

KLINISKT STUDIEPROTOKOLL

Studietitel:

Botulinumtoxin som kemisk komponentseparation inför ventralbråckskirurgi

Studiedesign: En okontrollerad fallserie

Sponsor Projektnummer: Botulinum-1

EudraCT nummer: 2019-002060-27

Prövningsprodukt: Botulinumtoxin A

Sponsor: Region Stockholm

**Sponsorrepresentant/
Koordinerande prövare:** Gabriel Sandblom, Överläkare
08-616 23 62
gabriel.sandblom@ki.se

The clinical study will be conducted, and essential documentation archived, in compliance with the ICH Guideline for Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration.

The following amendment(s) is/are accompanying the protocol:

1. Date:	Contact Person (<i>initials</i>):
2. Date:	Contact Person (<i>initials</i>):

SAMMANFATTNING

Titel:
Pilotstudie avseende Botulinumtoxin inför bukväggskirurgi

SAMMANFATTNING

Sponsor: Region Stockholm	
Prövare och kliniker: Stockholm: Gabriel Sandblom	
Planerad studieperiod: 2019-2020	Fas: II
Mål: Studiens primära mål är att utvärdera rutinerna för injektion av Botulinumtoxin A i bukväggen inför ventralbräckskirurgi	
Studiedesign: Konsekutiv serie av 15 patienter som planeras för ventralbräckskirurgi	
Planerat antal patienter 15	
Diagnos: Ventralbräck i medellinjen planerade för öppen kirurgi	
Inklusionskriterier: För att ingå i studien måste följande kriterier vara uppfyllda: <ul style="list-style-type: none">• > 18 år• Givet skriftligt samtycke till att delta i studien• ASA I-III• Ärrbräck i medellinjen, defektens storlek > 5 cm i tvärmått	
Exklusionskriterier: För att ingå i studien får inget av följande kriterier vara uppfyllt: <ul style="list-style-type: none">• ASA>III• Ärrbräckutgångna från bukväggen utanför medellinjen• Graviditet• Kronisk neuromuskulär sjukdom• Patienter som inte behärskar svenska språket.	
Studieläkemedel, dos och administrering: Botulinumtoxin A (Botox [®]), 300 Allerganenheter	
Behandlingsperiod: Från injektionen av Botulinumtoxin till operationen förflyter 4 veckor. Patienterna följs upp ett år efter operationen.	

SAMMANFATTNING

Kontroll, dos och administrering:

300 enheter Botulinumtoxin injiceras i bukväggsmuskulaturen under ultraljudsvägledning.

Utvärdering:**Effekt:**

Skillnad i defektens storlek och bukväggsmuskulaturens tjocklek uppmätt med datortomografi innan injektionen och 3-4 veckor efter att den givits.

Säkerhet:

Antal medicinska händelser (Adverse Events) som kan relateras till Botulinuminjektionen och bräckoperationen

Statistiska metoder:

Syftet med studien är att utvärdera metodens säkerhet och att ta fram rutiner för fortsatta studier avseende Botulinumtoxininjektioner vid bukväggskirurgi. För det syftet bedömer vi att 15 patienter är tillräckligt. Det räcker visserligen inte för att med säkerhet påvisa att Botulinumtoxin förbättrar förutsättningen vid ventralbräckskirurgi, vilket dock inte är syftet med den aktuella studien.

1 INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	SID
1 INNEHÅLLSFÖRTECKNING	4
2 LISTA ÖVER ANVÄNDA FÖRKORTNINGAR.....	6
3 STUDIEORGANISATION.....	7
4 SIGNATURER	8
5 BAKGRUND	9
5.1 RATIONAL FÖR STUDIEN	9
5.2 TIDSPLAN	10
6 MÅL.....	10
6.1 PRIMÄRT MÅL.....	10
6.2 SEKUNDÄRA MÅL.....	10
7 EFFEKTVARIABLER I STUDIEN	10
7.1 PRIMÄR EFFEKTVARIABEL.....	10
7.2 SEKUNDÄRA EFFEKTVARIABLER	11
8 STUDY DESIGN.....	11
8.1 STUDIEDESIGN OCH GENOMFÖRANDE	11
8.2 STUDIESCHEMA	12
9 STUDIEPOPULATION	13
9.1 INKLUSIONSKRITERIER.....	13
9.2 EXKLUSIONSKRITERIER	13
9.3 FÖRTIDA AVSLUT AV STUDIEN (WITHDRAWAL).....	13
9.4 SCREENING- OCH IDENTIFIERINGSSLISTA	14
10 BEHANDLING	14
10.1 ADMINISTERING AV STUDIELÄKEMEDEL.....	14
10.2 BESKRIVNING AV STUDIELÄKEMEDEL	14
10.3 FÖRPACKNING OCH MÄRKNING AV STUDIELÄKEMEDEL.....	14
10.4 FÖRVARING OCH HANTERING	15
10.5 RANDOMISERING OCH BLINDNING	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
10.6 SAMTIDIG BEHANDLING (CONCOMITANT TREATMENT).....	15
10.7 FÖLJSAMHET.....	15
10.8 ACCOUNTABILITY OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS	15
10.9 FORTSATT BEHANDLING	15
11 MÄTNING AV EFFEKT	15
12 SÄKERHETSVÄRDERING	15
12.1 DEFINITION AV ADVERSE EVENTS	15
12.2 METODER FÖR ATT RAPPORTERA ADVERSE EVENTS.....	16
12.3 BEDÖMNING AV INTENSITET	16
12.4 BEDÖMNING AV ORSAKSSAMBAND.....	16
12.5 DEFINITION AV SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)	16
12.6 RAPPORTERING AV SAE OCH SUSAR	17
12.7 UPPFÖLJNING AV ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENTS	17
12.8 PROCEDUR VID AKUT NÖDSITUATION	17
12.9 LABORATORIE-ANALYSER	18

13	DATAHANTERING OCH STATISTIK	18
13.1	DATAHANTERING	18
13.2	STATISTISK ANALYS	18
13.2.1	<i>Analyspopulation</i>	18
13.3	BERÄKNING AV POPULATIONSSTORLEK	19
14	KVALITETSUPPFÖLJNING	19
14.1	TILLGÅNG TILL KÄLLDATA	19
14.2	PATIENTJOURNALDATA	19
14.3	MONITORERING	19
15	ETIK	20
15.1	ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	20
15.2	ETISKA ÖVERVÄGANDEN	20
15.3	RISK - NYTTA	20
15.4	PATIENTINFORMATION OCH SAMTYCKE	21
16	DATAHANTERING OCH JOURNALFÖRING	22
16.1	STUDIADATA	22
16.2	ARKIVERING AV STUDIADATA	22
17	FÖRSÄKRING	22
18	PUBLIKATIONSPLAN	22
19	TILLÄGG	23
19.1	ÄNDRINGAR AV STUDIEPROTOKOLLET	23
19.2	ANSÖKNING TILL LÄKEMEDELSVERKET	23
19.3	INFORMATION TILL STUDIEPERSONAL	23
19.4	KRITERIER FÖR ATT AVSLUTA STUDIEN	23
20	REFERENSER	23
21	SIGNATURSIDA FÖR DELTAGANDE KLINIKER	26
22	BILAGOR	26
22.1	HELSINGFORSDEKLARATIONEN	26
22.2	SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT FORM	26

2 LISTA ÖVER ANVÄNDA FÖRKORTNINGAR

AE	Adverse Event
ATFP	Abdominal Trunk Function Protocol
ASA	American Society of Anesthesiologists score
BTA	Botulinumtoxin A
DSUR	Development Safety Update Report
GCP	Good Clinical Practice
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
VHPQ	Ventral Hernia Pain Questionnaire

3 STUDIEORGANISATION

<i>Sponsorrepresentant/Koordinerande prövare</i>	Gabriel Sandblom
	VO kirurgi
	Södersjukhuset
	118 83 Stockholm
	Tel 08-616 23 62
	gabriel.sandblom@ki.se
<i>Ansvarig prövare</i>	Göran Rietz
<i>Statistiker</i>	Hans Järnbert Pettersson

4 SIGNATURER

Protokollet är granskat och innehåller all nödvändig information för att genomföra studien.

SPONSORREPRESENTANT/KOORDINERANDE PRÖVARE

Sponsor

Gabriel Sandblom
gabriel.sandblom@ki.se

Signature and date:

5 BAKGRUND

Den operationsmetod som för närvarande får anses utgöra golden standard vid öppen ärrbråckskirurgi i medellinjen är retromuskulär nätplastik med slutning av främre fascian ventralt om nätet. Detta kan dock ofta vara svårt att uppnå och man kan då bli tvungen att använda andra metoder, tex komponentseparation eller bridging med eller utan nättäckning med bråcksäcken.

När ett stort ventralt ärrbräck uppstår så kontraherar sig ofta de laterala bukmusklerna. De blir då både tjockare och kortare än normalt och försvårar den kirurgiska behandlingen som syftar till att återställa mittlinjen.

En möjlighet för att underlätta det kirurgiska ingreppet kan därför vara preoperativ injektion av Botulinumtoxin A (BTA) i laterala bukmuskulaturen för att få denna att bli smalare och längre och därmed minska tension på mittlinjen.¹⁻⁵

Botulinumtoxin har också använts för att kupera svåra smärttillstånd. En hypotes är därför också att den postoperativa smärtan blir mindre uttalad om förbehandling skett med Botulinumtoxin. Studien är en pilotstudie med syftet att etablera en rutin för behandling med BA och utvärdera säkerheten i detta förfarande.

Botulinumtoxin inför ventralbråckskirurgi har använts i ett antal tidigare studier,⁶ men det krävs fler studier för att utvärdera säkerheten och effektiviteten. Tidigare studier har inte visat på några allvarliga biverkningar. I en studie från Mexica undersöktes 17 män som var planerade ventralbråckskirurgi.⁷ Alla gavs Botulinumtoxin A i bukväggen inför ingreppet utan att några allvarliga biverkningar sågs.

I en studie från Danmark gavs 37 patienter en total dos av 300 Allergan-enheter Botox i 3-5 punkter på vardera sidan.⁸ Den verksamma substansen löstes upp i 60-150 ml Na Cl innan den gavs. I den studien uppgav två patienter smärtor efter att injektionen givits och 9 fick någon form av sårkomplikation. Ingen av sårkomplikationerna hade dock någon uppenbar koppling till Botulinuminjektionerna.

De få biverkningar med direkt koppling till botulinumtoxinet som noterats i tidigare studier har rört en subjektiv känsla av sämre tonus i bukväggen vid hosta och krystning.⁹⁻¹⁰

5.1 RATIONEL FÖR STUDIEN

Hur bukväggskirurgi ska bedrivas för att minimera riskerna är en ännu inte helt besvarad fråga. Risken för kirurgiska och kardiovaskulära komplikationer är hög, framförallt vid kirurgi för stora bråck. Ett av de största problemen är att hantera situationer när defekten är så stor att det inte går att försluta öppningen. I sådana situationer kan ett nät anlagt på defekten minska risken för återfall av bråcket, men ett överbyggande nät kan ge problem som smärtor, återfall av bråcket och lokala sårkomplikationer. Om injektion av BTA i bukväggsmuskulaturen gör att

bukväggsdefekten kan förslutas utan stramning skulle det kunna leda till att många av de komplikationer som idag ses efter bukväggskirurgi förebyggs. Det krävs dock studier för att klargöra detta.

Det finns tidigare studier som visat att BTA kan förbättra förutsättningarna för att försluta defekten vid ventralbråckskirurgi,⁶⁻⁹ men fler studier behövs för att hitta rätt dosering, utvärdera i vilka skikt i bukväggen BTA gör störst nytta och att hitta det optimala tidsintervallet från injektion till kirurgisk åtgärd. Den nu aktuella studien är tänkt som en pilotstudie som sedan kommer att ligga till grund för en uppföljande randomiserad studie.

Studien kommer att genomföras i enlighet med Helsingforsdeklarationen, regelverket GCP, samt nationella lagar och riktlinjer.

5.2 TIDSPLAN

Studien beräknas att genomföras på klinikerna under perioden 2019 08 01 – 2021 06 30.

6 MÅL

6.1 PRIMÄRT MÅL

Studiens primära mål är att utvärdera om 300 enheter BTA injicerat i bukväggs-muskulaturen kan ges utan betydande risker för komplikationer

6.2 SEKUNDÄRA MÅL

Studiens sekundära mål är att undersöka om den teknik vi avser att tillämpa för injektion av BTA i bukväggen går att utföra på ett enhetligt och stringent sätt, utan den leder till oförutsägbara avvikelser från det avsedda syftet

7 EFFEKTVARIABLER I STUDIEN

7.1 PRIMÄR EFFEKTVARIABLE

Adverse events med förmodad koppling till injektionerna enligt 12.1-12.6 nedan. Sambandet mellan injektionen anses som förmodligen relaterat om något av följande noteras inom 7 dagar efter injektionen:

- Smärtor vid injektionsställena
- Infektion på plats för injektionerna
- Pulmonella komplikationer som går att hänföra till nedsatt bukmuskelfunktion
- Annan komplikation uppkommen i omedelbar anslutning till injektionsställena

7.2 SEKUNDÄRA EFFEKTVARIABLER

Adverse event med eventuell koppling till injektionerna enligt 12.1-12.6 nedan.

Smärtor skattade med VHPQ efter operationen.

Skillnad i diastasens bredd före och efter injektionerna

Farmgångsrik förslutning av defekten i samband med det kirurgiska ingreppet

8 STUDIEDESIGN

8.1 STUDIEDESIGN OCH GENOMFÖRANDE

Studien kommer att genomföras som en prospektiv fallserie där patienter planerade för öppen ventralbråckskirurgi erbjuds att ingå. De patienter som uppfyller inklusionskriterierna informeras om studien i samband med besöket på kirurgmottagningen.

Rationalen för doseringen och rutinerna kring injektionerna är baserade på tidigare studier.⁷⁻¹⁰ Målet med studien är dock att bygga upp lokala rutiner och i ett nästa steg designa studier där doser och teknik bestäms av de erfarenheter vi inhämtat från den nu aktuella pilotstudien.

Om de samtycker till studien sätts de upp på väntelistan för kirurgi enligt gängse rutiner. Om patienten inte redan gjort en datortomografi görs detta. Fyra veckor innan den planerade operationen kallas de till anestesi-mottagningen för att få BTA-behandlingen.

BTA injiceras under vägledning med ultraljud i m obliquus externus, m obliquus internus och m transversalis. Sammanlagt injiceras 150 enheter på vardera sidan. Efter injektionen kvarstannar patienten för observation en timme. En timme är den tid som krävs för att vi med rimlig säkerhet ska kunna fånga upp allvarliga akuta biverkningar av behandlingen, inklusive allergiska reaktioner och påverkan på andningsfunktionen. Patienten får efter injektionerna skatta bålfunktionen enligt Abdominal Trunk Function Protocol.¹¹ Eventuella AE i samband med injektionen noteras.

En vecka innan den planerade operationen görs en ny datortomografi.

I samband med att patienten läggs in för att genomgå ventralbråcksoperationen får han/hon åter skatta sin bålfunktion och eventuella AE registreras.

Operationen görs enligt Rives-Stoppa. Defektens diameter mäts peroperativt.

En månad och ett år efter operationen följs patienten upp med klinisk kontroll. I samband med återbesöken noteras AE. Vid återbesöken ombeds patienten också

besvara Ventral Hernia Pain Questionnaire (VHPQ). Ventral Hernia Pain Questionnaire har i en tidigare studie validerats och befunnits ändamålsenligt som instrument för att utvärdera smärtor efter ventralbråckskirurgi.¹²

8.2 STUDIESCHEMA

Tabell 1 Studieaktiviteter

	Baseline / första mottagningsbesöket	Fyra veckor innan operationen	En vecka innan operationen	Operationsdagen	Vid utskrivning	En månad postoperativt	Ett år postoperativt
Demografi (ålder, kön)	x						
ASA-klass	x						
Rökning	x						
Komorbiditytet	x						
Inklusions-/exklusionskriterier	x						
Datum för signerat samtycke	x						
BTA injektion		x					
Datortomografi	x		x				
ATFP	x					x	x
Peroperativ mätning av operationsdefekten				x			
Registrering av AE			x	x	x	x	x

9 STUDIEPOPULATION

9.1 INKLUSIONSKRITERIER

För att ingå i studien måste följande kriterier vara uppfyllda:

- Ålder > 18 år
- Givet skriftligt samtycke till att delta i studien
- ASA I-III¹³
- Ärrbräck i medellinjen, defektens storlek > 5 cm i tvärmått

9.2 EXKLUSIONSKRITERIER

För att ingå i studien får inget av följande kriterier vara uppfyllt:

- ASA>III¹³
- Lateralt belägna ärrbräck.
- Pågående graviditet
- Kronisk neuromuskulär sjukdom
- Patienter som inte kan till informationen på grund av språkbarriär eller andra hinder.
- Individer med känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A
- Infektion vid det planerade injektionsstället.

9.3 FÖRTIDA AVSLUT AV STUDIEN (WITHDRAWAL)

Patienten har alltid möjlighet att avsluta studien i förtid utan att det får några konsekvenser för t ex framtida vård. Om patienten väljer att gå ur studien kommer inga ytterligare data om patienten att samlas in.

Ansvarig prövare kan väja att avsluta patientens deltagande av medicinska eller andra skäl.

Patienter som utgår kommer inte att ersättas av andra patienter.

Sponsor kan avsluta studien i förväg, exempelvis pga för låg patientinklusion. Om studien avslutas i förtid kommer Läkemedelsverket att meddelas inom 15 dgr, och

informationen kommer att registreras i de offentliga databaser där studien finns registrerad.

9.4 SCREENING- OCH IDENTIFIERINGSSLISTA

Patienter som uppfyller inklusionskriterierna, men inga exklusionskriterier kommer att tillfrågas om deltagande. En screeninglog kommer att finnas i pappersform på kirurgmottagningen, Södersjukhuset.

10 BEHANDLING

10.1 ADMINISTERING AV STUDIELÄKEMEDEL

Botox[®] ges under vägledning av ultraljud i bukväggsmusmulturen fyra veckor innan operationen.

Sammanlagt löses 300 enheter Botox[®] i 150 ml nacl, vilket alltså ger en färdig lösning med koncentration 2 E/ml.

Lösningen injiceras i 3 punkter på vardera sidan. I varje punkt injiceras 8 ml i vart och ett av de tre muskellagren (m transversus, m internus och m externus).

De tre punkterna är:

1. Strax nedom arcus, ett par cm lateralt om linea semilunaris, ungefär i främre axillarlinjen.
2. Strax ovan crista, ett par cm lateralt om linea semilunaris, ungefär i främre axillarlinjen.
3. I kraniokaudal riktning mitt emellan 1 och 2 men längre lateralt, ungefär i midaxillarlinjen.

Genomlysningen med ultraljud syftar till att se till att injektionen hamnar i de rätta skikten i bukväggen. Patienten kvarstannar för observation en timme efter injektionerna.

10.2 BESKRIVNING AV STUDIELÄKEMEDEL

Botox[®] är ett muskelavslappnande medel som används för att behandla ett antal olika tillstånd i kroppen där kontraktion av muskler är primära orsaken till patologiska tillstånd. Det innehåller den aktiva substansen botulinumtoxin typ A och injiceras i musklerna. Det verkar genom att blockera nervimpulser i de muskler som injicerats och minskar kraftiga sammandragningar av dessa muskler.

10.3 FÖRPACKNING OCH MÄRKNING AV STUDIELÄKEMEDEL

Botox[®] kommer att distribueras i sin originalförpackning ifrån klinikens läkemedelsförråd. Ingen tilläggsmärkning kommer att göras.

10.4 FÖRVARING OCH HANTERING

Läkemedlet förvaras i klinikens läkemedelsförråd enligt gängse rutiner.

10.5 SAMTIDIG BEHANDLING (CONCOMITANT TREATMENT)

Botox[®] kan ges oberoende av om patienten får annan läkemedelsprofylax innan undersökningen, t.ex. antibiotika.

10.6 FÖLJSAMHET

Behandlingen ges endast vid ett tillfälle i samband med undersökningen, därför behövs ingen uppföljning av följsamheten.

10.7 ACCOUNTABILITY OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS

Administreringen noteras i patientjournalen. Tomma förpackningar kastas efter användning.

10.8 FORTSATT BEHANDLING

Inte aktuellt då behandling endast ges vid ett tillfälle innan operationen.

11 MÄTNING AV EFFEKT

Effekten av Botox[®] kommer att mätas genom att defektens diameter innan injektionen och en vecka innan operationen (efter att injektionen givits) jämförs. Dessutom kommer tjockleken på bukväggsmuskulaturen att jämföras. Under operationen kommer defektens diameter mätas upp.

12 SÄKERHETSVÄRDERING

Samtliga allvarliga medicinska händelser kommer att rapporteras till sponsor (se 12.5 och 12.6). Om händelsen klassas som mindre allvarlig kommer endast händelser som har en möjlig relation till användningen av Botox[®] att rapporteras.

12.1 DEFINITION AV ADVERSE EVENTS

En medicinsk oönskad händelse (adverse event) behöver inte nödvändigtvis ha ett orsakssamband med studieläkemedlet. Det kan vara ett ogynnsamt kliniskt tecken,

symtom, medicinskt klagomål eller kliniskt relevant förändring av laboratorievärden eller kliniska tester. Olyckor, kirurgiska ingrepp som ej planerats tidigare, förändringar i medicinering eller försämring i sjukdom kan klassas som en medicinskt önskad händelse.

12.2 METODER FÖR ATT RAPPORTERA ADVERSE EVENTS

Om en önskad händelse (adverse event) inte klassas som allvarlig (se 12.5) kommer endast misstänkta biverkningar att registreras i studien, dvs den medicinska händelsen kan misstänkas vara relaterad till studieläkemedlet (Botox[®]). Registrering sker på formulär för biverkningar (AE-formulär). Formulären skickas en gång om året till sponsor för registrering i en AE-databas.

12.3 BEDÖMNING AV INTENSITET

Prövaren skall bedöma intensiteten på biverkan enligt följande

- Mild: Patientens normala funktion påverkas inte.
Moderate: Patientens normala funktion påverkas i viss mån.
Severe: Patientens normala funktion påverkas väsentligt.

12.4 BEDÖMNING AV ORSAKSSAMBAND

Prövaren skall bedöma om den medicinska händelsen kan tänkas ha ett samband med studieläkemedlet eller ej. Orsakssambandet skall klassificeras enligt följande:

- Icke-relaterad; Mycket liten eller ingen möjlighet till ett samband mellan studieläkemedel och händelse.
Eventuellt relaterad: Sambandet mellan studieläkemedel och händelse är okänt, dock är det inte uppenbart att händelsen har en annan orsak.
Förmodligen relaterad: Det finns ett rimligt orsakssamband mellan studieläkemedel och händelse. Baserat på Prövarens kliniska erfarenhet är orsakssambandet troligt.

Om händelsen inte är en SAE (se 12.5) och klassificeras som icke-relaterad kommer den ej att rapporteras.

12.5 DEFINITION AV SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)

En allvarlig önskad medicinsk händelse (Serious Adverse Event) definieras enligt följande:

- Resulterar i död
- Är livshotande vid tidpunkten för händelsen
- Kräver sjukhusinläggning

- Kräver förlängning av sjukhusinläggning
- Resulterar i beständigt eller signifikant handikapp/oförmåga
- Är en medfödd missbildning

12.6 RAPPORTERING AV SAE

Prövarens rapportering till Sponsor skall täcka alla allvarliga medicinska händelser, oavsett om de kan relateras till studieläkemedlet eller ej. Rapporteringen skall ske inom 24 tim efter att Prövaren fått vetskap om händelsen. Rapporteringen görs på ett scannat SAE-formulär till Sponsor (Gabriel Sandblom, Södersjukhuset. gabriel.sandblom@ki.se). Om ej fullständig information finns att tillgå skall en uppföljningsrapport skickas inom 4 dagar.

Prövaren skall också informera Sponsor om andra säkerhetsproblem såsom ökad frekvens och/eller svårighetsgrad av biverkningar.

Om en SAE klassas om en oväntad händelse, misstänkt relaterad till läkemedlet, dvs en Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR), skall den rapporteras till Läkemedelsverket och, om tillämpligt Etikprövningsnämnden. Rapporteringen skall ske så snart som möjligt, dock senast inom 7 dagar från att Sponsor har fått vetskap om händelsen. Senast inom ytterligare 8 dagar skall rapporten så långt det är möjligt kompletteras med ytterligare information. Rapportering av övriga ej livshotande SUSARs skall ske inom 15 dagar från det att Sponsor fått vetskap om händelsen. Det är Sponsors ansvar att klassificera och rapportera SUSARs.

Rapporteringen sker på CIOMS-formulär för vidare rapportering i den elektroniska databasen EudraVigilance, vilket sköts av Läkemedelsverket efter godkännande av ansökan om denna service.

12.7 UPPFÖLJNING AV ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENTS

En allvarlig medicinsk händelse eller en biverkan relaterad till studieläkemedlet kommer att följas upp efter 30 +/-5 dagar genom ett telefonsamtal till patienten.

12.8 ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING (DSUR)

En årlig säkerhetsrapportering (en sk DSUR) kommer att skickas till Läkemedelsverket. Den kommer innehålla en lista över samtliga SAE som inträffat i studien tillsammans med en uppdaterad riskbedömning.

12.9 PROCEDUR VID AKUT NÖDSITUATION

Ansvarig prövare skall försäkra sig om att det finns en organisation för att hantera akuta nödsituationer i samband studien.

Om en sådan inträffar skall sponsor/koordinerande medprövare kontaktas snarast möjligt.

Kontaktperson: Gabriel Sandblom
Telefon nr: 0704158218

E-mail: gabriel.sandblom@ki.se

12.10 LABORATORIE-ANALYSER

Analys av pankreasamylas, CRP, lever- och njurstatus kommer att ske i enlighet med klinisk rutin. Analysresultaten kommer att hämtas från patientjournalerna.

13 DATAHANTERING OCH STATISTIK

13.1 DATAHANTERING

All behandling som ges, inklusive BTA-injektionerna och efterföljande operationer, kommer registreras i det lokala journalsystemet (Take Care). Lokalt kommer vi också förvara Case Record Form. All spårbar data kopplad till studien kommer att insamlas, analyseras och förvaras på särskild forskningsdator (låst fil) och vara åtkomliga endast för de personer som arbetar med/är ansvariga för studien.

Registerdata och journaldata uttages efter godkända ansökningar till Läkemedelsverket och Etikprövningsnämnden. De data som redovisas kommer att vara kodade. Lagar och bestämmelser om behandling av personuppgifter, sårbarhet, arkivering och sekretess kommer att följas strikt. De riktlinjer som gäller i GDPR kommer efterföljas. Resultaten från studien kommer att skickas in till vetenskaplig tidskrift, peer-review, för publicering.

13.2 STATISTISK ANALYS

Databearbetning kommer att ske tillsammans med statistiker knuten till Institutionen för klinisk forskning och undervisning, Södersjukhuset. Då det primära syftet med studien är att hitta rutiner för injektion av Botulinumtoxin inför en planerad större randomiserad studie planerar vi i den aktuella studien inte att ha med någon kontrollgrupp. Vi kommer därför framförallt att utvärdera rutinerna kring injektionerna och frekvensen AE. Baserat på resultaten kommer därefter att starta upp den randomiserade studien, där vi med ledning av resultaten räknar med att få ett underlag för att avgöra enskilda detaljer i upplägget. Analyserna kommer därför att fokusera på incidensen av AE.

Analyspopulation

Samtliga patienter som inkluderats till studien kommer att ingå i analys-populationen. Studiebortfall kommer att redovisas.

13.3 BERÄKNING AV POPULATIONSTORLEK

Syftet med studien är att utvärdera metodens säkerhet och att ta fram rutiner för fortsatta studier avseende Botulinumtoxininjektioner vid bukväggskirurgi. För det syftet bedömer vi att 15 patienter är tillräckligt. Det räcker visserligen inte för att med säkerhet påvisa att Botulinumtoxin förbättrar förutsättningen vid ventralbråckskirurgi, vilket dock inte är syftet med den aktuella studien.

14 KVALITETSUPPFÖLJNING

14.1 TILLGÅNG TILL KÄLLDATA

Prövare/kliniker kommer att tillåta studierelaterad monitorering, audits och regulatoriska inspektioner genom att ge tillgång till källdata/patientjournaler. Sponsor försäkras sig om att alla patienter har gett sitt skriftliga samtycke till att personal från sponsor och eventuellt regulatoriska myndigheter får tillgång till hans/hennes patientjournal.

14.2 PATIENTJOURNALDATA

Följande studiedata skall registreras i patientjournalen.

- Studienummer och titel
- Patientnummer
- Datum för signerat samtycke
- Diagnos
- Uppfyller inklusionskriterier
- Datum för behandling och 30 dagar och ett år postoperativt
- Fynd vid datortomografier
- AE relaterade till studieläkemedlet
- Studieavslut (i förtid eller enligt protokoll)

14.3 MONITORERING

I enlighet med Good Clinical Practice (GCP) kommer monitorering av studien att organiseras av Sponsor. Under studien har monitorn regelbunden kontakt med deltagande kliniker för att försäkra sig om att studien genomförs och dokumenteras i enlighet med studieprotokollet, ICH-GCP och andra tillämpliga regelverk. Studiekliniken kan också bli föremål för ytterligare kvalitetsgranskning genom audit av sponsor eller inspektion av Läkemedelsverket. Prövare och studiepersonal måste vara närvarande och avsätta tillräckligt med tid under såväl monitoreringsbesök som eventuella audits eller inspektioner.

Prövare och övrig studiepersonal skall tillhandahålla ett curriculum vitae (CV) för att visa att man har kompetensen för att utföra de studieuppgifter man har ansvar för. Studiepersonalen skall, tillsammans med de uppgifter man har i studien, finnas på studiens signatur- och delegeringslista.

15 ETIK

15.1 ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN

Det är Prövarens ansvar att studieprotokollet och patientinformationen är godkända av Etikprövningsnämnden (EPN) innan någon patient inkluderas i studien.

Sponsor kommer att rapportera alla allvarliga händelser som kan relateras till läkemedlet (inkluderande SUSARs) till EPN. Då studien avslutats (i förtid eller enligt protokoll), måste EPN informeras.

15.2 ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Studien kommer att genomföras i enlighet med protokollet, tillämpliga regulatoriska krav, GCP och Helsingforsdeklarationen (Appendix 21.5).

15.3 RISK - NYTTA

En riskanalys av studien identifierade de risker som listas i tabellen nedan. Även de åtgärder som vidtas för att minimera riskerna listas.

Studiens hypotes är att de förväntade fördelarna av behandlingen överväger eventuella nackdelar och de kostnader som behandlingen innebär. Visserligen innebär studien att de ingående forskningspersonerna utsätts för en behandling som ännu inte är fullt utvärderad, men förhoppningen är att erfarenheterna från studien ska kunna utvärderas vidare i en randomiserad studie och så småningom leda till en säkrare behandling av bukväggsbräck.

Med tanke på kostnaderna för Botox[®] kommer vi även ta med hälsoekonomi i risk-nytta analysen. Om injektionerna förbättrar förutsättningarna för att sluta defekten och därmed förkortar operationstiden kan man dock anta att kostnaderna för preparatet uppvägs av kostnaden för det kirurgiska ingreppet.

Vi kommer också beakta off target effekter av injektionerna. Till dessa effekter hör framförallt biverkningar till följd av den nedsatta kraften i bukväggen. Hur dessa kan komma till stånd har vi en viss uppfattning om, men vi kommer också att förbereda oss för att ta hand om oförutsedda biverkningar. Alla ingående forskningspersoner kommer att instrueras att kontakta kirurgmottagningen om de skulle erfara några symptom från bukväggen eller andningsorganen som de inte kände innan injektionerna. Vi kommer då att kunna erbjuda patienten akut inläggning och har möjlighet att vidta de åtgärder som krävs för att hantera AE som kan påverka vitala funktioner.

	Risk	Åtgärd
1.	Injektionerna leder till en försämring av bukandningen och därmed en respiratorisk svikt	Patienterna läggs in för fortlöpande monitorering. Om någon utvecklar en

		allvarlig respiratorisk svikt kommer studien att avbrytas.
2.	Injektionerna leder till en påtaglig nedsättning av bålfunktionen och en försämrad förmåga att utföra dagliga aktivitet.	Patienterna kommer att erbjudas en gördel för att om möjligt återställa bålfunktionen. Om det visar sig otillräckligt och patienten får svårt att utföra dagliga aktiviteter får extra stödinsatser alternativt inläggning erbjudas fram till operationsdagen.
3.	Injektionerna leder till lokala oförutsedda reaktioner.	Beroende på graden av reaktionen kommer adekvata åtgärder vistas. Inläggning för monitorering kan bli aktuellt.

Nytta är möjligheten att bereda mark för framtida studier syftande till att minimera riskerna vid kirurgi av stora ventralbräck.

15.4 PATIENTINFORMATION OCH SAMTYCKE

Det är Prövarens ansvar att ge varje patient fullständig och adekvat information om studien vad det gäller syftet, vilka procedurer patienten skall genomgå och möjliga risker och fördelar med att delta i studien. Alla patienter skall ges möjlighet att ställa frågor om studien och ska ges tillräcklig tid att ta beslut om att delta eller ej. Den skriftliga patientinformationen får inte ändras utan att sponsor och etikprövningsnämnd godkänt det.

Deltagarna kommer att informeras om att de deltar frivilligt och att de kan besluta om att avbryta studien när som helst utan att ge någon närmare förklaring. De informeras också om att utgå ur studien inte påverkar deras rättigheter och framtida behandling.

Prövaren är även ansvarig för att skriftligt samtycke hämtas in från samtliga deltagare innan de inkluderas i studien.

Samtycket innefattar:

- Deltagande i studien
- Att studiepersonal samt monitor och ev myndighetspersoner får tillgång till deltagarnas patientjournaler för att kvalitetsgranskning av studiedata
- Att studiedata får registreras, samlas in, bearbetas och lagras i en databas
- Möjligheten att överföra information om studien även utanför Europeiska Unionen (EU)

Det anges att all data kodas för att inte röja deltagarnas identitet och att personuppgiftslagen (PuL, SFS 1998:204) efterföljs.

En kopia av patientinformationen och det signerade samtycket ges till patienten. Prövaren (eller medprövaren som delegerats uppgiften) kommer att spara signerade samtycken i prävarpärmen.

16 DATAHANTERING OCH JOURNALFÖRING

16.1 STUDIEDATA

All behandling som ges, inklusive BTA-injektionerna och efterföljande operationer, kommer registreras i det lokala journalsystemet (Take Care). Lokalt kommer vi också förvara Case Record Form. Alla spårbar data kopplad till studien kommer att insamlas, analyseras och förvaras på särskild forskningsdator (låst fil) och vara åtkomliga endast för de personer som arbetar med/är ansvariga för studien. Lagar och bestämmelser om behandling av personuppgifter, sårbarhet, arkivering och sekretess kommer att följas strikt. Databearbetning kommer att ske tillsammans med statistiker knuten till Institutionen .

Rapportering om biverkningar och andra allvarliga händelser kommer att sammanställas enligt beskrivning i 12.2 och 12.6. Sponsor äger data och är ansvarig för att data i registret håller en god kvalitet.

16.2 ARKIVERING AV STUDIEDATA

För att i efterhand kunna göra granska studiedata under audits eller inspektioner kommer prövaren lagra data i minst 10 år efter studieavslut. Detta inkluderar även annan data relaterade till studien, inklusive prövarpärmen med identifieringslistan och påskrivna samtycken.

17 FÖRSÄKRING

Alla patienter täcks av Patientskadeförsäkringen och Läkemedelsförsäkringen.

18 PUBLIKATIONSPLAN

Efter att studien avslutats kommer analys av data att göras av Sponsor/koordinerande prövare i samarbete med statistiker. Resultaten kommer att presenteras för övriga prövare och kommer även att meddelas Läkemedelsverket. Manuskript för publikation i vetenskaplig tidskrift kommer att sammanställas.

Om deltagande prövare önskar publicera något rörande studien skall Sponsor/koordinerande prövare först få möjlighet att granska och kommentera manuskriptet innan det skickas in.

19 TILLÄGG

19.1 ÄNDRINGAR AV STUDIEPROTOKOLLET

Inga ändringar av studieprotokollet kommer att tillåtas utan att det diskuterats med Sponsor/Koordinerande prövare (undantaget akutsituationer då patientsäkerhet står på spel). Väsentlig ändringar måste godkännas av LV och/eller EPN innan de kan träda i kraft.

19.2 ANSÖKNING TILL LÄKEMEDELSVERKET

Innan studien kan starta kommer Sponsor att ansöka om tillstånd att genomföra studien hos Läkemedelsverket. Om det blir nödvändigt att genomföra väsentliga ändringar av protokollet, kommer tillstånd för dessa att begäras av Läkemedelsverket innan de implementeras.

19.3 INFORMATION TILL STUDIEPERSONAL

Det är Prövarens ansvar att försäkra sig om att all studiepersonal är informerad om studien i tillräcklig grad för att kunna genomföra den enligt studieprotokollet. Detta kan även inkludera praktisk träning för att kunna genomföra studien på ett korrekt sätt.

19.4 KRITERIER FÖR ATT AVSLUTA STUDIEN

Sponsor har rätt att avsluta studien i förtid om omständigheterna kräver så. Efter ett sådant beslut skall samtliga deltagande kliniker och patienter informeras om detta beslut. Studiedata skall kompletteras så långt det är möjligt.

Studien kan avslutas i förtid beroende på något av följande alternativ:

- Öväntat många biverkningar av studieläkemedlet
- Nya omständigheter som påverkar risk/nytta-förhållandet
- Studieprotokollet går ej att följa
- För låg rekrytering av patienter
- Problem med tillgången av läkemedel
- Kritiska förändringar rörande studiepersonalen eller nya vetenskapliga rön
- Inga studieresultat är att vänta

20 REFERENSER

1. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Echeagaray-Herrera JE, Robles-Vélez E, de Jesús González-Jaime J. Use of botulinum toxin type a before abdominal wall hernia reconstruction. World J Surg. 2009 Dec;33(12):2553-6.

2. Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ, Jenkins D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia*. 2013 Feb;17(1):101-7.
3. Rosin D. Outcomes of chemical component paralysis using botulinum toxin for incisional hernia repairs. *World J Surg*. 2013 Dec;37(12):2838.
4. Elstner KE, Jacombs AS, Read JW, Rodriguez O, Edye M, Cosman PH, Dardano AN, Zea A, Boesel T, Mikami DJ, Craft C, Ibrahim N. Laparoscopic repair of complex ventral hernia facilitated by pre-operative chemical component relaxation using Botulinum Toxin A. *Hernia*. 2016 Apr;20(2):209-19.
5. Rodriguez-Acevedo O, Elstner KE, Jacombs ASW, Read JW, Martins RT, Arduini F, Wehrhahm M, Craft C, Cosman PH, Dardano AN, Ibrahim N. Preoperative Botulinum toxin A enabling defect closure and laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surg Endosc*. 2018 Feb;32(2):831-839.
6. Motz BM, Schlosser KA, Heniford BT. Chemical Components Separation: Concepts, Evidence, and Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Sep;142(3 Suppl):58S-63S
7. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Miranda-Díaz AG, et al. Effect of botulinum toxin type A in lateral abdominal wall muscles thickness and length of patients with midline incisional hernia secondary to open abdomen management. *Hernia*. 2014;18:647–652
8. Ref Nielsen MØ, Bjerg J, Dorfelt A, Jørgensen LN, Jensen KK. Short-term safety of preoperative administration of botulinum toxin A for the treatment of large ventral hernia with loss of domain. *Hernia*. 2019 [Epub ahead of print]
9. Farooque F, Jacombs AS, Roussos E, et al. Preoperative abdominal muscle elongation with botulinum toxin A for complex incisional ventral hernia repair. *ANZ J Surg*. 2016;86:79–83.
10. Rodriguez-Acevedo O, Elstner KE, Jacombs ASW, et al. Preoperative Botulinum toxin A enabling defect closure and laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surg Endosc*. 2018;32:831–839
11. Olsson A, Kiwanuka O, Wilhelmsson S, Sandblom G, Stackelberg O. Surgical repair of symptomatic diastasis recti abdominis restores abdominal trunk function and improves quality of life – a prospective cohort study. *BJS open* (in press)
12. Clay L, Fränneby U, Sandblom G, Gunnarsson U, Strigård K. Validation of a questionnaire for the assessment of pain following ventral hernia repair--the VHPQ. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Dec;397(8):1219-24
13. (Owens WD, Felts JA, et al. ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49:239-43 (Editorial by Keats AS. The ASA Classification of Physical Status - A Recapitulation. *Anesthesiology* 1978;49:233-6

21 **SIGNATURSIDA FÖR DELTAGANDE KLINIKER**

Undertecknad har läst och förstått studieprotokollet, och anser att det innehåller all nödvändig information för att fullgöra studien.

Jag accepterar att utföra studien enligt protokollet och enligt de etiska principer som har sitt ursprung i Helsingforsdeklarationen, och som följer Good Clinical Practice samt nationella lagar och föreskrifter.

Ansvarig Prövare: _____

Klinik: _____

Datum: _____

Signatur: _____

22 **BILAGOR**

22.1 HELSINGFORSDEKLARATIONEN

22.2 SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT FORM