponsor), som betaler sykehuset for din deltagelse i studien. Dette dekker alle kostnader knyttet til studien.

Forsikring

Som pasient er du dekket av Pasientskadeerstatningsordningen og det er tegnet særskilt forsikring i legemiddelansvarsforsikringen (unedv@bahr.no) for denne utprøvingen.

Informasjon om utfallet av studien

Som deltaker i denne studien har du rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien. Studien vil bli publisert i internasjonale fagtidsskrift, og vi vil tilstrebe at studieresultatet blir kjent gjennom norske media. Du vil ikke kunne identifiseres ved publisering av resultatene.

Kapittel C – BGB324: Ny behandling ved tilbakefall av akutt leukemi

Om du vil delta i studien, mottar du BGB324-tabletter daglig. De to første dosene med BGB324 i syklus 1 vil være på et høyere nivå enn påfølgende doser, slik at du oppnår et stabilt nivå av BGB324 i blodet. Du vil få beskjed om å ta tablettene med mat.

Du blir bare inkludert dersom leukemi/MDS-celler har proteinet Axl på utsiden og er følsomme for studiemedisinen BGB324 i en prøverørstest.

BGB324 var i 2013 testet på 32 friske frivillige som fikk en enkelt dose. En del av mennene opplevde bivirkninger som ble mer vanlig etter hvert som dosen økte. De fleste av disse bivirkningene var kvalme eller løs avføring, og gikk over uten behandling. Hos noen av mennene viste elektrokardiogram (EKG, måling av hjertets elektriske aktivitet) et forlenget elektrisk impuls i hjertet (forlengelse i QTc-intervallet). En forlenget QTc elektrisk impuls kan føre til ujevn hjerterytme (kjent som arytmi). I sjeldne tilfeller kan ubehandlet arytmi være dødelig. Ingen av de friske mennene opplevde arytmi, men hvis du anses å ha en risikofaktor for utvikling av QTc-fremkalte arytmier, kan du ikke være med i denne studien. Hvis du deltar i denne studien, blir hjertefunksjonen din nøye overvåket gjennom hele studien ved hjelp av EKG.

I tillegg til bivirkningene som de friske mennene opplevde, er det sett andre bivirkninger i dyrestudier, hvor behandling med BGB324 var forbundet med lav blodprosent (anemi) og mild lever- og nyreskade. Dette gikk over når behandlingen opphørte. Siden det ikke foreligger informasjon om effektene av BGB324 på personer med svekket lever- eller nyrefunksjon, kan du ikke være med hvis noen av disse helseproblemene gjelder for deg. I løpet av BGB324-behandlingen blir du nøye overvåket for tidlige tegn på slik toksisitet via rutinemessige blod- og urinprøver.

Skjemaet på side 8 undertegnes i ett eksemplar. Studiesenteret beholder originalen, og studiedeltakeren får med seg en kopi.

Samtykke til deltakelse i studien

BGB324: Ny behandling ved tilbakefall av akutt leukemi

Jeg er villig til å delta i studien

(Studiedeltager: Navn med BLOKKBOKSTAVER, signatur, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Lege: Rolle i studien, navn med BLOKKBOKSTAVER, signatur, dato)