

Dette er kun til orientering for patienter i
opfølgningsfasen.

Forsøget er lukket for inklusion af
nye patienter.

Deltagerinformation

Klinisk forsøg med rituximab (MabThera ®) alene eller i kombination med lenalidomid (Revlimid ®) til behandling af patienter med follikulært lymfom

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres af den Nordiske Lymfomgruppe i samarbejde med den Schweiziske lymfomgruppe (SAKK-NLG).

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage, og du vil i stedet få en anden behandling for din lymfom

Formål med forsøget

1: **Baggrund:** Patienter som har behandlingskrævende follikulært lymfom, har forskellige behandlingsmuligheder. En ofte benyttet behandling for din type af lymfom er Rituximab, undertiden i kombination med kemoterapi (cytostatika). Den Nordiske Lymfom Gruppe (NLG) har i flere tidligere studier kombineret rituximab med andre biologiske stoffer og mange patienter har ikke haft behov for cytostatika. Også i den schweiziske lymfom gruppe har man brugt et lignende behandlingskoncept med gode resultater, og denne undersøgelse er blevet lavet i samarbejde mellem de to lymfom grupper.

2: **Formålet med undersøgelsen** er at undersøge effekt og sikkerhed af kombinationen af rituximab og lenalidomid og vurdere, hvorvidt denne behandling er mere effektiv end rituximab alene, hos patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom.

3: **Generel information:** 152 patienter fra flere klinikker i Schweiz og de nordiske lande (ca. 10 fra Danmark) er planlagt til at deltage i dettesamarbejdsstudie, som den Schweiziske lymfomgruppe SAKK og NLG har taget initiativ til. Rituximab er et godkendt lægemiddel til behandling af lymfekræft, et monoklonalt antistof der opsøger og binder sig til et protein (CD20) der findes på lymfomcellers overflade. Rituximab gives som drop og derefter bindes stoffet til lymfomcellerne hvorefter kroppens eget immunsystem angriber og ødelægger dem. Lenalidomid er et godkendt lægemiddel til behandling af visse kræftformer, såsom myelomatose, og har også effekt ved follikulært lymfom. Lenalidomid gives som tabletter og kan hæmme blodkarrene i lymfeknuder og kan derfor reducere vækst af disse. Lenalidomid har også virkning på kroppens immunforsvar overfor lymfomer og kan øge effekten af rituximab.

Sikkerhed og effekt af lenalidomid i kombination med rituximab er endnu ikke blevet fuldt undersøgt. Undersøgelsen er godkendt af de relevante myndigheder i de deltagende lande og af den danske lægemiddelstyrelse og de videnskabetiske komiteer for regionH.

4: **Undersøgellesdesign:** Undersøgelsens patienter bliver behandlet med enten rituximab alene eller i kombination med lenalidomid. Behandlingen bliver valgt ved en tilfældighed (lodtrækning) og varer 15 uger, men fire uger længere i kombinationsbehandling, hvor der kun

gives tabletter i de 4 sidste uger. Rituximab gives som en infusion i en blodåre en gang om ugen i 4 uger (cyklus 1). Hvis behandlingen har mindsket lymfeknuderens størrelse ved vurderingen 6 uger senere, gives yderligere fire rituximab infusioner (cyklus 2). Patienter som er randomiseret til kombinationsbehandling begynder lenalidomid tabletter to uger før starten af rituximab og fortsætter med tabletterne indtil to uger efter sidste rituximab infusion. Hvis der opstår bivirkninger af studie-medicinen, kan lægen bede dig om at nedsætte dosis fra 15 mg til 10 mg eller derunder, eller stoppe behandlingen.

4,1. Undersøgelser forud for starten af undersøgelsen:

For at kunne afgøre, om det er muligt for dig at deltage i undersøgelsen gennemføres en række undersøgelser, som altid gennemføres forud for behandling af sygdommen, selvom du ikke deltog i undersøgelsen. Du gennemgår en grundig lægeundersøgelse og scanning (af halsen, brystet, maven og bækkenet) og EKG og prøver fra blod samt knoglemarv. Endvidere tages der blodprøver for antistoffer mod leverbetændelse og hiv, og for kvinder i den fødedygtige alder er graviditetstest påkrævet. For patienter ældre end 70 år, og patienter med tidligere hjertesygdom vil der også blive foretaget hjertefunktionsundersøgelse.

4,2 Undersøgelser under behandling: For hver infusion med rituximab kontrolleres blodprøver. Der gennemføres en CT-scanning i 10. uge for at vurdere effekten af behandlingen, og de patienter, der ikke viser god respons på behandlingen vil blive tilbudt anden passende behandling.

4,3 Undersøgelser efter behandlingsophør: Efter behandlingen gennemføres nye CT-scanninger og rutinemæssige blodprøver og muligvis også en ny knoglemarvsundersøgelse. Hvis behandlingsresultat er godt, skal du komme til kontrol hos lægen hver 3. måned i 3 år, eller indtil du har brug for ny behandling.

4,4. Yderligere undersøgelser: En yderligere knoglemarvsundersøgelse og et par blodprøver vil blive taget for at undersøge med såkaldte molekylærbiologiske metoder før, under og efter behandling, såvel som en grundig evaluering af behandlingens effekt. De supplerende prøver fra blod, knoglemarv og lymfeknuder kan bruges til at undersøge forskellige immunceller og deres reaktion på behandlingen.

Blodprøver og prøver af knoglemarv og lymfeknuder vil blive nedfrosset i en biobank.

Prøver, der nedfryses vil efterfølgende blive sendt til et laboratorium i København, Oslo, Helsinki og Basel til analyse. Prøverne vil blive kodet med dit specifikke patient nummer. De vil kun blive brugt til formål, du har givet din mundtlige og skriftlige samtykke til. Prøverne vil blive destrueret efter studiet er afsluttet

5: Fordele ved studiet: Hvis kombinationen lenalidomid og rituximab er effektiv og mindsker risikoen for tilbagefald kan det være en fordel for dig, hvis du får denne behandling. Hvis du kun får rituximab uden lenalidomid, kan du også have fordele i at deltage i studiet på grund af den tætte kontrol af din sygdom, og der kan også være tale om udsættelse af det tidspunkt hvor evt. kemoterapi skal anvendes til behandling af sygdommen. Den viden der opnås fra undersøgelsen vil kunne hjælpe andre patienter i fremtiden.

6:e Ulemper ved studiet, bivirkninger:

Rituximab: De mest almindelige bivirkninger omfatter feber, kulderystelser, kvalme og muskelsmerter. I nogle tilfælde kan fald i blodtryk og åndedrætsbesvær forekomme. De bivirkninger er hovedsageligt relateret til førstegangsbehandlingen. Der gives derfor forebyggende medicin med paracetamol (Panodil[®], Pinex[®]) og antihistamin (Tavegyl[®]). I meget sjældne tilfælde kan der opstå alvorlige allergiske reaktioner. Patienter, der behandles med rituximab, kan udvikle nye virusinfektion eller en forværring af en kronisk virusinfektion (reakivering). En meget sjælden (<1 ud af 10 000 patienter) virusinfektion i hjernen kaldet PML (progressiv multifokal leukoencephalopati), som kan medføre hjerneskade som hukommelsesforstyrrelser, synsbesvær og har ført til dødsfald. I dette studie vil der ikke blive givet rituximab i kombination med kemoterapi eller anden immunosuppressiv medicin, så risikoen for alvorlige komplikationer anses for meget lille.

Lenalidomid: Kvalme, træthed og feber kan forekomme. Knoglemarvens celler kan blive påvirket og i nogle tilfælde udvikler man faldende antal røde og hvide blodlegemer og blodplader (trombocytter). Dette kan medføre træthed, risiko for infektion og i sjældne tilfælde blå mærker og blødninger. Hvis dette er tilfældet vil dosis blive sat ned eller om nødvendigt vil man helt ophøre med lenalidomid.

Andre bivirkninger der er set med brug af lenalidomid, er ofte svage, men kan være alvorlige:

Rødme og irritation i lymfom-området ("tumor flare"), tilstoppet næse, hævelse af slimhinder i mund og mave-tarmkanalen. Uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) og hjertesvigt. Ømhed, stivhed, smerter eller svaghed i musklerne. Forstoppelse eller diarré, kvalme, anoreksi, opkastning og mavesmerter. Svimmelhed, hovedpine, sløret syn, smagsforstyrrelser. Blodpropper i lungerne eller blodkar (trombose), påvirkning af perifere nerver som kan give følelseløshed i hænder og fødder og kulderystelser. Sjældne tilfælde af allergisk hudsygdom med udslæt og hævelse af huden. Hudreaktion begynder som udslæt og kan sprede sig til flere dele af kroppen og forårsage det øverste lag af huden bliver ødelagt. Ved kombinationsbehandling med kemoterapi er der ved andre kræftformer rejst mistanke om en øget forekomst af andre kræftformer, men dette ikke observeret når det gives uden kemoterapi, som det er tilfældet i denne undersøgelse.

Både rituximab og lenalidomid kan i sjældne tilfælde forårsage massiv celle nedbrydning (tumorlyse). Nedbrydningsprodukter fra døde lymfomceller kan medføre nyrepåvirkning og sjældent midlertidigt nyresvigt, som behandles med væskeinfusioner. Behandling med kombinationen af rituximab og lenalidomid vil sandsynligvis ikke give flere bivirkninger eller risici i forhold til de to lægemidler gives enkeltvis.

7,1. Kvinder i den fødedygtige alder: Det vides ikke om lenalidomid kan forårsage skade på fosteret. Derfor bør graviditet undgås under behandlingen og 6 måneder efter behandlingen. Både kvindelige og mandlige patienter skal bruge prævention. Hvis du modtager en kombinationsbehandling er det nødvendigt at tage 2 graviditetstests (blodprøve) før behandlingen kan starte. Du skal bruge to pålidelige former for prævention i løbet af undersøgelsen eller afholde dig fra samleje i 28 dage før du starter behandling, under behandling og i 28 dage efter behandlingen er stoppet. Hvis graviditet alligevel opstår, skal du informere din læge herom. Forud for behandlingen vil du blive bedt om at læse og underskrive yderligere informationsmateriale om lenalidomid

8,2. Mandlige deltagere: Hvis du har en kvindelig partner, i den fødedygtige alder, skal du bruge kondom i ovennævnte periode. Oplysninger om graviditets risici og forebyggelse af graviditet vil blive oplyst. Forud for behandlingen vil du blive bedt om at læse og underskrive yderligere informationsmateriale om lenalidomid

9: Ny viden: Hvis der i løbet af undersøgelsen opstår nye oplysninger om bivirkninger af rituximab og/eller lenalidomid vil du modtage information herom.

10: Patient data: De indsamlede data fra dette studie holdes adskilt i din journal er også i en separat datafil. Denne datafil indeholder ikke dit navn eller personlige identitet, men kun én kode. Kun din læge kan forbinde koden til dig. Til kvalitetskontrol af undersøgelsen kan det være nødvendigt at repræsentanter fra det farmaceutiske selskab og indenlandske og udenlandske sundhedsmyndigheder gennemgår patientens dokumenter. De indsamlede data i løbet af et klinisk forsøg opbevares efter de gældende regler i op til 15 år.

11: Forskningsblodprøver og Opbevaring af blodprøver og vævsprøver i forskningsbiobank

Udvalgt biologisk materiale (blod (20 ml) og væv) vil blive sendt til centrallaboratorier i udlandet, hvor prøverne vil blive analyseret og opbevaret. Dette materiale kan blive opbevaret i op til 2 måneder på hospitalet inden afsendelse.

Hvis du tillader det, vil SAKK/NLG gerne opbevare eventuelle rester fra disse blodprøver og eventuel vævsprøve i en forskningsbiobank i 20 år. Disse prøver kan blive brugt til at undersøge biomarkørerne yderligere, når ny information om sygdommen bliver tilgængelig. Forinden vil Den Videnskabetiske komite skulle godkende en sådan undersøgelse. Hvis du ikke ønsker dette, vil prøverne blive destrueret ved forsøgets afslutning. Hvis du tillader det, vil der ved blodprøvetagning og knoglemarvsundersøgelse blive udtaget ekstra materiale (under hele forsøget i alt 90 ml blod og 8 ml knoglemarv).

Du vil altid være ejer af dine prøver, og vil altid have ret til at få prøverne tilintetgjort. Hvis du på et tidspunkt ønsker prøven tilintetgjort, skal du kontakte din forsøgsansvarlige læge. Lægen vil herefter give besked til SAKK/NLG, som efter destruktion sende den forsøgsansvarlige læge et brev, der bekræfter, at prøven er blevet destrueret. Dog skal det tilføjes, at SAKK/NLG ikke destruerer de oplysninger eller den viden, som allerede er

kommet ud af analysen af din prøve, på det tidspunkt hvor du ønsker prøven destrueret. Materiale i udlandet vil være underlagt dette lands love.

Resultaterne fra forsøget vil kun blive brugt til forskningsformål som beskrevet i denne deltagerinformation. Hvis SAKK/NLG på et senere tidspunkt ønsker at foretage yderligere undersøgelser på de indsamlede prøver, skal dette først godkendes af Den Videnskabetiske Komité.

12. Økonomi: Resultaterne af undersøgelsen og biobanken ejes af NLG og Sakk. Celgene AB producerer lenalidomid og bidrager med økonomisk støtte til undersøgelsen på ca. DKK 20.000 pr. patient. Beløbet indsættes på en forskningskonto, som er underlagt offentlig revision. Ingen ansatte på afdelingen har økonomisk interesse i hverken forsøget eller firmaet Celgene. Der udbetales ikke honorar til dig eller dine pårørende for at deltage.

13. Erstatning: Der er tegnet en Farmaceutisk forsikring, således at der kan betales kompensation for uventede skader, som er opstået under forsøget, som kan tilskrives forsøgsmedicinen.

14. Kontakt: Som bilag til patientinformationen findes Den Central Videnskabetiske Komités "DINE RETTIGHEDER SOM FORSØGSPERSON I ET BIOMEDICINSK FORSKNINGSPROJEKT". Hvis du har yderligere spørgsmål er du velkommen til at kontakte følgende primære læge eller din egen læge

15. Datatilsynet: Forsøget er blevet indberettet til Datatilsynet.

Peter de Nully Brown, overlæge

Informeret samtykke til deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt

Klinisk forsøg med rituximab (MabThera ®) alene eller i kombination med lenalidomid (Revlimid ®) til behandling af patienter med follikulært lymfom

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og 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 giver samtykke til, at deltage i forskningsprojektet og til, at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i 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: _____

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)

Ønsker du at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for dig?: Ja (sæt x) Nej (sæt x)

Erklæring fra den informerende læge:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

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

Den informerende læges navn:

Dato: _____ Underskrift: _____

Jeg bekræfter hermed, at ovenstående patient har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget.

Den forsøgsansvarlige læges underskrift: _____

FULDMAGTSERKLÆRING

Fuldmagt

Jeg giver fuldmagt til, at min behandlende speciallæge bliver informeret om min deltagelse i forsøget hvis relevant.

Jeg giver fuldmagt til at en repræsentant for SAKK – Schweizisk Gruppe for Klinisk forskning, de offentlige GCP-enheder i Danmark og GCP-enhedernes samarbejdspartnere, Datatilsynet og/eller Lægemiddelstyrelsen eller tilsvarende udenlandsk myndigheder har adgang til alle oplysninger i min patientjournal i op til 15 år (jf. Sundhedsloven) med det formål at sikre korrekthed i de indsamlede forsøgsdata. Alle personer, som vil få indblik i journalen har tavshedspligt, og samtlige oplysninger vil behandles strengt fortroligt. Samtykket og fuldmagten kan til enhver tid tilbagekaldes, og alle oplysninger behandles strengt fortroligt.

Jeg har modtaget et eksemplar af den underskrevne og daterede "Information om deltagelse i kliniske forsøg" og "Fuldmagtserklæring".

Forsøgspersonen	
_____	_____
Underskrift	Dato (<i>skal</i> dateres af forsøgspersonen selv)

DET VIDENSKABSETISKE KOMITÉSYSTEM

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
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- 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 din deltagelse i forsøget, 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

Dette tillæg er udarbejdet af af det videnskabetiske komitésystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt. Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet.