

Forespørsel om deltagelse i studien «Plasmacellerettet behandling ved kronisk utmattelsessyndrom (ME/CFS)

Versjon 1.2, 25.04.25

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en legemiddelstudie som innebærer utprøving av medikamentet **daratumumab (Darzalex)** som behandling for pasienter med moderat til alvorlig ME/CFS.

Bakgrunn og hensikt

Du har tidligere gjennom legeundersøkelse fått påvist kronisk utmattelsessyndrom (ME/CFS). Vi vil gi deg mer detaljert kunnskap om en studie vi ønsker å gjennomføre, slik at du på et godt grunnlag kan ta stilling til om du ønsker å delta i medikamentutprøvingen.

Grunnen for å prøve ut medikamentet daratumumab er en antagelse om at overaktivitet i kroppens immunsystem er en viktig faktor i sykdomsbildet, i hvert fall hos en undergruppe av ME/CFS-pasienter. Hos disse pasientene tror vi sykdommen kan skyldes en feilaktig immunrespons etter en infeksjon, der særlig **B-celler** står sentralt. B-celler er en type hvite blodceller som, når de blir aktiverte, kan utvikle seg videre til ferdige **plasmaceller**. Plasmaceller produserer antistoffer, som brukes til å forsvare oss mot fremmedstoffer som virus og bakterier, men plasmacellene kan også lage antistoffer som retter seg mot kroppens normale funksjoner, og gi opphav til symptomer eller sykdom.

Vi tror videre at denne unormale immunreaksjonen medfører forstyrrelser i finreguleringen av blodstrøm til vev, særlig ved anstrengelse. Typiske organer der dette merkes er muskler og hjerne. Når organene utsettes for belastning, får de dermed for lite surstoff og næring. Dette kan være medvirkende til ME/CFS-symptomer som utmattelse, «hjernetåke», ortostatisk svimmelhet (når man reiser seg), fatigue og PEM (anstrengelsesutløst sykdomsfølelse).

Vi har de siste 16 årene gjennomført kliniske forsøk med legemidler som virker inn på immunsystemet, med hensikt å utvikle behandling for sykdommen. Vår samlede erfaring tilsier at enkelte undergrupper av pasientene har effekt av enten det terapeutiske antistoffet rituximab og/eller av cellegiften cyclofosamid. De største studiene har vi gjort på rituximab, hvor erfaringen er at noen av ME/CFS-pasientene har god effekt på symptomene, men at dette ikke gjelder flertallet. Vi tror dette kan ha sammenheng med at rituximab er en medisin som retter seg spesifikt mot B-celler, men i liten grad påvirker plasmacellene, som altså er ansvarlige for produksjonen av antistoffer.

Daratumumab er et medikament som brukes ved beinmargskreft (myelomatose). Medisinen er ikke en cellegift, men er (som rituximab) et terapeutisk antistoff som binder seg til et bestemt molekyl som kalles CD38 og ødelegger celler som har dette molekylet på overflaten. CD38-

molekylet finner vi mye av på plasmacellene. Behandlingen med daratumumab har altså til hensikt å midlertidig redusere antallet plasmaceller, og dermed gi et lavere nivå av antistoffer.

Daratumumab har de siste årene vært prøvd ut i mindre studier ved flere autoimmune sykdommer som skyldes sykdomsfremkallende antistoff, med godt resultat. Pasientene med autoimmune sykdommer i disse studiene har oftest ikke hatt tilstrekkelig effekt av andre immundempende medikamenter. Behandlingen har også gitt lite bivirkninger, men de gjennomførte studiene er små med relativt få pasienter.

Vi har nylig gjennomført en **pilotstudie** med 10 pasienter med ME/CFS av moderat (vesentlig husbundet) til alvorlig (vesentlig sengeliggende) sykdomsgrad. Disse pasientene har fått til sammen cirka 50 injeksjoner med daratumumab, og pasientene er fulgt opp i minst 12 måneder. Deltakerne har tålt behandlingen godt, og det har ikke vært alvorlige bivirkninger av behandlingen. En del av pasientene har opplevd betydelig bedring av en rekke ME/CFS-symptomer.

I en slik pilotstudie med kun 10 pasienter, uten kontrollgruppe, er det vanskelig å trekke sikre slutninger om effekten av daratumumab ved ME/CFS. Resultatene fra pilotstudien er imidlertid svært interessante, og vi gjennomfører derfor en større klinisk studie som kan gi oss mer informasjon.

Hensikten med denne studien er å undersøke hvordan daratumumab påvirker sykdomsforløpet og symptombildet ved ME/CFS, samt skaffe ytterligere data om sikkerhet og gjennomførbarhet ved bruk av daratumumab gitt som subkutan injeksjon (under huden).

Studiens design

Denne studien utgår fra, og blir gjennomført ved Kreftklinikken på Haukeland Universitetssykehus. Overlege, prof. Øystein Fluge og prof. Olav Mella er ansvarlige. Studien skal inkludere 66 pasienter med ME/CFS av moderat til alvorlig sykdomsgrad.

For å få sikrere konklusjoner om effekten av medisinen, skal studien være **placebo-kontrollert**. Det vil si at 44 av de inkluderte pasientene vil få aktiv medisin med daratumumab, og 22 vil få injeksjoner uten daratumumab.

Før inklusjon i studien ber vi om at du fyller ut seks spørreskjema. Dette gjør du hjemmefra i en sikker online portal, som du får eget brukernavn og passord til. Det tar vanligvis ca. en time å fylle ut skjemaene, og du trenger ikke å fylle ut alle på en gang. Det vil også bli gjennomført en klinisk vurdering med fysiske tester av bl.a. håndstyrke og stående blodtrykk. De fysiske testene vil bli tilpasset til ditt funksjonsnivå. Etter inklusjon i studien skal alle pasienter først observeres i tre måneder. I denne perioden fyller du hver 14. dag ut tre korte skjema i portalen om symptomer og funksjonsnivå. Disse tar ca. et kvarter å svare på hver gang. Vi registrerer også fysisk aktivitetsnivå og hjerterefrekvens ved hjelp av en aktivitetsklokke (Fitbit). Målet er å registrere hva som er normal variasjon i symptomer og aktivitet for den enkelte pasient.

Deretter starter behandling med enten daratumumab eller placebo. Vi gir til sammen **fem injeksjoner**; først tre injeksjoner med to ukers mellomrom, og deretter to nye injeksjoner etter 24 og 26 uker. Gjennom perioden med oppfølging og behandling ber vi om at du fyller ut de faste skjemaene hver 4. uke, og i tillegg to ekstra skjema om funksjon og kapasitet (ca. et kvarter) hver tredje måned.

Studien skal gjennomføres med dobbel-blindt design, slik at hverken pasient eller behandler vet hvilken behandling den enkelte pasienten får. Apoteket har en kodet liste over behandlingene, og denne blir åpnet etter at studien er ferdig, dvs. når siste pasient har vært til siste visitt etter 72 uker.

Inklusjon

For å delta i studien må du være diagnostisert med ME/CFS i henhold til **Canada-kriteriene**. Du må være **mellom 18 og 64 år**, med **sykdomsvarighet minst to år**. Sykdomsgraden må være fra **moderat** (vesentlig husbundet) til **alvorlig** (vesentlig sengeliggende). I tillegg må ME/CFS-sykdommen ha startet ved **et definert tidspunkt**, typisk etter en infeksjon. Hvis du har fått ME/CFS etter en Covid19-infeksjon, er du også aktuell for vurdering.

Du kan ikke ha andre sykdommer som kan gi symptomer som ligner ME/CFS, eller som tilsier at du ikke bør få behandling med daratumumab.

Det er også et krav at celleverdiene i immunforsvaret og nivå av immunglobuliner (antistoff) ligger over spesifiserte minimumsverdier. Vi tar blodprøver som undersøker dette som en del av den kliniske vurderingen før inklusjon.

Du må kunne reise til Haukeland universitetssykehus for legevisitter, prøvetaking, fysiske tester og behandlinger. Dersom du bor på Østlandet kan det bli aktuelt å gi behandlingene på Radiumhospitalet i Oslo, men du må møte i Bergen til vurdering for inklusjon og avsluttende kontroll.

Graviditet eller amming utelukker deltakelse, og det skal benyttes sikker prevensjon fra start av behandling til 24 uker etter siste injeksjon. Dersom du er kvinne i fertil alder, vil du bli bedt om å avlegge graviditetstest (blodprøve) jevnlig under behandlingsforløpet.

Praktisk gjennomføring

Behandling med daratumumab gis på Klinisk forskningspost på Haukeland Universitetssykehus, ved kreftklinikken poliklinikk i Parkbygget på Haukeland, eller ved kreftklinikken poliklinikk ved Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Medisinen gis i en sprøyte som settes under huden på magen. Selve injeksjonen tar 3-5 minutter. Før behandlingen får du tabletter, og ved første behandling også en injeksjon i blodåren, som forebygger allergisk reaksjon.

Ved første injeksjon må du bli på sykehuset i minst seks timer for **observasjon** med henblikk på en eventuell allergisk reaksjon. Etter de neste injeksjonene er observasjonstiden én time. Etter behandlingen vil du bli fulgt opp av lege og studiesykepleier – noen ganger ved fysiske fremmøter, og resten av tiden ved telefonkonsultasjoner.

Total varighet av studien fra inklusjon til siste visitt blir ca. 17 måneder. Etter dette vil vi be deg om å delta i en telefonsamtale og fylle ut skjema en gang i halvåret frem til tre år etter oppstart. Utprøvingen totalt sett er forventet å vare til 31.12.2030. Opplysninger fra deg vil kunne bli brukt frem til 31.12.2035.

Hva skjer med prøver som blir tatt av deg?

Det tas **blodprøver** for å utelukke annen sykdom ved første oppmøte. Disse prøvene behandles som rutinemessige prøver på avdelingen, og blir ikke oppbevart etter at de er analysert.

Du vil i tillegg bli forespurt om å donere blodprøver til vår eksisterende godkjente **forsknings-biobank** («Sykdomsmekanismer ved ME/CFS», med prof. Øystein Fluge som ansvarshavende), i starten av studien samt etter 12, 60 og 72 uker. Prøvene benyttes for forskningsformål, med hensikt å belyse sykdomsmekanismer ved ME/CFS, og er ikke en obligatorisk del av studien. Du vil motta et separat informasjonsskriv og samtykkeskjema for biobankprøver.

Mulige fordeler, ulemper og bivirkninger

Fordelen ved deltakelse i studien er at du kan få tilgang til en behandling som kan vise seg å gi en bedring av symptomene ME/CFS-sykdommen gir. Dersom du får en gunstig påvirkning av sykdomsbildet etter daratumumab-injeksjoner, vet vi imidlertid ikke hvor langvarig en respons vil være.

Bortsett fra vår gjennomførte pilotstudie, har daratumumab tidligere ikke vært forsøkt som behandling for pasienter som har ME/CFS. Vi kan derfor ikke vite med sikkerhet at medikamentet vil gi en gunstig effekt for pasientene. Selv om vi i pilotstudien ikke har sett uventede eller alvorlige bivirkninger, kan vi ikke utelukke at sjeldne bivirkninger kan oppstå.

Som deltaker i studien vil du bidra til økt kunnskap om sykdommen og vil derved kunne hjelpe andre pasienter i fremtiden. Dersom du i forløpet av denne pilotstudien skulle oppleve en betydelig bedring av din ME/CFS-sykdom, men seinere får tilbakefall, er det i denne studien ikke mulighet for ny behandling med antistoffet daratumumab.

Dersom behandlingsprinsippet skulle vise seg å føre til gunstige effekter på sykdomsbildet for ME/CFS-pasienter, er det vår intensjon å søke om midler for å kunne gjennomføre en ny studie med daratumumab for de pasientene som ved studieavslutning viser seg å ha fått placebo.

En mulig bivirkning er **allergisk** eller annen reaksjon etter daratumumab-injeksjon. Slik reaksjon forekommer sjeldent etter injeksjoner under huden og er oftest milde, men alvorlig reaksjon *kan* oppstå med symptomer som feberfølelse, frysninger, utslett og blodtrykksfall. Derfor skal pasientene i studien forbehandles med medisiner, og observeres som beskrevet over.

For at daratumumab skal kunne bli tatt opp av kroppen, er denne kombinert med et annet stoff som heter **hyaluronidase**. Hyaluronidase er et enzym som regulerer hvor fort daratumumab tas opp av kroppen og gir mindre ubehag ved injeksjonen. Hyaluronidase har vært brukt til samme formål i kombinasjon med andre medikamenter, og en kjenner derfor godt til bivirkningene. De 22 pasientene som får placebo, vil også få sprøyter som inneholder hyaluronidase, men her oppløst i saltvann.

De vanligste bivirkningene av hyaluronidase er lokale og er som regel milde: forbigående rødme, smerter, kløe, svie, nummenhet eller utslett ved injeksjonsstedet.

Om du skulle få bruk for **blodtransfusjon** i løpet av perioden du deltar i forskningsprosjektet, skal det alltid utføres tester for å sikre at blodet du får passer til akkurat deg. Daratumumab-behandling kan påvirke en av disse testene som kalles for indirekte antiglobulin-test. Det vil derfor bli tatt noen ekstra prøver av deg før første behandling med daratumumab eller placebo. Disse prøvene skal sørge for at det blir enkelt å finne riktig blod til deg om du skulle trenge blodtransfusjon, for eksempel hvis du blir involvert i en ulykke. Du vil bli utstyrt med et kort med informasjon om at du kan ha fått daratumumab og at denne kan påvirke blodtesting. Du skal alltid ha dette kortet med deg i perioden du får behandling i studien, og i minst seks måneder etter avsluttet behandling.

Fordi daratumumab påvirker plasmacellene og reduserer antistoff-dannelse kan det være øket **risiko for infeksjoner**. Risiko for dette er relativt lav etter kun fem injeksjoner.

Frivillig deltakelse og mulighet for å trekke sitt samtykke

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien uten at det får konsekvenser for din videre oppfølging. Du undertegner samtykkeerklæringen dersom du ønsker å delta.

Skulle du i forløpet av studien ønske å trekke deg fra studien, vil informasjon som er innhentet frem til tidspunktet du trekker deg være en del av studiematerialet.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte studiesykepleier Kari Sørland, e-post kari.sorland@helse-bergen.no, tlf. 55970439 eller sms til 477 19 398.

Vi gjør oppmerksom på at statlige kontrollmyndigheter vil kunne ha behov for å sjekke at opplysninger gitt i studien stemmer med opplysninger i din journal for å kontrollere studiens kvalitet. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt.

Personvern og forskningsbiobank

Prøvene tatt av deg, og informasjonen som registreres om deg, skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil i forskningssammenheng bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble

ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på studiestedet og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Opplysningene vil bli lagret frem til 31.12.2055, 25 år etter at studien avsluttes, men da utelukkende for kontrollformål. De kan ikke selges videre til andre aktører for andre formål eller økonomisk gevinst. Rutineprøver som tas i forbindelse med studien, blir slettet etter at de er analysert. Dersom du samtykker til blodprøver til forskningsbiobank, er det egne regler for oppbevaring og bruk av prøver; se separat informasjons- og samtykkeskriv for biobanken.

Fitbit og personvern

Opplysninger som registreres av Fitbit:

Hvis du samtykker til å bruke en Fitbit-klokke (Fitbit Charge 6), betyr det også at du gir selskapet Google, som eier Fitbit, tilgang til en del opplysninger om deg, blant annet din vekt og data om din daglige aktivitet, søvn, hjerterytme etc. Google kan også få informasjon om hvordan du bruker applikasjonen og enheten, om din IP-adresse og, dersom du velger å aktivere GPS, hvor du befinner deg.

Google bruker opplysninger til ulike formål som er beskrevet i selskapet sin personvernerklæring (<https://policies.google.com/privacy>), bl.a. til produktutvikling, for å kommunisere med brukere av tjenesten og for å ivareta sikkerhet. Google kan også komme til å dele informasjon om sine brukere med land som ikke har like god ivaretagelse av lovfestede krav til personopplysningsvern som Norge. Det gjøres oppmerksom på at Helse Bergen HF ikke har anledning til å bestemme hva Google bruker dine opplysninger til, og vi har ikke anledning til å kontrollere hvordan Google bruker dine opplysninger. Vi anbefaler derfor at du setter deg inn i Googles personvernregler, og at du ikke deltar i studien dersom du har motforestillinger mot at selskapet behandler dine opplysninger.

Det gjøres oppmerksom på at vi ikke har inngått et samarbeid med Fitbit/Google for dette prosjektet. Selskapet er bundet av de europeiske GDPR-reglene som beskytter personvernet. Det innebærer blant annet at du har rett til å få tilgang til, rette og slette data fra din konto. Dersom du ønsker at alle opplysninger som er registrert hos Google skal slettes, kan du selv slette din brukerkonto ved hjelp av mobil-appen, eller du kan be oss om å bistå med dette. Dersom du sletter din konto underveis i studien, vil Helse Bergen HF heller ikke kunne hente inn flere data fra aktivitetsklokken. Vi ber derfor at du diskuterer dette med oss først. Studiekoordinator vil bistå med å sette opp brukerkonto slik at Google sin tilgang på opplysninger om deg begrenses. Som en ekstra forsikring for ditt personvern vil din brukerkonto hos Google bli opprettet under fiktivt navn og fødselsdato, og koblet til en prosjektspesifikk e-postadresse. Din konto blir opprettet med strenge personverninnstillinger, og vi anbefaler at du ikke aktiverer andre funksjoner, som å koble til f.eks. Facebook. Dersom du allikevel velger å gjøre dette, kan forskningsgruppen ikke ta ansvar for eventuelle konsekvenser for ditt personvern. Helse Bergen HF vil også bistå med å avslutte kontoen når datainnsamlingen er ferdig.

Dersom du ønsker det, kan du få utskrift av opplysningene vi har hentet ut fra din Fitbit Charge 6.

Opplysninger som registreres av Helse Bergen HF:

Ved å samtykke til prosjektet samtykker du også til at vi laster ned data om antall skritt per døgn, hvilepuls og variasjon i hjerterytme direkte fra din Fitbit-konto til et prosjektspesifikt område på vår sikre forskningsserver. For å kunne gjøre dette, trenger vi tilgang til brukernavn og passord for kontoen. Vi ber derfor om at du ikke endrer passord for Fitbit-kontoen uten å informere oss om dette. Listen over brukernavn og passord i studien lagres på en sikret forskningsserver som kun medarbeidere i det aktuelle prosjektet har adgang til.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale

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 korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg vil ikke bli slettet. Prøver som er samlet inn, men enda ikke analysert, vil bli slettet.

Informasjon om utfallet av studien

Du har rett til å få informasjon om resultatene av studien. Uansett utfall, vil et sammendrag av studieresultatene tilpasset allmennheten gjøres tilgjengelig via EU-portalen Clinical Trials Information System (CTIS) innen ett år etter studieslutt.

Finansiering

Studien og biobanken er finansiert av private donasjoner og midler som er samlet inn av pasienter og pasientforeninger til forskning på behandling av ME/CFS. Vi gir ingen kompensasjon til deltakere i studien.

Det skal ikke betales egenandel for visitter eller behandlinger på sykehuset. Parkering er gratis, og det kan søkes refusjon fra Pasientreiser for reiseutgifter etter vanlige satser. Studien gjennomføres helt uten støtte fra legemiddelindustrien.

Forsikring

Du er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen.

Godkjenning

Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk ved komitéene for Klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr (REK KULMU) og av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Referansenummer i det europeiske systemet for kliniske studier er EU CT 2024-520094-13-00.

Etter ny personopplysningslov har Helse Bergen HF, Haukeland universitetssjukehus ansvar for å sikre at behandlingen av dine opplysninger har et lovlig grunnlag. Behandling av dine personopplysninger til vitenskapelig analyse og validering i dette prosjektet har rettslig grunnlag i Personvernforordningen, artikkel 6, nr. 1, bokstav e, og artikkel 9, nr. 2, bokstav j. Prosjektet

gjennomføres i samsvar med helseforskningsloven og ditt samtykke, og vedtak om etisk godkjenning fra REK utgjør supplerende rettsgrunnlag.

Annet

Haukeland universitetssjukehus har søkt patent for behandlingsprinsippet plasmacellerettet behandling ved bruk av CD38-antistoffet daratumumab til pasienter med ME/CFS, og prosjektleder Øystein Fluge og utprøver Olav Mella er nevnt i søknaden som «oppfinner».

Ytterligere informasjon om studien

Har du spørsmål til studien, kan du ta kontakt med studiekoordinator Kari Sørland (e-post kari.sorland@helse-bergen.no, tlf. 55970439 eller SMS til 477 19 398).

Personvernombud ved institusjonen er Christer Kleppe, personvernombudet@helse-bergen.no.

SAMTYKKE FOR DELTAKELSE I STUDIEN

Jeg samtykker til å delta i studien og til at mine personopplysninger og mitt biologiske materiale brukes slik det er beskrevet

Deltakers signatur

Sted, dato

Deltakers navn med blokkbokstaver

BEKREFTELSE PÅ AT INFORMASJON ER GITT DELTAKEREN I STUDIEN

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

Signert, rolle i studien, dato