

Deltagerinformation om forskningsprojektet

The Steno 1 Study

**Multifactorial intervention to reduce cardiovascular disease in type 1
diabetes**

A prospective, randomised, open-labelled, multi-center study

Dansk titel:

Steno 1 studiet, multifaktoriel intervention til at reducere hjertekar sygdom hos personer med type 1 diabetes.

Kontaktperson:

Ved spørgsmål kontakt din læge i dit diabetesambulatorie.

Vi vil spørge dig, om du kunne tænke dig at deltage i Steno 1 Studiet, som er et nationalt forskningsprojekt:

- Vi vil undersøge om, behandling med tillæg af diabetesmedicin udover din vanlige insulin samt mere intensiv behandling af blodtryk og kolesteroltal, vil nedsætte risikoen for hjertekarsygdom hos personer med type 1 diabetes, som er i forhøjet risiko for at udvikle hjertekar sygdom.
- Projektet vil blive udført, så alle besøg og undersøgelser så vidt muligt vil foregå samtidig med dine vanlige kontroller hos din diabeteslæge. I tilfælde af at du kommer i gruppen med intensiv behandling, vil der være ekstra besøg i forbindelse med opstart og justering af behandling. Deltagelse indebærer aflevering af blod- og urinprøver.
- Inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget, er det vigtigt, at du forstår, hvad det går ud på, og hvad det indebærer at være med. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.
- Hvis du beslutter dig for at deltage i projektet, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Deltagelse er fuldstændig frivillig, og du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage, og det vil ikke få nogen konsekvenser for din videre behandling.
- Du kan finde mere information om forsøget og se en informationsvideo på nedenstående link: <https://region-hovedstaden-ekstern.23video.com/> (weblink endnu ikke frigivet)

Baggrund

Personer med type 1 diabetes har høj risiko for hjertekarsygdom. Selv med optimal behandling af blodsukkeret er risikoen fordoblet sammenlignet med raske personer. I modsætning til type 1 diabetes er behandlingen af type 2 diabetes baseret på behandling med flere forskellige typer medicin. Dette gør det muligt at behandle flere risikofaktorer på én gang, således at der udover optimering af blodsukker, blodtryk og kolesteroltal også inddrages medicin som specifikt beskytter hjerte og nyrer og hjælper mod overvægt. Udviklingen af nye typer medicin til type 2 diabetes har haft stor indflydelse på retningslinjerne for behandlingen, da disse typer af behandlinger har vist at reducere risiko for død og sygdom. Denne brug af flere forskellige typer medicin på én gang inddrager behovet for behandlinger rettet mod flere risikofaktorer for hjertekar sygdom og fokuserer

ikke kun på blodsukkeret. En ændring i behandlingen af risikofaktorer med fokus på andre typer medicin udover insulin for at sænke risikoen for hjertekarsygdom hos personer med type 1 diabetes og samtidig hjertekarsygdom, nyresygdom, hjertesvigt eller overvægt, har potentialet til at forbedre sygdom og overlevelse i type 1 diabetes.

Formålet med projektet

- Vi vil undersøge effekten af multifaktoriel intervention hos personer med type 1 diabetes i høj-risiko for at udvikle hjertekar sygdom. Vores hypotese er, at en sådan behandling vil reducere risikoen for blodpropper i hjertet eller hjernen, død pga. hjertekar sygdom, indlæggelse med hjertesvigt, nyresvigt og død.

Hvem kan deltage i projektet?

Personer med type 1 diabetes, som er mere end 40 år gamle og har haft diabetes i mere end 10 år og samtidig er i høj-risiko for udvikling af hjertekarsygdom. Du er i høj-risiko, såfremt du allerede har hjertekarsygdom, nyresygdom, hjertesvigt eller er overvægtig. Derudover kan du også blive vurderet at være i høj-risiko, når vi har set på dine blodprøvesvar, vægt, livsstil osv. og ud fra disse har beregnet en risikoscore via vores Steno type 1 risikoberegner.

Projektets forløb og varighed:

Hele projektet er planlagt til at vare i 5 år. Studiet starter i 2024 og slutter i 2029, så varigheden af din deltagelse vil afhænge af, hvornår du inkluderes i studiet, og du vil fra den dato, du starter i studiet, blive fulgt indtil 2029. Såfremt du ønsker at deltage, vil størstedelen af de projektrelaterede besøg og undersøgelser foregå under dine vanlige besøg hos din diabeteslæge i det ambulatorie, du plejer at komme i. Dvs. at din vanlige læge vil spørge ind til, hvordan det går med den evt. nye medicin og registrere dette ved alle dine besøg. Der kan forekomme enkelte ekstra besøg i forbindelse med opstart af ny medicin. Da formålet med projektet er at undersøge om en ny måde at behandle type 1 diabetes på er bedre end den nuværende, vil alle deltagere blive fordelt ligeligt i to grupper. Den ene gruppe vil skulle fortsætte med deres vanlige medicinske behandling og bliver det man kalder "kontrol-gruppen". Den anden gruppe vil blive opstartet i ny medicin udover den vanlige insulinbehandling og målene for blodtryk og kolesteroltal vil blive intensiveret. Det vil være den "aktive gruppe". Hvilken gruppe du kommer i, vil afhænge af, hvilket ambulatorie du er tilknyttet, da det er hele ambulatoriet du følges i, som bliver udtrukket til enten at være i den ene eller den anden gruppe.

Besøg 1

Ved dette besøg får du muligheden for at tale med lægen om forsøget, og du kan stille spørgsmål. Du er meget velkommen til at tage en pårørende med til samtalen. Du har ret til minimum 24 timers betænkningstid, såfremt du fortsat gerne vil overveje, om du vil deltage. Hvis du ønsker at deltage, vil vi bede dig underskrive en samtykkeerklæring, via digital post (e-boks.dk, borger.dk eller mit.dk). Du bliver spurgt, om du vil donere blod- og urinprøver til en biobank til fremtidig uspecifik forskning. Uanset om du er i kontrol-gruppen eller i den aktive gruppe vil blod- og urinprøver samt undersøgelser være de samme. Du får tilsendt spørgeskemaer til udfyldelse via digital post. Er du i den aktive gruppe, er der ved dette besøg allerede mulighed for, at du opstartes i den nye medicin. Al den medicin vi anvender, er meget velkendt i behandlingen af type 2 diabetes. Det drejer sig om følgende typer medicin:

1. Ozempic (0,25-1,0 mg): Dette er medicin, som skal tages én gang om ugen i form af en injektion, ligesom når du tager din insulin. Ozempic sænker blodsukkeret og medfører hos mange et vægttab. Derudover har denne medicin vist at nedsætte risikoen for hjertekarsygdom og nyresygdom betragteligt. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, madlede, diarre, forstoppelse og sure opstød. For langt de flestes vedkommende vil bivirkningerne være milde og forbigående.
2. Sotagliflozin (200 mg): Dette er en tablet, der tages dagligt. Sotagliflozin sænker blodsukkeret, ved at sukkeret udskilles med urinen uden at øge risikoen for lavt blodsukker. Sotagliflozin har i forsøge med type 2 diabetes vist sig at have stor både nyre- og hjertebeskyttende effekt. Sotagliflozin øger risikoen for urinvejsinfektioner og for diabetisk ketoacidose/syreforgiftning. Urinvejsinfektion kan behandles med tablet behandling og mange oplever kun denne bivirkning én gang. Opleves det gentagne gange, stoppes behandlingen. Diabetisk ketoacidose er en alvorlig bivirkning med ophobning af syre i kroppen. For at undgå denne bivirkning vil du blive nøje undervist i brugen af medicinen samt forholdsregler i forbindelse med brugen og du vil blive oplært i at måle ketonstoffer og hvordan disse skal tolkes. Dette vil du få meget mere at vide om, før evt. opstart.
3. Finerenone (10-40 mg): Dette er en tablet, der tages dagligt. Denne medicin bruges i type 2 diabetes til behandling af nyresygdom og har vist sig meget effektiv i at mindske forværring af nyresygdom. I behandling af hjertesvigt indgår en dosis finerenone (Kerendia) som ikke er godkendt til hjertesvigt, men som netop er testet ved klinisk afprøvning. Behandlingen påvirker ikke dit blodsukker. De mest almindelige bivirkninger er påvirkning af din saltbalance. Det kontrollerer vi via blodprøver.

Efterfølgende besøg

Ved start af behandling med Ozempic (0,25-1,0 mg) vil der blive planlagt tre opfølgende konsultationer med fire ugers mellemrum. Under disse konsultationer vil din behandler spørge ind til eventuelle bivirkninger ved behandlingen og foretage nødvendige medicinjusteringer.

Hvis du starter behandling med Sotagliflozin (200 mg), vil der blive planlagt en opfølgende konsultation efter fire uger. Her vil din behandler spørge ind til, om der er opstået bivirkninger i forbindelse med behandlingen.

Ved opstart af behandling med Finerenone (10-40 mg) vil der blive planlagt en opfølgende konsultation efter fire uger, forudgået af blodprøver. Under denne opfølgning vil din behandler spørge ind til, om der er opstået bivirkninger til behandlingen og eventuelt foretage medicinjusteringer baseret på resultatet af blodprøverne. Hvis din dosis skal justeres yderligere, vil der blive planlagt en opfølgende konsultation efter fire uger, forudgået af blodprøver. Her vil din behandler igen spørge ind til eventuelle bivirkninger og lave medicinjusteringer hvis der bliver behov.

Varigheden af konsultationerne forventes typisk at være mellem 20-30 minutter.

Et år efter opstart i studiet og derefter årligt indtil studiet slutter, vil vi i forbindelse med dine vanlige årskontroller have projektrelaterede spørgsmål. De blod- og urinprøver der skal anvendes i projektet, er dem du som vanligt får taget ved dine årskontroller (svarende til 4 blodprøveglas med i alt 13 ml blod og en urinprøve med 6 ml urin). De almindelige blodprøver og urinprøver bliver analyseret på laboratorierne tilknyttet dit ambulatorium. Der vil løbende være mulighed for at få udleveret projektrelateret medicin under alle dine besøg i ambulatoriet.

Spørgeskemaer:

I løbet af studiet, vil du som deltager modtage forskellige spørgeskemaer, herunder et om helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L), som indgår i en sundhedsøkonomisk analyse.

Forskningsbiobank

Der etableres en forskningsbiobank på Steno Diabetes Center Copenhagen indeholdende biologisk materiale i form af blod. Der vil i alt blive taget maksimalt 4 ml blod en gang om året. Hvis du er med i studiet i fem år, vil du maksimalt få udtaget 20 ml blod. Blodet bliver undersøgt for markører for betændelse og hjertesygdom. Blodprøverne vil blive analyseret på et laboratorium.

tilknyttet Steno Diabetes Center Copenhagen. Alle prøver pseudonymiseres ved brug af et deltageridentifikationsnummer, som kun de forsøgsansvarlige har adgang til. Prøverne vil kun blive anvendt til formålet beskrevet i protokollen. Efter analyserne er foretaget, og forsøget er afsluttet, vil materialet blive destrueret senest 2030.

Biobank til fremtidig forskning

Ved besøgene tages ekstra blod- og urinprøver til en biobank til fremtidig forskning i markører for diabetes, hjertekarsygdom, diabetiske komplikationer og deres behandling. Til forskningsbiobanken tages ekstra blod- og urinprøver, hvor der en gang om året maksimalt vil blive udtaget 28 ml blod og 20 ml urin. Hvis du er med i fem år, vil du maksimalt få udtaget 140 ml blod og 100 ml urin. Alle prøver pseudonymiseres ved brug af et deltageridentifikationsnummer, som kun de forsøgsansvarlige har adgang til. Analyser af de pseudonymiserede prøver kan eventuelt foregå i udlandet (EU, UK og USA). Biobanken er lokaliseret på Esbjerg Sygehus, hvor til vi sender alle biobankprøver med regelmæssige mellemrum. Det biologiske materiale opbevares i biobanken til fremtidig forskning i maximum 25 år, hvorefter det destrueres. Det biologiske materiale i en biobank til fremtidig forskning kan som udgangspunkt kun anvendes efter specifik godkendelse fra Videnskabsetisk Komité, og indsamles efter godkendelse fra Datatilsynet. Hvis ikke du ønsker at få taget ekstra blod og urinprøver, er det stadig muligt at være med i forsøget.

Langsigtet opfølgning

Det er muligt, at forskerne bag Steno 1 studiet på et senere tidspunkt vil sammenholde resultaterne af dette forsøg med din helbredstatus fremover. Vi vil gerne registrere alle de medicinske begivenheder, der opstår hos deltagerne ved hjælp af elektroniske registre. Vi vil gerne have din tilladelse på forhånd til at søge disse oplysninger i op til 10 år efter, du har deltaget i forsøget.

Hvorfor er det værdifuldt for forsøget, at du er med?

Med din deltagelse vil du bidrage til at give ny viden i forhold til mere effektivt at forebygge og behandle diabetiske følgesygdomme hos personer med type 1 diabetes. En sådan ny viden vil være meget afgørende for, at man i fremtiden kan opspore personer med høj risiko og iværksætte behandling.

Ulemper, ubehag og risici ved forsøget

Der kan være kortvarigt ubehag i forbindelse med blodprøvetagning og risiko for bivirkninger som beskrevet nedenfor. Der kan forekomme bivirkninger hos netop dig, som vi ikke kender til endnu. Du vil i det tilfælde modtage den nødvendige pleje og behandling, hvis det bliver nødvendigt.

Bivirkninger til Ozempic:

Meget almindelige (flere end 10 ud af 100 personer får bivirkningen):

- Diarre, kvalme
- Lavt blodsukker*

Almindelige (Højst 10 ud af 100 personer får bivirkningen)

- | | |
|---|--------------------------------|
| • Nedsat appetit | • Luft fra tarmen |
| • Svimmelhed | • Opkastning |
| • Komplikationer ved diabetisk betinget nethindeligelse | • Påvirkning af bugspytkirtlen |
| • Mavesmerter | • Vægttab |
| • Betændelse i mavens slimhinde | • Oppustethed |
| • Fordøjelsesbesvær | • Sure opstød |
| • Forstoppelse | • Træthed |

Ikke almindelige (højst 1 ud af 100 personer får bivirkningen)

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| • Hurtigere puls | • Bøvsen |
| • Betændelse i bugspytkirtlen, | • Smagsforstyrrelser |
| • Stop i mavesækken | • Galdesten |
| • Overfølsomhed | • Reaktioner på indstiksstedet |
| • Hurtigere puls | |

Sjældne (højst 1 ud af 1000 personer får bivirkningen)

- Anafylaktisk chok – en akut allergisk tilstand

Ikke kendt

- Allergisk hævelse i ansigtet samt mundhulen og strubehovedet

Bivirkninger til finerenone (der gøres opmærksom på, at de beskrevne bivirkninger er de kendte, men det er ikke en komplet oversigt):

Meget almindelige bivirkninger (flere end 10 ud af 100 personer får bivirkningen):

- Forhøjet kalium i blodet

Almindelige (Højt 10 ud af 100 personer får bivirkningen)

- Forhøjet urinsyre i blodet

- For lavt natrium i blodet
- Påvirkning af nyrerne
- Hudkløe
- Lavt blodtryk

Ikke almindelige (højst 1 ud af 100 personer får bivirkningen)

- Nedsat blodprocent

Bivirkninger til Sotagliflozin:

Meget almindelige bivirkninger (flere end 10 ud af 100 personer får bivirkningen):

- Svampeinfektion i skeden hos kvinder

Almindelige bivirkninger (højst 10 ud af 100 får bivirkningen):

- Diabetisk ketoacidose/syreforgiftning,
- Diarre
- Svampeinfektion på penis hos mænd
- Lavt blodtryk
- Oppustethed
- Øget urinmængde
- Påvirkning af nyrerne

Oplysninger om prævention

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, kan du ikke deltage i dette forsøg, medmindre du bruger en pålidelig form for prævention under hele forsøget. Du skal drøfte det med din forsøgslæge, om den præventionsmetode, du bruger, er pålidelig og effektiv for dig. Hvis du bliver gravid under forsøget, skal du straks fortælle det til forsøgslægen eller forsøgspersonalet. Forsøgslægemidlet vil blive stoppet, og du vil ikke længere deltage. Din forsøgslæge vil bede om at følge din graviditet.

Acceptable præventionsmetoder omfatter konsekvent og korrekt brug af enten:

- P-piller (p-piller)
- Implanterbar eller injicerbar prævention
- Intrauterin anordning/intrauterin system (spiraler/spiraler)
- Transdermalt plaster

Alternative behandlinger

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du fortsætte med din vanlige standardbehandling for din diabetes. Efter afslutningen af forsøget vil du ikke længere have adgang til behandling med disse lægemidler.

Behandling af data, fortrolige oplysninger og tavshedspligt

Alle dine personlige oplysninger er omfattet af tavshedspligt og vil kun blive brugt til forsøgets formål. Der vil blive indhentet oplysninger fra din patientjournal. Relevante oplysninger om dit helbred, medicin og undersøgelsesresultater i forbindelse med forsøget vil blive indsamlet fra din patientjournal og fra samtaler og undersøgelser ifm. forsøget. Kun uddannede medarbejdere relateret til forsøget vil gennemgå og evaluere disse oplysninger. Personhenførbare data, herunder urin og blod, opbevares i henhold til databeskyttelsesloven, persondataforordningen og sundhedsloven. De Videnskabsetiske Medicinske Komitéer samt relevante myndigheder vil have mulighed for at få videregivet data fra din forsøgsjournal for at verificere og kontrollere forsøgsprocedurerne og data, under forudsætning af at data behandles fortroligt.

Du kan læse mere om hvordan vi håndterer dine personoplysninger samt dine rettigheder til disse på <https://www.sdcc.dk/steno1/deltagere/Sider/Deltagerinformation.aspx>.

Forsøget udføres i henhold til Helsinki Deklarationen efter godkendelse fra De Videnskabsetiske Medicinske Komitéer og Datatilsynet. Forsøget udføres i overensstemmelse med gældende lovgivning. Positive, negative såvel som neutrale studieresultater offentliggøres i internationale videnskabelige tidsskrifter og præsenteres på videnskabelige kongresser og ved andre møder. Når forsøget er initieret, vil det løbende blive overvåget af GCP-enden for at sikre at alle regler bliver overholdt, herunder at forsøgspersoners rettigheder respekteres.

En let forståelig oversigt over forsøgets resultater vil blive tilgængelige på <https://www.euclinicaltrials.eu>. Det vil være muligt at fremsøge via EUCT nummeret: 2023-505794

Afbrydelse af forsøget

At deltage i forsøget er frivilligt. Du kan afbryde forsøget når som helst, og du behøver ikke at oplyse årsag til afbrydelsen. Det vil ikke have konsekvens for din videre eller fremtidige behandling og du vil fortsat blive fulgt som vanligt i dit diabetesambulatorium. Hvis du trækker dit samtykke og beslutter at forlade forsøget helt, vil vi stadig bruge de data og prøver der allerede er indsamlet.

Afbrydelse før tid

Forsøgslægen kan stoppe dette projekt eller kan afbryde din deltagelse i projektet på et hvilket som helst tidspunkt og af hvilken som helst grund uden dit samtykke. Kriterier for afbrydelse af forsøget:

- Manglende overholdelse af protokollen vurderet af forsøgsansvarlige
- Graviditet
- Sikkerhedshensyn vurderet af forsøgsansvarlige
- Administrative årsager

Afbrydes forsøget af sikkerhedshensyn, vil du blive informeret om årsagen hertil. Du vil ved afbrydelse før tid blive fulgt som vanligt i dit diabetesambulatorium.

Forsikring og rettigheder

Som forsøgsdeltager vil du være dækket af sundhedsvæsnets patientforsikringsordning.

Økonomiske forhold

Initiativet til forsøget er taget i et samarbejde mellem Steno Diabetes Centre og partner klinikker. Studiet er støttet med en bevilling på 25 mio. kr. fra Novo Nordisk Fonden. Derudover donerer lægemiddelproducenterne Lexicon, Novo Nordisk og Bayer de lægemidler der udleveres i forsøget. Den studieansvarlige eller studiepersonalet vil ikke opnå personlig økonomisk støtte eller professionelle fordele før, under eller efter studiet og har ingen økonomiske interesser i studiet. Den økonomiske bevilling vil blive brugt på studiepersonale, laboratorietests, biobank og datastyring. Hvert site får et opstartshonorar og derefter et fastsat beløb pr. inkluderet deltager.

Interessekonflikter

I forbindelse med dette studie har de ansvarlige læger indberettet eventuelle interessekonflikter. En fyldestgørende liste over dette er vedlagt som Bilag A.

Vil du være med?

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i projektet, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Hvis du vil vide mere om projektet eller ønsker at deltage, må du meget gerne kontakte os. Vi opfordrer dig til at læse pjecen "Dine rettigheder som forsøgsperson i forsøg med medicin", som er vedlagt.

Tak fordi du læste denne deltagerinformation, og fordi du vil overveje at deltage i forsøget.

Med venlig hilsen

Steno 1 gruppen

BILAG A

Primær investigator på Køge sygehus har inden for de sidste to år modtaget rejselegater, og/eller fungeret som rådgivende bestyrelsesmedlem og/eller modtaget foredragsgebyrer fra følgende medicinalvirksomheder: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk og Sanofi.

Primær investigator på Gødstrup sygehus er inden for de seneste to år blevet inviteret til at deltage i én europæisk konference med deltagergebyr betalt af Novo Nordisk.

Primær investigator på Holbæk Sygehus har modtaget foredragsgebyrer fra AstraZeneca og Boehringer Ingelheim, har fungeret som rådgivende bestyrelsesmedlem for AstraZeneca, Bayer A/S, GSK og Boehringer Ingelheim og har haft forskningssamarbejde med Amgen, Bayer A/S, Novo Nordisk A/S, Janssen, Boehringer Ingelheim, MSD, Eli Lilly.

Primær investigator på Steno Diabetes Center Nordjylland har fungeret som rådgivende bestyrelsesmedlem for Novo Nordisk og Abbott.

Primær investigator på Slagelse sygehus har fungeret som rådgivende bestyrelsesmedlem for Novo Nordisk og Bayer og har modtaget foredragsgebyrer fra Novo Nordisk, Bayer og Boehringer-Ingelheim.

Primær investigator på Steno Diabetes Center Copenhagen har til afdelingen for Komplikationsforskning modtaget penge til forskningsprojekter fra AstraZeneca, Bayer og Novo Nordisk samt rådgivningshonorar fra Abbot, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Gilead, Sanofi og foredragshonorar fra Eli Lilly.

Primær investigator på Rigshospitalet har aktier i Novo Nordisk.

Primær investigator på Nordsjællands Hospital har modtaget forelæsningshonorarer fra Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, Novo Nordisk og AstraZeneca og modtaget forskningsstøtte fra AstraZeneca og Novo Nordisk.