



## Studieprotokol

### **Photodynamisk diagnostik (PDD) ved fleksibel cystoskopi - Et randomiseret studie med fokus på recidiv EudraCT no.: 2015-000436-15**

#### **Sponsor**

Urinvejskirurgisk Afdeling K  
Aarhus Universitetshospital  
Jørgen Bjerggaard Jensen, Professor, Overlæge, dr.med.  
Palle Juul-Jensens Boulevard 99  
8200 Aarhus N  
Telefon: 78452617  
E-mail: [bjerggaard@skejby.rm.dk](mailto:bjerggaard@skejby.rm.dk)

#### **Investigator**

Urinvejskirurgisk Afdeling  
Regionshospitalet Holstebro  
Ditte Drejer, Reservelæge  
Lægårdvej 12  
7500 Holstebro  
Telefon: 28 91 92 83  
E-mail: [dittedrejer@dadlnet.dk](mailto:dittedrejer@dadlnet.dk)

## Øvrige projektdeltagere

Urologisk Afdeling H  
Herlev Hospital  
Gitte W. Lam, Overlæge  
Herlev Ringvej 75  
2730 Herlev  
Telefon: 38682813  
E-mail: [Gitte.Wrist.Lam@regionh.dk](mailto:Gitte.Wrist.Lam@regionh.dk)

Patologisk Institut  
Aarhus Universitetshospital  
Søren Høyer, Overlæge  
Nørrebrogade 44  
8000 Aarhus C  
Telefon: 78463693  
E-mail: [Soren.Hoyer@aarhus.rm.dk](mailto:Soren.Hoyer@aarhus.rm.dk)

Aarhus Universitetshospital  
Urinvejskirurgisk Afdeling K  
Aarhus Universitetshospital  
Anna Munk Nielsen, Projektsygeplejerske  
Palle Juul-Jensens Boulevard 99  
8200 Aarhus N  
Telefon: 78452617  
E-mail: [annanils@rm.dk](mailto:annanils@rm.dk)

## Underskrifter

I henhold til GCP skal de involverede parter underskrive aftalen i henhold til protokollen.

Dato:

Dato:

---

Jørgen Bjerggaard Jensen

---

Ditte Drejer

Dato:

Dato:

---

Gitte Wrist Lam

---

Søren Høyer

## Baggrund

Patienter med blæretumorer har ofte mere end én tumor, idet sygdommen typisk skyldes en generel sygdom i patienternes urothel. Der findes således ved mange patienter mere end én tumor ved debut af sygdommen. Det kan være i form af flere mindre tumorer samt tilstedeværelsen af flad dysplasi eller carcinoma in situ (CIS). Desuden vil over halvdelen af patienterne få konstateret et eller flere recidiver ved kontrolcystoskopierne efterfølgende den primære tumorresektion.

Hver tumorresektion indebærer typisk behov for generel anæstesi, samt længerevarende ubehag for patienten på grund af irritation af blære og urinrør samt risiko for infektion i tilslutning til indgrebet. Disse recidiver er både tidskrævende, dyre at behandle på grund af den hyppige recidivfrekvens, men det vil også i højere eller mindre grad, påvirke livskvaliteten og sygdomsfølelsen for patienterne, der skal gå til livslange kontroller og ofte gennemgå operationer.

Ligeledes vil der være en risiko for udvikling af invasiv sygdom i form af regulær blærekræft ved sen diagnose af ikke-invasive tumorer. Disse ikke-invasive tumorer kan fjernes simpelt ved en transurethral resektion (TURB) uden risiko for metastasering, hvis de opdages og behandles tidligt inden de udvikler sig til invasiv sygdom. (1, 2)

Tidlig diagnose af CIS vil medføre korrekt tidlig behandling med Bacillus Calmette-Guerin(BCG), som man ved, vil kunne forebygge udvikling af blærekræft ved størstedelen af patienterne.

Ubehandlet CIS vil derimod medføre en ganske stor risiko for udvikling af invasiv sygdom med risiko for metastaser og sygdomsrelateret død.

Der er derfor et ganske stort behov for at kunne diagnosticere flest mulige små tumorer, flad dysplasi samt CIS på så tidligt et tidspunkt som muligt. Hvis recidiverne bliver opdaget på et tidligt tidspunkt og endnu ikke har vokset sig store, kan de brændes væk, når de opdages til de planlagte kontroller med fleksibel cystoskopi (Flex-cystoskopi)

De tidligere recidiver indenfor det første år efter den primære TUR-B er tænkt at opstå i små områder med flad dysplasi, CIS eller i områder, der overset i forbindelse med det første indgreb.

I opfølgningen efter TURB anvendes i stedet flex-cystoskopier. Som udgangspunkt regner man med en marginalt dårligere detektionsrate ved flex-cystoskopi, hvilket understreger behovet for at få et redskab til bedre diagnostik i forbindelse med opfølgning efter TURB.(3)

I følge retningslinier lavet af Dansk Blære Cancer Gruppe, indgår patienter med ikke-muskelinvasiv blærekræft i et kontrolforløb efter at diagnosen er stillet, der ofte er livslangt. Kontrolcystoskopi udføres hver 4. måned, indtil der ikke er recidiv. Derefter udføres én cystoskopi efter 8 måneder. Er der ikke recidiv ved denne cystoskopi, udføres cystoskopi fremover hver 12. måned. Ved recidiv gentages regimet, kaldet 4-8-12 mdr. modellen, der bruges ved lav og mellem risiko tumores. Ved høj risiko tumores anbefales det, at man kontrollerer hver 4. måned indtil 2 års recidivfrihed, hvorefter man kan gå over til 4-8-12 modellen såfremt ingen recidiv.

Som standard til dette bruges fleksible cystoskoper med konventionelt hvidt lys.

Photodynamisk diagnostik (PDD) er en optisk teknik, der fremhæver tumor detektion og resektion. Principperne i PDD er baseret på en interaktion mellem en photosensibiliserende væske, som bindes til patologisk væv og et lys i en passende bølgelængde (blåt lys), der tilbagekaster lyset i en anden bølgelængde (1).

I Danmark har vi tradition for at bruge Hexvix®, der skal installeres i blæren mindst 1 time forud for cystoskopien. Der er ingen risiko ved at installere Hexvix ® i blæren. Få patienter har oplevet milde gener relateret hertil, så som dysuri eller blærekræmper.

At PDD er bedre til at detektere blærecancer eller forstadier til kræft sammenlignet med konventionel hvidt lys, er ingen ny viden. Flere nylige review artikler har alle påvist en signifikant højere sensitivitet sammenlignet med hvidt lys hvor brugen af PDD ved den primære TUR-B har vist sig at være associeret med en lavere recidiv rate inden for det første år. Det skyldes formentlig

den højere detektionsrate af små papillomer og dysplasi, som derved kan behandles relevant på et tidligt stadie. Der er dog stadig, trods brugen af PDD, mange, der får tidlige recidiver (1,2,4,5). PDD er veletableret inden for TUR-B med de rigide cystoskoper, men endnu ikke i opfølgingsperioden, hvor man benytter flexcystoskoper. Der er behov for prospektive randomiserede studier, der belyser den kliniske relevans for anvendelse af PDD i ambulatoriet og fordele og ulemper forbundet hermed.

I litteraturen er langt de fleste studier med PDD foretaget på rigide cystoskoper. For overblikket skyld har litteratursøgningen været mest vægtet på review artikler. Der findes dog et par enkelte originalstudier, hvor PDD er brugt på fleksibel skop, (3,6-7) men det er forfatterens overbevisning at dette studiedesign vil være det første af sin slags med en større randomiseret prospektiv undersøgelse af NMIBC med fokus på recidiv inden det første år efter den primære TUR-B.

### **Hypotese**

Ved at bruge PDD ved ambulante fleksible kontrolcystoskopier hos patienter i højrisikogruppen for at udvikle recidiv, kan man tidligere detektere recidiver end sammenlignet med en undersøgelse i konventionel hvidt lys.

Hermed kan man nedsætte behovet og antallet af TUR-B i generel anæstesi, idet man kan brænde små recidiver væk i ambulatoriet.

Ved tidligere at kunne behandle recidiver, kan man nedsætte antallet og intervallet af kontrol cystoskopier.

### **Formål**

At undersøge om brugen af PDD på fleksible cystoskopier i ambulatoriet kan reducere antallet af recidiver, der på grund af størrelsen ikke kan brændes væk i ambulatoriet uden behov for generel anæstesi.

### **Primære endepunkter**

Recidiv i form af ny tumor i blæren fundet ved 8 eller 12 måneder kontrollen.

### **Sekundære endepunkter**

Antallet af procedurer i generel anæstesi inden for 12 måneder efter primær TUR-B.

Tumorecidiv med tumor størrelse på mere end 5 mm, mere end 10 mm og mere end 20 mm inden for 12 måneder efter primær TUR-B.

Progression i tumorstadie inden for opfølgningstiden på 12 måneder.

Identifikation af flad dysplasi inklusiv CIS.

I projektet er desuden påtænkt et forskningsårsstudie, hvor der vil blive set på de samme patienter og deres behandlingsomkostninger i hhv. kontrol- og interventionsgruppen. I beregningerne medtages følgende:

1. Omkostninger til hhv. kontrolgruppe og interventionsgruppe i ambulatoriet.

- a. Pris på Hexvix®
- b. Utensilieforbrug
- c. Konsultationstiden ved lægen (registreres af forskningsårsstuderende)
- d. Sygeplejersketiden (registreres af forskningsårsstuderende)

2. Antal procedurer i generel anæstesi fra hhv. kontrolgruppen og interventionsgruppen og omkostningerne herved fx indlæggelse, anæstesi, sygeplejersketid mm.

3. Antal sygemeldinger/fraværsdage i forbindelse med cystoskopier i ambulatoriet samt procedurer i GA i hhv. kontrol- og interventionsgruppen. Disse registreres og beregnes af den forskningsårsstuderende.

Yderligere vil der foretages et udviklingsprojekt med henblik på at afdække interventionsgruppens oplevelse af kvalitet i det tidlige kontrolforløb.

Det er hensigten, at data fra udviklingsprojektet, skal kunne bidrage til at identificere de faktorer der har væsentlig betydning for patienten i organiseringen af det mest optimale kontrolforløb for patienter med ikke-muskelinvasiv blære kræft. Forsøgspersonerne i interventionsgruppen vil efter endt undersøgelse, få udleveret et valideret kvantitativt spørgeskema. Til sammenligning vil der anvendes identisk spørgeskema, rettet mod hhv. de patienter der undersøges i standard hvidt lys cystoskopi og standard TUR-B med PDD. Den ansvarlige for udviklingsprojektet vil være den projektsygeplejerske der i øvrigt er tilknyttet studiet.

### **Design**

Studiet er designet som et prospektivt randomiseret studie med randomisering mellem fleksibel cystoskopi i hvidt lys (standardbehandling) og fleksibel cystoskopi med brug af PDD.

### **Forsøgspersoner**

Studiet inkluderer en patient kategori, der vil have den højeste risiko for recidiv, hvilket er patienter, der møder til første ambulante fleksibel cystoskopi kontrol 4 måneder efter den primære TUR-B uden at de i mellemtiden har fået BCG installationer.

På kvindelige forsøgspersoner i den fertile alder sikres ved besøg nr.1 med verificering af negativ graviditetstest, at forsøgspersonen ikke er gravid.

Forsøgspersonerne vil blive informeret skriftligt forud for den første kontakt med et informationsbrev (se "Informationsbrev") specielt udformet til projektet samt den skriftlige deltagerinformation. I informationsbrevet vil det fremgå, at den vedlagte deltagerinformation bør læses igennem og at de herefter kan forvente at blive kontaktet telefonisk af enten projektsygeplejerske eller investigator i løbet af 1-2 uger. I den telefoniske henvendelse vil der blive informeret kort og enslydende omkring studiet og eksklusion -og inklusionskriterierne samt forsøgspersonernes rettigheder vil blive gennemgået. Herefter kan forsøgspersonerne blive tildelt og tilsendt en tid på det dertil oprettede program, såfremt der gives umiddelbart mundligt tilsagn til deltagelse i forsøget. Efterfølgende vil der være en uges betænkningstid og en mulighed for tilbagemelding, såfremt de ikke ønsker at deltage. Der vil naturligvis ikke blive indgået en bindende aftale i telefonen, men af hensyn til planlægningen af kontroltider, vil det være nødvendigt at skelne mellem mulige og ikke-mulige forsøgspersoner. Skulle den enkelte forsøgsdeltager ikke ønske at deltage i projektet, vil tiden til 4 måneders kontrolcystoskopi blive booket hos en anden kvalificeret læge uafhængigt af projektet.

De muligt egnede forsøgspersoner findes lokalt på hver matrikel af en udpeget bookingsekretær og udvælges og skal godkendes af projektsygeplejerske og investigator førend informationsbrevet og den skriftlige patientinformation udsendes.

Den mundtlige information gentages ved det første møde ved 4 måneders kontrollen og forsøgspersonerne vil blive informeret om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt. Forsøgspersonerne informeres i henhold til retningslinjerne i "Vejledning om anmeldelse m.v. af et biomedicinsk forskningsprojekt til det videnskabsetiske komitéssystem" fra Den Centrale Videnskabsetiske Komité. Der gennemgås den udsendte skriftlige patientinformation og der vil være mulighed for spørgsmål.

Det vil være operatøren, der informerer mundtligt og samtidig foretager en almindelig kort anamnese. Forsøgspersonerne har ret til en bisidder og samtalen foregår uforstyrret som ved alle andre patient-læge samtaler.

Den skriftlige information består af: "Information til forsøgspersoner" (jvf. bilag 1), og "Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt" (jvf. bilag 2).

På "Samtykkeerklæringen" (jvf. bilag 3) skriver projektlederen under på, at skriftlig og mundtlig information er sket, som ovenfor anført. Projektlederen har desuden ansvaret for opbevaring af de originale samtykkeerklæringer, og en kopi udleveres til forsøgspersonerne, såfremt de ønsker dette. I tilfælde af at der under afvikling af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, komplikationer eller ulemper ved forsøget, eller hvis forsøgsprojektets forsøgsdesign ændres væsentligt, vil forsøgspersonerne blive informeret herom, og forsøgspersonernes samtykke vil blive indhentet på ny.

Investigator kan trække forsøgspersonen ud af studiet, såfremt der er opstået hændelser og eller bivirkninger (Adverse Event AE/ Adverse Reaction AR) i relation til proceduren og eller indgift af hexaminolevulinat, ved debut af anden sygdom der gør at patienten ikke kan deltage eller ved non-compliance. Desuden kan forsøgspersonen efter eget ønske til enhver tid frit afbryde sin deltagelse i studiet.

Det er et offentligt forskningsprojekt og godkendt af Datatilsynet.  
Lov om behandling af personoplysninger vil blive overholdt.  
Der betales intet honorar for deltagelse til forsøgspersonerne.

### **Inklusionskriterier**

Alder > 18 år

Patienten behersker det Danske sprog i skrift og tale

Seneste TURB med histologisk verificeret pTa (LG og HG)

Afgivet skriftligt informeret samtykke

### **Eksklusionskriterier**

Graviditet

Amning

Overfølsomhed over for hexaminolevulinat, eller et eller flere af hjælpestofferne i solvensen.

Manglende eller ufuldstændig gennemførelse af proceduren incl. Hexvix® installation

Aktiv cystit

Kateter à demeure, suprapubisk kateter og nefrostomikateter

Behandling med BCG i mellemtiden mellem TURB og studieinklusion

### **Præ, peri, og post-cystoskopi forløb i ambulatoriet**

4 mdr kontrol:

Præ-cystoskopi:

Alle samtykkende og inkluderende forsøgsdeltagere møder til planlagte ambulante cystoskopikontroller og får deres urin undersøgt for blærebetændelse.

De skal møde ca 1,5 time inden de skal undersøges.

- Investigator eller stedfortræder for denne tjekker for forsat ønske om og egnethed i deltagelse.

Forsøgspersonerne randomiseres til enten at undersøges med PDD eller cystoskopi med hvidt lys alene.

De forsøgspersoner, der randomiseres til intervention, får umiddelbart herefter installeret

Hexvix ® 85 mg i intravesikalt via et tyndt kateter og farvestoffet skal være i blæren mindst 1 time inden cystoskopien.

Forsøgspersoner, der randomiseres til standardbehandling uden PDD undersøges umiddelbart efter randomiseringen uden yderligere unødigt ventetid.

Peri-cystoskopi:

-Mundtlig information gives af operatør samt kort anamnese.

-Patienten afvaskes og afdækkes sterilt.

-Der anlægges Lidokain gel i urinrøret.

-Der foretages herefter en standard fleksibel cystoskopi i hvidt lys og noterer placeringen af evt. recidiv.

-Hos interventionsgruppen foretages herefter en ny cystoskopi med PDD og noterer placeringen af evt. recidiv, samt hvis der er yderligere recidiver, der kun er synlige i det blå lys.

- Der tages cytologi fra, såfremt det er indikation for det.

Recidiver grupperes ind efter størrelse inden de fjernes med en lille biopsitang, således :

<5 mm

5-10 mm

11-20 mm

>20 mm

-Hæmostase efter evt biopsi sikres med knop-elektrode.

-Såfremt et eller flere recidiver er meget store og ikke muligt at fjerne uden narkose, afstås der fra bioptering og patienten planlægges til TUR-B i generel anæstesi samt narkosetilsyn og der arrangeres en operationsdato inden for kort tidsperiode. Disse patienter udgår ikke af projektet på grund af det.

-Evt biopsier sendes til histologisk undersøgelse med anført placering og markering af, om det var synligt i begge modaliteter. (P som PDD, hvis kun synlig i PDD )

-Undersøgelsen og kontrollen er herefter færdig.

Post-cystoskopi:

-Alle deltagende forsøgspersoner får besked på at de skal drikke rigeligt efter cystoskopien.

- Tid for næste kontrol aftales i hht gældende nationale retningslinier.

- 8 og 12 måneders kontrol cystoskopi

Alle cystoskopier og bioptering af recidiver foretages i standard hvidt lys, både i kontrol og interventionsgruppen.

Samme arbejdsgang som ovenfor beskrevet i kontrolgruppen.

Forsøgspersonen er forsat i den samme randomiserede gruppe som først fordelt.

### **Efter endt studie**

Alle forsøgspersoner vil forsat blive fulgt efter gældende nationale danske guidelines.

### **Sample size og statistik**

Powerberegningen er lavet som en en-sidet test med 5 % signifikans niveau med en risiko for type 1 fejl (alfa) på 0.05 og en type 2 fejl (beta) på 0.20.

Der er antaget en recidivrate på 35 % indenfor det første 12 måneder efter den primære TUR-B og estimeret, at 15 % af alle forsøgspersonerne vil have et synligt recidiv ved 4 måneders kontrollen. Dette vil give 20 % synlige recidiver ved 8 og 12 måneders kontrollen.

Recidiv raten er underestimeret en smule, fordi at patienter med recidiv ved 4 måneders kontrollen også vil være i risiko for at have recidiver ved de næste kontroller.



Recidivraten er estimeret til at blive reduceret med 1/3 (absolut 7 %) til 13 % ved 8 og 12 måneders kontrollen, når man benytter PDD ved 4 måneders kontrollen.

Derfor er der i alt behov for 696 patienter i studiet med 348 patienter i hver gruppe.

### Randomisering

Der er indgået aftale med et eksternt IT firma, der leverer et computergenereret randomiseringsprogram. Desuden vil data relevante for Case Report Form, CRF'en, blive registreret i en elektronisk løsning udviklet hertil. De ansvarlige for indtastning i denne løsning er investigator og projektsygeplejerske, og hermed de eneste der har rettigheder til indtastningen. Der føres identifikationslog over forsøgsparticipanterne i Investigators Trial Master File, TMF.

Randomisering sker ved 4 måneders kontrollen på hvert af de tre centre, og herefter følges de samme patienter med cystoskopi i hvidt lys efter 8 og 12 måneder.

Forsøgspersonerne randomiseres i 2 grupper.

Den ene gruppe får installeret Hexvix® 1 times inden undersøgelsen (interventionsgruppen)

Herefter foretages der cystoskopi på alle forsøgspersoner til den aftalte kontrol. Gruppen uden Hexvix®(kontrolgruppen) vil blive undersøgt med konventionelt hvidt lys og interventionsgruppen bliver undersøgt med hvidt lys og med PDD.

Cystoskopien vil blive foretaget med Storz flexibelt PDD-cystoskop.

Herudover foregår proceduren som ved de almindelige kontroller og i begge grupper vil der være mulighed for at bioptere eventuelle recidiver. Der vil blive taget cytologi fra til undersøgelse som vanligt, hvis indiceret.

### Økonomiske forhold og budget

Udgifter	Dkr.
Hexvix® 5.102,85 kr per stk x 348 patienter	1.775.791,80
Projektsygeplejerske (rekruttering, instillation af Hexvix® og klargørelse til cystoskopi) og udgifter til IT løsninger ved Zitelab	673.500,00
1/3 fuldt finanseret PhD aflønning ved Aarhus Universitet inkl. studieafgifter	
Aflønning	433.000,00
Andre studierelevante udgifter	154.666,00
<b>Ialt</b>	<b>3.036.957,80</b>
Indtægter: Hexvix® samt øvrige ovenstående udgifter finansieres af Photocure, Norge. Studiet er investigatorinitieret.	

### **Økonomiske forhold**

Forsøgsansvarlig har taget initiativ til projektet. Kommerciel støtte giver er Photocure, hvor støttebeløbet er 3.036.957,80 DKr.

Der er ingen ikke-kommercielle støttere til projektet.

Den forsøgsansvarlige har ingen finansiell tilknytning til støttere.

Der er ingen interesserekonflikter mellem støttere og forsøgslederne.

### **Monitorering**

Forsøget efterlever GCP-reglerne og monitoreres af GCP-enheden ved Århus Universitetshospital efter dennes vanlige retningslinier.

### **Kildedata**

Sundhedsstyrelsen og GCP-enheden ved Århus universitet har adgang til kildedata.

Sundhedsstyrelsen og GCP enheden har adgang til at få videregivet oplysninger fra patientjournalen med henblik på kontrol af kildedata

### **Offentliggørelse af resultater**

Alle forsøgsresultater, både positive, inkonklusive og negative, er frie til at blive i videnskabelige tidsskrifter, samt indgå i en PhD afhandling. Offentliggørelse vil ske i anonymiseret form.

Når publikationen af resultaterne offentliggøres ved eksempelvis mundtlig præsentation, poster præsentation mv., kan disse indeholde fortrolige informationer som tilhører Photocure (firmaet som har markedsføringsgodkendelsen af Hexvix®). Photocure har derfor ret til at reviewe publikationer eller manuskripter før indsendelse. Sponsor og investigator har imidlertid den endelige rettighed over hvad der publiceres eller offentliggøres. Dette er specificeret i kontrakten mellem sponsor og Photocure.

### **Forsøgsmedicin**

Forsøgsmedicinen bliver sendt fra producenten direkte til de tre centre, markeret med relevante oplysninger og adresseret til investigator eller projektsygeplejerske. Det er producenten af forsøgsmedicinen, der har ansvaret for fremstilling, etikettering, pakning og forsendelse samt ansvar for at fastsætte betingelser for håndtering af forsøgsmedicinen. Investigator eller projektsygeplejerske har ansvaret for korrekt håndtering (herunder opbevaring) og udlevering af forsøgsmedicin, som vil være opbevaret aflåst og være adskilt fra anden medicin.

Desuden er det investigators og projektsygeplejerskes ansvar at føre regnskab med forsøgsmedicinen.

Investigator har ansvar for at forsøgsmedicinen udelukkende anvendes som beskrevet i protokollen.

### **Bivirkninger og risici**

Forsøgspersonerne skal have installeret Hexvix® via et lille kateter op i blæren 1 time forud for proceduren med det beskedne ubehag, det medfører. Der er ikke beskrevet noget nævneværdigt ubehag ved selve installationen eller i tidsrummet indtil cystoskopian.

Tidsforbruget til cystoskopian i PDD gruppen adskiller sig ikke særligt fra kontrolgruppen mere end hvis der i begge tilfælde findes recidiver, der skal behandles. Det samme er gældende ved ubehag, der kan forekomme ved biopsitagning og/eller elkoagulation.

Generelt kan man sige, at de forsøgspersoner, der er i PDD armen ikke vil løbe en højere risiko for ubehag, komplikationer eller bivirkninger end sammenlignet med dem i kontrol gruppen.

Proceduren er kun foretaget og udført af professionelle fagpersoner, der har flere års erfaring med fleksibel cystoskopi og PDD.

Da muligheden for alvorlige anafylaktiske/anafylaktide reaktioner kan opstå, vil anvendelse af hexaminolevuliant foregå hvor der er avanceret livreddende udstyr tilgængeligt.

Identificering af mulige bivirkninger/ hændelser (AE/AR) relateret til selve cystoskopien og eller indgift af hexaminolevulinat, vil dels foregå på selve dagen for undersøgelsen, hvor forsøgspersonen observeres i ambulatoriet på det pågældende center i min. 30 minutter efter endt undersøgelse.

Yderligere kontaktes forsøgspersonerne telefonisk af projektsygeplejerske 10 kalenderdage +/-4 dage undersøgelsen med henblik på registrering af eventuelle sent optrædende AE/AR.

Registrering af AE/AR relateret til proceduren og eller hexaminolevulinat registreres i forsøgspersonens CRF under punktet "Hændelser og bivirkninger".

Følgende hændelser vurderes at være forventede med baggrund i de kendte bivirkninger der normalt opleves ved cystoskopi med og uden biopsi: dysuri, hæmaturi, blæresmerter, blærespasmer og cystitis.

For at afgøre om forsøgspersonen har cystitis eller ej, sendes der ved mistanke herom, en urinprøve til dyrkning og resistensbestemmelse.

Investigator er overordnet ansvarlig for at indsamle en samlet liste over AE/AR, som videregives og opbevares af sponsor i dennes Trial Master File, TMF. Det er investigators ansvar, at sponsor < 24 timer efter konstatering af eventuelle Severe Adverse Event, SAE er opstået hos en forsøgsperson på et af de tre centre, modtager en rapport herom. På baggrund af rapporten, vurderer sponsor om hændelsen kan karakteriseres som værende en Severe Adverse Reaction, SAR eller Suspected Unexpected Severe Adverse Reaction, SUSAR.

Til vurdering af om en SAR er ventet eller uventet, anvendes "Produkresumé for Hexvix, pulver og solvens til opløsning til intravesical anvendelse" (8)

Sponsor forpligter sig til, at indrapportere alle SUSAR der enten har været dødelige eller livsstruende <7 dage til Sundhedsstyrelsen og Videnskabsetisk Komité. Desuden forpligter sponsor sig til at indrapportere alle andre SUSAR til samme myndigheder < 15 dage. Desuden vil sponsor orientere Photocure om eventuelle opståede SUSAR.

I studiet anses alvorlige bivirkninger og hændelser (SAE) som situationer der uanset dosis; har resulteret i død, været livsstruende, har medført hospitalsindlæggelse og eller forlængelse af indlæggelsestid, har resulteret i betydelig eller vedvarende uarbejdsdygtighed eller invaliditet, har medført misdannelser eller anomalier.

### **Etiske aspekter**

Projektet anmeldes til De Videnskabsetiske Komitéer, Region Midtjylland, samt til Datatilsynet og vil ikke blive påbegyndt før tilladelse herfra foreligger. Forsøget registreres i [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) inden inklusionsstart.

Ubehaget, som kan være forbundet med forsøget, vil være meddelt forsøgspersonerne inden undersøgelsen begynder.

Den forsøgsansvarlige har ingen tilknytning til støttegiver af projektet.

### **Tidsplan**

Studiet er planlagt til at starte inden slutningen af 2015 som et delprojekt i en Ph. D afhandling.

Inklusionen af 696 forsøgspersoner forventes at være færdig efter en 18 måneders periode. Opfølgningen på den sidste patient kan ske 8 måneder efter inkluderingen.

Det vurderes for usandsynligt at studiet, eller dele af det, må ophøre før den 18 måneders periode fra opstart er udløbet. Såfremt investigator eller sponsor af alvorlige grunde skulle blive forhindret i at gennemføre studiet, må det nødvendigvis stoppe før perioden er udløbet.

Anvendelsen af PDD og hermed intravesikal brug af Hexvix® i dag er en velafprøvet og kendt del af udredningen og opfølgningen på behandling af blæretumorer. Risiko for bivirkninger og eller hændelser som følge heraf, betragtes som værende beskeden, hvorfor studiet formentlig ikke skulle ophøre på baggrund af bivirkninger og eller hændelser før den 18 måneders periode er udløbet.

### **Perspektiver**

Forskningsårs-projektet, der skal beregne de eventuelle socio-økonomiske fordele, samt projektsygeplejerskens udviklingsprojekt med fokus på patientoplevelsen, vil kunne belyse hvor vidt PDD har sin plads i opfølgningen af ikke-muskel invasiv blærekræft i ambulatoriet på fleksibelt cystoskop i samme omfang som PDD er velintegreret ved TUR-B.

Såfremt det tyder på, at man finder recidiver med PDD før end med konventionelt hvidt lys og således i stand til at behandle og fjerne dem, førend de endnu ikke er for store, kan det medføre positive ændringer for alle. Fra mindre ubehag for patienten til færre operationer i generel anæstesi og ikke mindst samfundsøkonomiske besparelser.

## Referencer

1.  
Graham Mowatt, James N'Dow, Luke Vale, Ghulam Nabi, Charles Boachie, Jonathan A. Cook, Cynthia Fraser and T. R Leyshon Griffiths. "Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systemativ review and metaanalysis". *International Journal of Technology Assesment in Health Care*; 27;1 ( 2011), 3-10.
2.  
Michael Rink, Marko Babjuk, James W. F. Catto, Patrice Jichlinski, Sharokh F. Shariat, Arnulf Stenzl, Herbert Stepp, Dirk Zaak and J. Alfred Witkjes."Hexyl Aminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Non-Muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical review of the Current Literature." *European Urology* 64( 2013) 624-638
3.  
J. Alfred Witjes, Paula M. J. Moonen, Antoine G. van der Heijden. "Comparison of Hexaminolevulinate Based Flexible and Rigid Fluorescence Cystoscopy with Rigid White Light Cystoscopy in Bladder Cancer: Results of a Prospective Phase II Study".*European Urology* 47 ( 2005): 319-322
- 4:  
Dieter Jocham, Herbert Stepp, Raphaela Waidelich "Photodynamic Diagnosis in Urology: State of the Art." *European Urology* 53 (2008) 11-38-1150
5.  
Ingo Kausch, Martin Sommerrauer, Francesco Montorsi, Arnulf Stenzl, Didier Jacqmin, Patrice Jichlinski, Dieter Jocham, Andreas Ziegler, Reinhard Vonthein, "Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Prospective Studies" *European Urology* 57 (2010) 595-606
- 6:  
Gregers G. Hermann, Karin Mogensen, Birgitte Grønkær Toft, Anders Glenthøj and Helle M. Pedersen, "Outpatient diagnostic of bladder tumours in flexible cystoscopes: Evaluation of fluorescence -guided flexible cystoscopy and bladder biopsies." *Scandinavian Jr of Urology and Nephrology*, 2012; 46: 31-36
- 7:  
W. Loidl, J. Schmidbauer, M. Susani. M. Marberger, "Flexible Cystoscopy Assisted by Hexaminolevulinate Induced Fluorescence: A New Approach for Bladder Cancer Detection and Surveillance? *European Urology* 47 ( 2005) 323-326
- 8:  
"Produktesumé for Hexvix, pulver og solvens til opløsning til intravesical anvendelse" Sundhedsstyrelsen. 18. marts 2013