

Deltagerinformation

EVI-3: Kombination af Aktiv og Passiv DNA Hypometylering

For dig med MDS, CMML eller AML, som skal starte epigenetisk behandling

Hæmatologiske afdelinger i Danmark og de øvrige nordiske lande gennemfører i øjeblikket forskningsprojektet:

EVI-3

(Epigenetik og C-Vitamin)

Kombination af Aktiv og Passiv DNA Hypometylering

I den forbindelse ønsker vi at høre, om du vil deltage i projektet.

Baggrunden for forskningsprojektet – **Hvorfor?**

Det er kendt, at fejl (mutationer) i cellers DNA (arvemateriale) kan medføre, at cellerne udvikles forkert og dermed bliver til syge celler. Disse fejl kopieres, når cellerne deler sig og kan ikke repareres. Den eneste måde at komme af med fejlene på er at slå cellerne ihjel. Det er nu også vist, at der kan være fejl som sidder 'uden på' DNA'et (såkaldte epigenetiske ændringer), hvor selve DNA'et er intakt, men som på samme måde kan medføre, at cellerne udvikles forkert. Disse fejl kopieres også, når cellerne deler sig, men det er potentielt muligt at fjerne disse fejl ved hjælp af nye lægemidler, såkaldt epigenetiske lægemidler som azacitidin (Vidaza®) og dermed 'helbrede' cellen, således at den udvikler sig normalt. Derudover findes der enzymer i kroppen, som aktivt fjerner disse fejl uden på DNA'et. C-vitamin er et nødvendigt hjælpestof for et af disse enzymer. Vores teori er, at et tilstrækkeligt højt C-vitamin-niveau i blodet og knoglemarven kan forbedre effekten af epigenetisk behandling. Vi har afsluttet pilotstudiet og har på den baggrund tilrettelagt dette større studie.

Formålet med forskningsprojektet – **Hvilket?**

Formålet med projektet er:

- at kortlægge, hvilke genetiske og epigenetiske forandringer der findes i syge celler fra patienter med blodsygdomme,
- at undersøge, om niveauet af C-vitamin i blodet har indvirkning på epigenetiske forandringer,

- at undersøge, om kosttilskud med C-vitamin forbedrer effekten af epigenetisk behandling sammenlignet med den epigenetiske behandling alene,
- at undersøge sikkerheden ved kombination af C-vitamin som kosttilskud og epigenetisk behandling,
- at undersøge, om livskvaliteten forbedres hos patienter, der får epigenetisk behandling, ved samtidigt kosttilskud med C-vitamin,
- at undersøge biologiske virkningsmekanismer ved behandling med C-vitamin som kosttilskud i kombination med epigenetisk behandling.

Vi håber, at dette vil give os større viden om blodsygdommene, og at man med tiden vil kunne udvikle bedre behandlingsformer - til gavn for patienterne.

Forløb – Hvornår?

Alle deltagere i forskningsprojektet vil modtage epigenetisk behandling, som det er blevet besluttet af deres behandlende læge. Deltagerne vil i projektet blive tilfældigt fordelt i to grupper. Sideløbende med den epigenetiske behandling vil den ene gruppe modtage kosttilskud med to kapsler C-vitamin dagligt, og den anden gruppe vil modtage to kapsler uden C-vitamin dagligt (placebo). Forsøget varer lige så længe, som du behandles med azacitidin (den epigenetiske behandling). Du tager altså C-vitamin eller placebo, som du får fra os, hver dag indtil din behandlende læge eventuelt beslutter, at den epigenetiske behandling skal stoppes. Hvis ikke behandlingen stoppes, fortsætter du med C-vitamin/placebo, indtil forsøget er tilendebragt, hvilket forventes at være 3,5 år efter, du er startet.

Deltagelse i projektet indebærer

- at du i forsøgsperioden indtager to kapsler dagligt på én gang (om aftenen i forbindelse med et lille måltid) med C-vitamin (ascorbinsyre) eller placebo. Disse kapsler udleveres af den projektansvarlige læge eller sygeplejerske. Den daglige dosis af C-vitamin, som skal indtages i projektet, er relativt høj (1000 mg), men er lavere end den dosis, hvor bivirkninger forventes at kunne indtræde. Vi forventer således ikke nogen bivirkninger relateret til C-vitamin-indtaget. Vores formodning er, at koncentrationen af C-vitamin i blodet vil komme til at ligge højt i det fysiologiske normalområde. Eventuelt overskydende C-vitamin vil blive udskilt gennem nyrerne,
- at du får taget blodprøver og en knoglemarvsprøve ved indgang i studiet (1. studiebesøg), efter 1 behandlingscyklus (2. studiebesøg) og efter 6 behandlingscykluser (3. studiebesøg). Prøverne, der tages ved indgang i studiet og efter 6 behandlingscykluser, gør det ud for de kontrol-knoglemarvsprøver, der alligevel vil blive taget i forbindelse med den epigenetiske behandling. Derudover vil der blive taget blodprøver og en knoglemarvsprøve, hvis du stopper med den epigenetiske behandling og dermed også afslutter forsøget. Også denne prøve vil almindeligvis blive taget under alle omstændigheder for at få en status på

sygdommen. Der vil ved hver prøvetagningsgang blive frosset blod- og knoglemarvsceller ned i Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank), hvorfra vi til dette projekt vil få udleveret materiale,

- at du ved indgang i studiet, efter 1 behandlingscyklus og efter 6 behandlingscykluser udfylder to spørgeskemaer om din helbredsrelaterede livskvalitet og symptomer. Hvis du fortsat er i epigenetisk behandling + C-vitamin/placebo, når forsøget afsluttes, vil du også udfylde spørgeskemaerne da. Disse spørgeskemaer udfyldes elektronisk på internettet ved hjælp af et personligt brugernavn og adgangskode (kan alternativt udfyldes på papir). Spørgeskemaerne kan udfyldes i samme seance ved ét log-in. Du vil modtage en e-mail fra os via dette sikrede internetdomæne, når det er tid at udfylde spørgeskemaerne samt påmindelser (max. tre), hvis spørgeskemaerne ikke bliver udfyldt,
- at den projektansvarlige læge eller sygeplejerske møder dig i forbindelse med din epigenetiske behandling i den hæmatologiske afdeling 4 uger efter dit 3. studiebesøg (hvis du har MDS eller CMML) eller 12 uger efter dit 3. studiebesøg (hvis du har AML) samt hver 6. måned til en kort samtale, blodprøvetagning samt udlevering af studiemedicin (C-vitamin/placebo) og modtagelse af brugte medicinbøtter,
- at der ved eventuelle yderligere knoglemarvsundersøgelser, som din behandlende læge i den hæmatologiske afdeling måtte finde nødvendige, også vil blive taget materiale fra til opbevaring i Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank) samt en blodprøve,
- at eventuelle blod-/knoglemarvsprøver, som du måtte have doneret til andre forskningsprojekter i afdelingen, ligeledes kan blive anvendt i dette projekt.

Materiale – Hvad?

Der vil blive taget blod- og knoglemarvsprøver.

Beskrivelse af proceduren ved udtagning af knoglemarv og blod

Udtagning udføres af personale, der rutinemæssigt foretager blodprøvetagning og knoglemarvsbiopsi.

Knoglemarv: Hvis du i forvejen som led i monitoreringen af din blodsygdom skal have taget en knoglemarvsprøve, vil prøven til Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank) blive taget i det i forvejen bedøvede område. Herfra udtages i alt ca. 18 ml ekstra knoglemarv. Dette kan betyde, at den smerte, der kan opleves i forbindelse med udsugning af marv, forlænges med ca. 20 sekunder.

Hvis knoglemarvsprøven til Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank) tages separat, vil den blive taget i forbindelse med dit fremmøde til blodprøvetagning. Proceduren er som ved knoglemarvsundersøgelse i øvrigt, dvs. der anlægges lokalbedøvelse med ca. 10 ml lidokain, hvorefter der foretages et knogleindstik og udtages knoglemarv efterfulgt af en lille ca. 0,5-1 cm lang knoglesplint. Ved knoglemarvsundersøgelse efter 1 behandlingscyklus vil der dog kun blive

udtaget knoglemarv og ikke nogen knoglesplint. Der vil kunne være et kortvarigt ubehag af ca. 30 sekunders varighed i forbindelse med anlæggelsen af lokalbedøvelse og igen ved udsugning af knoglemarv.

I dagene efter knoglemarvsundersøgelsen kan der forekomme lette smerter ved indstiksstedet. Disse kan oftest behandles tilfredsstillende med svage smertestillende midler såsom paracetamol (Panodil, Pamol og tilsvarende).

Blod: Der udtages 45 ml blod gennem en lille slange. Der kan forekomme et kortvarigt ubehag af ca. 1 minuts varighed.

Komplikationer til prøvetagning

Knoglemarvsprøve: Mulige komplikationer er blødning og infektion. Den generelle risiko er dog meget lille.

Blodprøve: Risiko for dannelse af blå mærker, som vil forsvinde over tid.

Håndtering og opbevaring af prøvemateriale

Knoglemarv samt blod: Knoglemarvs- og blodprøverne vil blive oprenset, og cellerne samt plasma (væskefasen) vil blive nedfrosset og gemt i Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank). Prøverne bliver mærket med projekttilsagn. Prøvematerialet vil blive kodet via tildeling af et ID-nr., som ikke umiddelbart kan henføres til dig personligt (pseudonymisering). Materialet vil blive reserveret og udleveret til projektet. Efter udlevering opbevares prøverne i en forskningsbiobank. Cellerne vil blive undersøgt for, hvilke ændringer de indeholder. Plasmaet undersøges for C-vitamin-koncentration samt sygdomsmarkører. Eventuelt overskydende prøvemateriale vil fortsat blive gemt i biobanken til eventuelle fremtidige forskningsprojekter. Det overskydende prøvemateriale vil herefter kun kunne anvendes, såfremt projekterne opnår tilladelse fra Den Videnskabetiske Komité.

Information fra patientjournal

Hvis du giver samtykke til deltagelse i projektet, vil vi indhente oplysninger fra din patientjournal. Det drejer sig om resultater af blodprøver og andre undersøgelser af væv, f.eks. svar på knoglemarvsundersøgelser, billeddiagnostiske undersøgelser, din medicin, aktuelle og tidligere sygdomsforløb samt familiær sygdom.

Metoder og analyser – Hvordan?

Vi vil måle koncentrationen af C-vitamin i blod og knoglemarv samt udføre forskellige undersøgelser af blod- og knoglemarvscellerne. Vi undersøger cellernes RNA ved såkaldt RNA-sekventering. RNA er en afskrift af koden i DNA og er skabelon for dannelse af de proteiner, enzymer m.m., som DNA'et koder for. Vi undersøger også epigenetiske ændringer på DNA'et samt fejl (mutationer) i selve DNA'et, som kan være relateret til blodsygdomme. Sidstnævnte foregår

ved såkaldt målrettet sekventering af DNA'et, hvor 20-100 udvalgte gener undersøges for fejl. Herudover undersøges, om immunforsvarets celler aktiveres under behandlingen og indgår i bekæmpelsen af de syge celler.

Nogle af analyserne vil blive forestået af samarbejdspartnere i ind- og udland, som besidder den nødvendige ekspertise og apparatur, hvorfor biologisk materiale og data vil blive sendt til disse jf. godkendt aftale. Noget af dit biologiske materiale vil således blive sendt til Van Andel Research Institute (VARI) i Grand Rapids i USA, Imperial College Faculty of Medicine i London i England, Københavns Universitet og Danmarks Tekniske Universitet (DTU). Prøverne vil alle steder kun være mærket med det nummer, du er blevet tildelt i forsøget, og en dato og vil således ikke direkte kunne henføres til dig (pseudonymiseret).

Tilfældighedsfund

Vi undersøger kun en lille del af dine cellers RNA, som, vi formoder, har betydning for behandlingseffekten. Af tekniske årsager er vi dog nødt til at fremskaffe information om hele cellens RNA. Derudover undersøger vi ca. 30 gener, som, vi ved, har indflydelse på udviklingen af blodsygdomme. Såfremt man senere måtte ønske at undersøge andre dele af RNA'et eller flere gener, vil der blive ansøgt om specifik tilladelse hertil hos Den Videnskabetiske Komité.

Ved undersøgelsen af dine gener er der en meget lille risiko for, at vi finder en mutation hos dig, der kan være arvelig, ligesom der er en meget lille risiko for at finde alvorlige fejl ud fra RNA i dine celler. Hvis vi finder en mulig arvelig mutation eller en alvorlig fejl ved dit RNA, og du har ønsket information om sådanne fund, vil vi tilbyde dig genetisk rådgivning på Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet.

Hvis du ikke ønsker information omkring eventuelle tilfældighedsfund, bedes du på Samtykkeerklæringen krydse af i feltet, hvor du **frabeder** dig information om helbredsoplysninger, der fremkommer i projektet. I tilfælde af fravalg af viden om tilfældighedsfund skal den særlige erklæring om retten til ikke-viden også underskrives.

Din deltagelse i projektet vil gavne patienter med blodsygdom

Det er vores forhåbning, at resultaterne fra projektet vil bidrage med viden om, hvorvidt vi bør ændre vores retningslinjer for behandling af patienter med blodsygdomme og anbefale C-vitamin-tilskud under behandling med azacitidin.

Afbrydelse af projektet eller din deltagelse i projektet

Du kan til enhver tid afbryde din deltagelse i forsøget uden at give en begrundelse. Dette vil ikke have nogen konsekvens for din fremtidige behandling. Hvis du i løbet af forsøget ikke længere opfylder kriterierne for at deltage, vil du kunne blive udelukket fra videre deltagelse (f.eks. ved udeblivelse fra aftaler uden rimelig begrundelse). Hvis projektet afbrydes før, end det var planlagt,

fordi C-vitamin mod forventning skulle vise sig at have en negativ effekt, vil du blive kontaktet og informeret om årsagen til afbrydelsen.

Projektansvarlige læger

Professor, overlæge, dr. med. Kirsten Grønbæk

Læge, ph.d.-studerende Stine Ulrik Mikkelsen

Læge, ph.d.-studerende Amalie Bach Nielsen

Økonomi for projektet

Professor Kirsten Grønbæk har taget initiativ til projektet.

Projektet har modtaget økonomisk støtte fra følgende:

Van Andel Research Institute: 10.380.000 DKK til delvis løn til forskningspersonale og til dækning af udgifter til materialer/undersøgelser

Kræftens Bekæmpelse: 1.750.000 DKK til delvis dækning af drifts- samt lønudgifter i dette og andre projekter

De projektansvarlige læger har ingen økonomisk tilknytning til støttegiverne.

Godkendelse af projektet

Projektet er godkendt af Den Videnskabsetiske Komité, H-18040929, samt af Videnscenteret for Dataanmeldelser med godkendelsesnr. P-2019-185.

Har du spørgsmål?

Kommer du i tanke om flere spørgsmål til projektet, eller ønsker du at tilbagekalde din tilladelse, skal du kontakte:

Forskningssygeplejerske

Astrid Østergaard Mortensen

e-mail: astrid.oestergaard.mortensen.01@regionh.dk

tlf.: 35456080

Epi-/Genomlaboratoriet, Hæmatologisk Klinik
Rigshospitalet, Afsnit 3733, Bartholin Institutet
Ole Maaløes Vej 5, Bygning 2, 3. sal
2200 København N

Hvis du overvejer at deltage i projektet, vil vi opfordre dig til at læse vedlagte information om dine rettigheder som forsøgsperson, inden du beslutter dig. Se "Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt", vedlagt som bilag.

Samtykkeerklæring

Forskningsprojektets titel:

EVI-3: Kombination af Aktiv og Passiv DNA Hypometylering

Informeret samtykke til sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt, hvor der indgår omfattende kortlægning af arvematerialet

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg opfatter det således, at jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg er informeret om, at dette er et forskningsprojekt, hvor der indgår omfattende kortlægning af arvematerialet. Jeg er også informeret om, at der i sjældne tilfælde kan blive opdaget ændringer i mine gener, som kan medføre en alvorlig sygdom, der kan forebygges eller behandles. Jeg kan i givet fald blive kontaktet.

Jeg giver samtykke til at deltage i forskningsprojektet og til, at mit biologiske materiale opbevares i Regionernes Bio- og GenomBank (Dansk CancerBiobank), hvorfra projektet vil få udleveret materiale. Dette materiale vil overgå til en forskningsbiobank. Jeg har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Ønsker du at blive informeret om forskningsprojektets resultat, når resultaterne fra alle deltagere foreligger?:

Ja _____ (sæt x) Nej _____ (sæt x)

Hvis der kommer nye væsentlige helbredsoplysninger frem om dig i forskningsprojektet, vil du blive informeret. Vil du **frabede** dig information om nye væsentlige helbredsoplysninger, som kommer frem i forskningsprojektet, bedes du markere her: _____ (sæt x)

I tilfælde af fravalg af viden om tilfældighedsfund skal den særlige erklæring om retten til ikke-viden underskrives.

Erklæring fra den, der afgiver information:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Navnet på den, der afgiver information:

Dato: _____ Underskrift: _____

S13 – Genomforskning – særligt TILLÆG om retten til ikke-viden

Forskningsprojektets titel:

EVI-3: Kombination af Aktiv og Passiv DNA Hypometylering

Informeret samtykke til sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Erklæring fra forsøgspersonen om retten til ikke-viden:

Jeg ved, at der i sjældne tilfælde kan opstå viden om ændringer i mine gener, der kan resultere i alvorlig forringelse af mit helbred, men som kan behandles.

Selvom information og behandling evt. vil kunne redde mit liv, så ønsker jeg ikke at modtage viden herom.

Jeg har haft en samtale med forsøgslægen om konsekvenserne af mit fravalg.

_____ underskrift
_____ dato

Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide, at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen.
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have.
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen.
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen.
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt.
- behandling af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i databeskyttelsesforordningen, databeskyttelsesloven samt sundhedsloven. Den dataansvarlige i forsøget skal orientere dig nærmere om dine rettigheder efter databeskyttelsesreglerne.
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende forsøgets tilrettelæggelse, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre.
- der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Hvis der under forsøget skulle opstå en skade kan du henvende dig til Patienterstatningen, se nærmere på www.patienterstatningen.dk

De Videnskabsetiske Komiteer for

Region Hovedstaden (6 komiteer)

Tlf.: +45 38 66 63 95
E-mail: vek@regionh.dk
Hjemmeside:
www.regionh.dk/vek

Den Videnskabsetiske Komité for Region Sjælland

Tlf.: +45 93 56 60 00
E-mail: RVK-sjaelland@regionsjaelland.dk
Hjemmeside:
<https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/forskning/forfagfolk/videnskabsetisk-komite/Sider/default.aspx>

De Videnskabsetiske Komiteer for

Region Syddanmark (2 komiteer)

Tlf.: + 45 76 63 82 21
E-mail: komite@rsyd.dk
Hjemmeside:
www.regionsyddanmark.dk/komitee

De Videnskabsetiske Komiteer for

Region Midtjylland (2 komiteer)

Tlf.: +45 78 41 01 83
/ +45 78 41 01 82 / +45 78 41 01 81
E-mail: komite@rm.dk
Hjemmeside: www.komite.rm.dk

Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland Tlf.: +45 97 64

84 40
E-mail: vek@rn.dk
Hjemmeside: www.rn.dk/vek

National Videnskabsetisk Komité

Tlf.: +45 72 21 68 55
E-mail: kontakt@nvk.dk
Hjemmeside: www.nvk.dk

Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabsetiske komitésystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et konkret projekt skal rettes til projektets forsøgsansvarlige. Generelle spørgsmål til forsøgspersoners rettigheder kan rettes til den komité, som har godkendt projektet.

Revideret 11. marts 2019