

Deltager information

Engelsk titel

Nordic Trip/ NBG 19-01, Protocol date, March 25, 2020

Nordic Trip/ NBG-1; a translational randomized phase III study exploring the effect of the addition of capecitabine to Carboplatinum based chemotherapy in early “triple negative” breast cancer.

Dansk titel

Nordic Trip / NBG 19-01, protokol dateret den 25. marts 2020

Et translationelt randomiseret fase III studie, der undersøger effekten af tillæg af capecitabine til carboplatinbaseret kemoterapi hos tidlig ER og HER2 negativ brystkræft.

Indledning

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg med lægemiddelstofferne capecitabine, carboplatin, cyclofosamid, epirubicin og paclitaxel, som af Den Danske Lægemiddelstyrelse er godkendt til behandling af brystkræft.

Det er dit valg, om du vil deltage og før du beslutter dig bør du give dig god tid til at læse denne deltagerinformation, som forklarer hvad det indebærer for dig at deltage i dette studie. Du vil blive inviteret til en uddybende samtale hvor du er velkommen til at stille spørgsmål til lægen eller sygeplejersken. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din behandling. 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.

Sammen med deltagerinformationen vil vi opfordre dig til at læse pjecen: "Før du beslutter dig", som bliver udleveret sammen med deltagerinformationen.

Formål med forsøget

I din kræftknode er der hverken fundet receptorer for østrogen eller for HER2 og vi anbefaler at du først får kemoterapi mhp. at ramme alle kræftceller i kroppen og gøre din operation mindre. Alle deltagerne i forsøget får kemoterapi med carboplatin, cyclofosamid, epirubicin og paclitaxel og efter lodtrækning tillægges stoffet capecitabine hos halvdelen af deltagerne. Ved den efterfølgende operation sammenlignes det i de to grupper om alle kræftcellerne er fuldstændig væk dvs. om der er patologisk komplet respons (pCR).

For at kunne afgøre om genetiske ændringer har betydning for om tillæg af capecitabine til carboplatin, cyclofosamid, epirubicin og paclitaxel øger andelen der får pCR, så indsamles der kræftvæv og blodprøver. De translationelle undersøgelser omhandler både medfødte genændringer og ændringer, der er opstået i kræftvævet. Deltagelse i forsøget indebærer derfor ekstra blod og vævsprøver. For at kunne deltage i forsøget er det også nødvendigt at du har accepteret at få undersøgt om din brystkræft kan skyldes en medfødt genfejl i BRCA1, BRCA2 eller lignende gener og at resultatet registreres i forsøgets database.

Kort om forsøget

Forsøget hedder Nordic Trip Trial, der er et translationelt randomiseret fase III forsøg der udføres i et samarbejde mellem en række afdelinger der diagnosticerer og behandler brystkræft i Danmark, Finland, Island og Sverige. I Danmark deltager alle de relevante afdelinger og forsøget koordineres af Dansk Brystkræft Gruppe (DBCG). Det er den Svenske Brystkræft Gruppe (SWEBCG) der er initiativtager til studiet og Region Skåne som har det overordnede ansvar for forsøget.

I forsøget skal deltage 820 patienter fra de nævnte nordiske lande og heraf 250 fra Danmark.

I denne deltagerinformation beskriver vi hvad forsøget går ud på, og hvad deltagelse indebærer for dig. Det er derfor vigtigt at du læser informationen grundigt igennem.

Plan for forsøget

Hvis du deltager i forsøget, får du kemoterapi før du bliver opereret for brystkræft, helt svarende til det du vil blive anbefalet hvis du ikke deltager. Halvdelen af deltagerne vil efter lodtrækning

(randomisering) få standard kemoterapi med fire serier af de to stoffer epirubicin og cyklofosamid givet med 2 ugers intervaller (Behandling A). Der vil blive givet vækstfaktorstøtte med et granulocytstimulerende middel for at stimulere de hvide blodlegemer, så de normaliseres i løbet af to uger. Dette kaldes dosedense EC eller ddEC). Den anden halvdel vil blive udtrukket til at få fire serier kemoterapi med epirubicin, cyklofosamid givet med 3 ugers intervaller hvor der de to første uger også gives capecitabine tabletter 2 gange dagligt (Behandling B). Dette kaldes ofte CEX. Efterfølgende får alle 12 ugentlige behandlinger med paclitaxel, der hver tredje uge gives sammen med carboplatin. Dette kaldes CarboTax.

Blodprøver tages i alt 8 gange for at sikre, at der er et tilstrækkeligt antal hvide blodlegemer og blodplader før der gives kemoterapi. Blodprøverne tages før hver serie ddEC eller CEX samt når paclitaxel og carboplatin gives samtidigt. Når paclitaxel gives alene tages der blodprøver med 3 ugers interval.

Der tages også en rutineblodprøve til en omfattende undersøgelse af nedarvede genforandringer, og i Danmark undersøges der et panel af gener hvor en fejl i fx BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, RAD51 og TP53 giver en høj risiko for brystkræft. Som led i forsøget tages der en supplerende blodprøve mhp. undersøgelse på et laboratorium i Sverige for nedarvede genændringer, der giver en moderat risiko for brystkræft (fx CHECK2, og ATM).

Billedundersøgelser i form af mammografi og ultralydsundersøgelse brysterne foretages før starten af kemoterapi, efter 2 serier kemoterapi og før operation for brystkræft. Ofte vil der ved en ekstra ultralydsundersøgelse blive indlagt en klips i kræftknuden. Der kan blive anbefalet supplerende magnetiske resonansskanninger (MR) på de samme tidspunkter. Ekstra undersøgelser kan undertiden være nødvendige. Forsøget indebærer ikke ekstra billedundersøgelser.

Vævsprøver tages i forbindelse med påvisning af brystkræft, i forbindelse indlægning af klips og ved operationen for brystkræft. Som led i forsøget tages der ekstra vævsprøver, og dette vil i videst muligt omfang blive samordnet med udtagning af rutineprøver eller indlægning af klips.

Bivirkninger

Kemoterapi er krævende for den person der behandles, og kan give anledning til bivirkninger, som undertiden kan være meget alvorlige. De fleste kan være fysisk aktive under kemoterapi og mange er erhvervsaktive mellem behandlingerne, andre har behov for at være heltidssygemeldte under deres behandling og i tiden efter. Generelt fører behandlingerne til:

- Hårtab
- Almen utilpashed og undertiden kvalme
- Påvirkning af de hvide blodlegemer/blodplader samt
- Træthed (fatigue). Trætheden kan forværres gradvist efter flere behandlinger, og fortager sig sommetider først måneder efter at behandlingen er ophørt
- Tidligere overgangsalder

Der vil blive udleveret særskilt information om mindre hyppige og sjældne bivirkninger til kemoterapi.

Forsøgsbehandlingen capecitabine kan føre til diarré, som er en hyppig bivirkning til capecitabine. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne være milde, men kan i enkelte tilfælde være svære (mindst fire gange per

dag eller om natten). I disse tilfælde skal du straks stoppe med tabletterne og kontakte din behandlende afdeling. Capecitabine kan også føre til en bivirkning, kaldet "Hånd-og Fod syndrom" der viser sig ved kortvarighed rødme, hævelse og i nogle tilfælde blærer på håndflader og fodsåler. Det er ikke farligt, men kan være ubehageligt og gøre ondt. Hånd - og fodsyndrom kan føre til, at man nedsætter dosis eller holder pause i behandlingen. Kontakt din behandlende afdeling, hvis disse gener opstår.

Ulemper og risici ved forsøget

Deltagelse i forsøget vil være forbundet med ulemper i form af ekstra blod- og vævsprøver, udfyldelse af spørgeskemaer og dermed også af et øget tidsforbrug. Behandling med capecitabine fører til at kemoterapien forlænges med 3 uger og kan også medføre ekstra bivirkninger som beskrevet ovenfor.

Alvorlige komplikationer ved kemoterapi er sjældne, men kan i værste fald være dødelige. Hvis du får behandling A så er din kemoterapi den samme, som hvis du ikke indgik i forsøget. Hvis du får behandling B, bliver capecitabine lagt til din øvrige kemoterapi, og det indebærer en risiko for ekstra bivirkninger. Det er usandsynligt, at tillæg af capecitabine skulle føre til virkningen af kemoterapien bliver mindre.

De ekstra vævsprøver tages samtidigt med at der tages vævsprøver til brug for din behandling, og vil ofte kunne udtages uden ekstra stik eller procedurer.

Der kan være ulemper og risici ved forsøget som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor fortælle om problemer med dit helbred både medens forsøget står på og i de følgende år.

Nytte ved forsøget

Hvis andelen, der opnår pCR forbedres signifikant ved tilføjelse af capecitabine til standard kemoterapi, for enten hele gruppen eller en på forhånd defineret undergruppe, så vil tilføjelse af capecitabine blive indført som standard for fremtidens patienter med brystkræft medmindre capecitabine samtidigt øger risikoen for alvorlige bivirkninger.

Hvis du bliver udtrukket til behandling med capecitabine indebærer det både en mulighed for bedre effekt men også for flere bivirkninger. Hvis du ikke bliver udtrukket til capecitabine vil du få den samme kemoterapi som du ville have fået, hvis du ikke deltog i forsøget. Alle deltagere i forsøget vil dog få en tættere opfølgning.

Sikkerhed

Fortæl din sygeplejerske eller læge om de bivirkninger der opstår under behandlingen. Bivirkninger i studiet vil blive fulgt i henhold til de regler, der gælder for klinisk lægemiddelforskning (Good Clinical Practice, GCP-regler). En særlig gennemgang af bivirkninger vil ske efter at de første 60 patienter er behandlet i undersøgelsen, for at sikre sig at der ikke opstår uventede bivirkninger.

Sådan håndteres dine prøver

Som led i forsøget vil du få taget følgende blodprøver, som du ikke vil få svar på.

- Blodprøve før start af behandlingen hvor det undersøges om du har andre genændringer end dem du allerede blev undersøgt for inden du indgik i forsøget. Prøven sendes til afdelingen for Onkologi og patologi ved Lunds Universitet.

- Blodprøve efter 2 behandlinger til immunprofilering. Prøven sendes til afdelingen for Onkologi og patologi ved Lunds Universitet.
- Blodprøver før start, efter 2 behandlinger, før og efter operation, efter 1 år og ved evt. tilbagefald med bestemmelse af cirkulerende tumor DNA og andre biomarkører. Prøven sendes til Sahlgrenska Universitetssygehus i Göteborg.
- Der vil i alt blive udtaget 120 ml blod i det første år.

Der udtages også følgende vævsbiopsier, som du ikke vil få svar på.

- Før start af kemoterapi udtages der 2-4 nåleprøver fra kræftsvulsten og de udtages om muligt samtidig med at du får tages prøver der skal bruges i din behandling. Vævet sendes til afdelingen for patologi ved Region Sjællands Universitetshospital i Roskilde mhp. immunhistokemiske undersøgelser og til afdelingen for Onkologi og patologi ved Lunds Universitet mhp. genomiske undersøgelser.
- Når du bliver opereret for brystkræft, så udtages der en prøve enten fra en evt. rest af tumor eller fra det område hvor tumoren har været lokaliseret. Vævet sendes til afdelingen for kirurgisk patologi ved Region Sjællands Universitetshospital i Roskilde og til afdelingen for Onkologi og patologi ved Lunds Universitet.
- Der vil før start på kemoterapi blive udtaget ca. 2 -4 biopsier med grovnål (diameter 2 mm og længde ca. 4 mm) og ved 3. serie kemoterapi (optionelt) samt væv fra operationspræparatet (om muligt og optimalt 10 x10 x10 mm).

Det udtagne blod og væv vil blive brugt til at undersøge om man hos fremtidige patienter kan:

- anvende biomarkører til at forudsige effekt af behandling, risikoen for tilbagefald og overlevelse.

Når projektforløb er afsluttet (i 2036) så sker der følgende:

- Evt. restmateriale overføres til DBCGs biobank nr. RH-2015-122 (i-suite 03903) med henblik på fremtidige forskningsprojekter.
- Hvis det overskydende materiale bliver brugt til fremtidig forskning, skal det godkendes af De Videnskabetiske komiteer, der skal indhentes nyt samtykke fra deltageren, men Komiteen kan også i nogle tilfælde dispensere fra kravet om samtykke. Databeskyttelsesreglerne gælder også ved fremtidig forskning. Persondataforordningen og loven vil blive overholdt.
- En del af analyserne udføres på Lunds Universitet i regi af Scan B og PI (Niklas Loman). Der vil blive oprettet en forskningsbiobank til vævsprøver og blodprøverne vil efter at studiet er færdigt, blive opbevaret i den Centrale biobank.

Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven overholdes ved behandling af dine personoplysninger; det gælder også ved overførsel til udlandet. Der vil i dette tilfælde ikke ske afsendelse af personhenførbare oplysninger til udlandet. Alle prøver, der afsendes til Sverige, vil være anonymiserede.

Projektforløb 10 år (inklusive opfølgning)

Deltagelse i forsøget medfører som anført ovenfor ekstra blod- og vævsprøver men indebære ikke ekstra kontroller eller fremmøder under kemoterapien i forhold til dem der tilbydes rutinemæssigt.

Det første besøg på kræftafdelingen omfatter journaloptagelse med gennemgang af din nuværende og tidligere sygdomme samt registrering af den medicin du er eller har været i behandling med.

Under behandlingen vil der som ovenfor anført blive taget blodprøver for at vurdere kemoterapiens virkning på dannelsen af blodlegemer og andre bivirkninger af behandlingen vil også blive registreret. Hvis der optræder betydende bivirkninger, kan der blive tale om at ændre eller reducere dosis af kemoterapien.

Under behandlingen og det 1. år efter at behandlingen er afsluttet vil du blive tilbudt en regelmæssig kontrol med 3 ugers til 3 måneders mellemrum. Derefter vil du blive tilbudt kontrol med 6 til 12 måneders mellemrum og med mindre at du får fjernet begge bryster vil du som led i opfølgningen få foretaget mammografi. Du vil kunne være knyttet til afdelingen i 10 år, hvor du vil kunne kontakte os direkte hvis du får nye symptomer.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

De forsøgsansvarlige læger forbeholder sig ret til at udelukke dig fra projektet, hvis der fremkommer oplysninger om dig, der strider mod projektets deltagelseskriterier eller formål. Hvis der under projektets udførelse fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger eller komplikationer ved forsøget, eller hvis projektets design ændres væsentligt, vil du blive informeret herom. Hvis sådanne ændringer imod forventning er så alvorlige, at det vurderes etisk uforvarsligt at fortsætte, vil projektet blive afsluttet, og du vil blive underrettet om årsagen.

Oplysninger om økonomiske forhold

Det er de forsøgsansvarlige læger, der har taget initiativ til projektet. De forsøgsansvarlige har ingen økonomiske relationer til private firmaer, patenter eller lignende, som kunne have interesse i forsøgets resultater. Der er opnået økonomisk støtte fra Nordic Cancer Union – hovedansøger Henrik Lindman, 30.000 Euro, 2017; Swedish Research Council, 19,6 mio. (sv.kr. 2019-2021; Bröstcancer Förbundet i Sverige, 200.000 sv.kr og Fru Berta Kamprads Stiftelse för Utforskning och Bekämpning av Cancersjukdomar (400.000 sv. kr pr. år 2019-2022 (translationel koordinator). Der vil yderligere blive søgt uafhængige fondsmidler til forsøget. Såfremt der opnås yderligere støtte, vil Den Videnskabetiske Komité og forsøgsdeltagere blive informeret.

Adgang til forsøgsresultater

Oplysning om din behandling indhentet fra din journal inklusive resultat af undersøgelser, oplysninger fra spørgeskemaer og den efterfølgende opfølgning bliver registreret i en forskningsdatabase oprettet af Den Danske Brystkræftgruppe (DBCG). Anonymiserede data videresendes til databehandling og statistisk analyse i Sverige. Med samtykket giver du den forsøgsansvarlige læge direkte adgang til at indhente relevante journaloplysninger som led i gennemførelse af projektet samt i kontroløjemed. De indsamlede data fra journalen omfatter information om status for brystkræften før start af kemoterapi og ved operationen samt om din kemoterapi. Det drejer sig om histologisk type, størrelse, spredning til lymfeknuder, gradering, hormonreceptorstatus, HER2-status, residual tumor ved operation og operationstype. Desuden for de enkelte kemoterapistoffer dato og dosis, granulocytstimulerende stoffer og bivirkninger. Endvidere information om strålebehandling og yderligere medicinsk behandling, der gives efter operationen. Endelig indsamles information om evt. tilbagefald.

Hvem kan få adgang til min journal

Ved din deltagelse i forsøget giver du tilladelse til at den forsøgsansvarlige, sponsor og dennes repræsentant, herunder monitor samt en medarbejder fra DBCG, Lægemiddelstyrelsen, Den

Videnskabetiske komité og Datatilsynet kan få direkte adgang til relevante helbredsoplysninger i din patientjournal i indtil 15 år efter forsøgets afslutning (jf. Sundhedsloven af 24. juni 2005, lov 546).

Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven overholdes. Retsgrundlaget for vores behandling af dine personoplysninger følger af: Databeskyttelsesforordningens artikel 6 og artikel 9.

Ved offentliggørelse af forsøgsresultatet bliver alle data anonymiseret. De opnåede resultater, positive, negative såvel som inkonklusive bliver offentliggjort via www.clinicaltrials.gov og/eller trykt i anonymiseret form i et internationalt anerkendt tidsskrift og vil blive fremlagt på evt. faglige kongresser i anonymiseret form.

Kontakt personer:

Har du spørgsmål til forsøget/forsøgsdata/dine rettigheder eller hvis du får problemer, kan du henvende dig til os:

Lokalansvarlig læge, Navn: _____

Tlf.: _____

Lokalansvarlig læge, : _____

BLOKBOKSTAVER

Adresse: _____

e-mailadresse: _____

Lokalansvarlig sygeplejerske: _____

Tlf: _____

Informeret samtykke til deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt
Forskningsprojekt titel: Nordic trip / NBG 19-01, Et translationelt randomiseret fase III studie, der undersøger effekten af tillæg af capecitabine til carboplatinbaseret kemoterapi hos tidlig ER og HER2 negativ brystkræft.

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at kunne sige ja til at deltage.

Jeg ved at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage ude 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 samtykke samt en kopi af den skriftlige patientinformation 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, 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 af afgivet information: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

En kopi af den signerede samtykkeerklæring udleveres til patienten.

Studiespecifikt patientnr. (skrives evt. ind efter inklusion): _____