

INFORMATION OM LÄKEMEDELSPRÖVNING

Dubbelblind, placebokontrollerad fas 2 studie med effektivitets-, säkerhets-, och tolerabilitetsprövning med prövningspreparatet Lymfactin (adenovirusmedierad lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C) som ges i samband med lymfkörteltransplantation för behandling av lymfödem som har utvecklats till följd av bröstcancerbehandling.

Begäran att delta i prövning

Ni ombeds att delta i en klinisk läkemedelsprövning som undersöker effektiviteten, säkerheten och tolerabiliteten av prövningspreparatet Lymfactin hos patienter, som har utvecklat lymfödem (lymfsvullnad) till följd av bröstcancerbehandling. Med stöd av Er läkares diagnos har vi bedömt Er vara en lämplig deltagare i prövningen. Denna information beskriver prövningen och Er andel i den.

Frivilligt att delta

Deltagande i denna prövning är helt frivilligt. Ni har rätt att när som helst meddela, utan särskild förklaring, muntligen eller skriftligen, om Ni önskar avbryta Er medverkan och deltagande i prövningen. Ni behöver inte delta i denna prövning för att få vård. Läkaren informerar Er om alternativa behandlingsmöjligheter.

Innan Ni beslutar om att delta i denna prövning är det viktigt att Ni förstår varför prövningen görs och vad som ingår i den. Läs denna information i lugn och ro. Om någonting är oklart eller om Ni vill ha tilläggsinformation hjälper prövningspersonalen Er gärna. Om Ni fattar beslutet att delta i prövningen ber vi Er att underteckna den bifogade samtyckesblanketten.

Prövningsorganisation

Beställare av denna prövning, dvs. uppdragsgivaren, är det finländska läkemedelsföretaget Herantis Pharma Oyj.

Prövningen utförs på tre orter i Finland. Den ansvariga personen för prövningen är specialistläkaren i plastikkirurgi Anne Saarikko (HUS, Helsingfors). Andra forskare i denna prövning är plastikkirurgen Sinikka Suominen (Tölö sjukhus, Helsingfors), plastikkirurgen Pauliina Hartiala (ÅUCS, Åbo) och plastikkirurgen Ilkka Kaartinen (TAYS, Tammerfors).

Registeransvarig för prövningen är Herantis Pharma Oyj gällande kodad information (inga namn, inga födelsetider) och de ovannämnda sjukhusen fungerar som prövningscenter gällande okodad information (innehåller journalanteckningar, namn och personsignum). De registeransvariga ansvarar för att personuppgifterna, som samlats in i samband med prövningen, förblir konfidentiella och hanteras på lagenligt sätt.

Prövningens bakgrund, syfte och allmän beskrivning

Ni ombeds att delta i denna prövning eftersom Ni har utvecklat lymfsvullnad (s.k. sekundärt lymfödem) till följd av den tidigare bröstcancerbehandlingen. Målet med denna kliniska prövning är att utreda ifall prövningspreparatet Lymfactin, som är under utveckling, är en effektiv och trygg behandling mot sekundärt lymfödem, då man kombinerar den med sedvanlig behandling dvs. en lymfkörteltransplantation. Under prövningen följer man upp behandlingens inverkan på lymfsvullnaden och patientens livskvalitet och eventuella biverkningar. Dessutom undersöker man hur preparatet sprider sig i kroppen. Ett ytterligare syfte med prövningen är att utreda olika undersökningsmetoder för att bedöma symptomen på lymfödem.

Lymfactivin är en ny, så kallad genterapiprodukt, dvs. en produkt med vars hjälp man överför en gen (ett arvsanlag) till patienten, så att kroppen börjar själv producera läkemedlet. Lymfactivin grundar sig på ett allmänt även i naturen påträffat adenovirus. Adenovirus är ett vanligt virus som orsakar exempelvis luftvägsinfektioner (förkylning) hos människan. Olika läkemedelspreparat som grundar sig på adenovirus har utvecklats i mer än tiotal år och testats i hundratals kliniska undersökningar. Adenovirus-baserade läkemedel saknas dock ännu och därför är långtidseffekterna okända. När det gäller provningspreparatet Lymfactivin har adenoviruset modifierats så att det inte kan dela sig och kan därmed inte orsaka infektioner. Dessutom har viruset med hjälp av en genförändring byggts på med ett arvsanlag som vid Lymfactivinets aktivering producerar lymfkärlstillväxtfaktorn VEGF-C (vascular endothelial growth factor C), som i sin tur hjälper kroppen att bilda nya lymfkärl. Lymfactivin preparatets syfte är att förstärka kroppens egen mekanism att utveckla nya lymfkärl, reparera det skadade lymfsystemet och förbinda den transplanterade vävnaden till det egna lymfkärlssystemet. Genom att kombinera operationen med Lymfactivin strävar man till att reparera ert skadade lymfvävnadssystem och därmed minska lymfsvullnaden.

Lymfactivin har tidigare undersökts i en läkemedelsprövning på människor i Finland. Lymfactivin undersöktes med två olika doser, varav den mindre dosen innehöll tio miljarder (10^{10}) viruspartiklar och den större hundra miljarder (10^{11}) viruspartiklar. Mängderna är vanliga för denna typ av preparat och grundar sig på anfordrade studier på försöksdjur och resultaten av dessa har använts till att ta fram en dos som är både säker och fördelaktig för patienten. Totalt behandlades 15 patienter under prövningen, varav 3 patienter fick den mindre dosen och 12 patienter fick den större dosen av Lymfactivin. Båda doserna var väl tolererade och trygga. Därmed har man valt den högre dosnivån till denna studie.

I prövningen intages 18-70-åriga patienter, som har utvecklat lymfsvullnad till följd av bröstcancerbehandling. Totalt kan upp till 40 patienter delta från universitetssjukhusen i Helsingfors, Tammerfors och Åbo. Senare kan eventuellt patienter utanför Finland delta.

Prövningsmetoder och provningsåtgärder

Vården som ges i samband med prövningen innefattar både ett provningspreparat och ett kirurgiskt ingrepp. Under det kirurgiska ingreppet tas mjukvävnad innehållande lymfkörtlar från ljuvsken genom ett hudsnitt. Denna vävnadskomponent används som lymfkörteltransplantat, och provningsprodukten insprutas i vävnaden förrän den transplanteras till den skadade armhålan. Hos en del av patienter kan detta utföras i samband med bröstkorrigering operation.

Prövningen är placebo-kontrollerad dvs. hälften av patienterna erhåller Lymfactivin-preparatet och hälften motsvarande placebo (fysiologisk, kroppsenlig koksaltlösning, 0,9 % natriumklorid). Denna dubbelblinda studie innebär att såväl patienten som den behandlande läkaren är ovetande om vilken behandling patienten erhåller. Oavsett vilken behandling som ges, blir ni opererad med lymfkörteltransplantation, som är den sedvanliga behandlingen för lymfsvullnad.

Placebo-preparat ingår i studien, för att man skall kunna opartiskt påvisa Lymfactivinets effekter. Den dubbelblinda metoden används för att man inte ska kunna påverka behandlingsresultaten enligt kännedom om provningspreparatet. Provningspreparatet ges enbart en gång under den ovanbeskrivna operationsbehandlingen.

Deltagande i prövningen innefattar 14 provningsbesök vid sjukhuset under cirka 24 månader. Av dessa är det viktigaste själva operationen och Ni behöver vistas på sjukhuset cirka 5–7 dagar i samband med den. Dessutom uppföljs ert hälsotillstånd ännu vid tidpunkterna 3 och 5 år. Provningspersonalen kontaktar Er även per telefon vid behov. Mer information om provningsbesöken

med provningsåtgärder, såsom provtagningar och röntgenundersökningar, finns i provningsschemat i bilagan till denna information.

Eftersom Lymfactinets exakta verknings effekt inte är helt känd, kan gravida, ammande eller de som planerar graviditet, inte delta i prövningen. Från prövningens start och ända till 6 månader efter operationen skall alla kvinnor och män i fertil ålder använda en tillförlitlig preventivmetod. Prövningsläkaren diskuterar vid behov med Er om lämpliga preventivmetoder, som Ni kan använda.

Läkemedel Ni använder regelbundet bör tas som vanligt under 14 dagar före och 30 dagar efter behandlingen med Lymfactin. Endast icke-steroidala inflammationsdämpande mediciner (s.k. COX-2 dämpare) bör avslutas 2 veckor före operationen och de kan åter påbörjas tidigast 4 veckor efter operationen. De vanligaste inflammationsdämpande mediciner såsom ibuprofen, naproxen eller diklofenak är inte COX-2 dämpare. Alla förändringar i Er mediciner (dosändringar, nya läkemedel) under prövningen bör först diskuteras med prövningsläkaren. Om Ni under prövningen besöker en annan läkares mottagning bör Ni informera hen om Ert deltagande i denna kliniska prövning.

Eventuella fördelar av prövningen

Det är möjligt att Ni inte har nytta av denna prövning. Då denna prövning är först den andra med Lymfactin, känner man ännu inte till Lymfactinets möjliga verknings effekt. Prövningen bidrar dock till att utreda säkerheten och effektiviteten av den nu undersökta kombinationsbehandlingen (Lymfactin i kombination med lymfkörteltransplantation), vilket kan hjälpa till att utveckla och förbättra den nuvarande lymfödembehandlingen.

Vävnadskomponentens transplantation till den skadade armhålan med en eventuell nybildning av lymfkärl kan eventuellt lindra lymfsvullnaden och förbättra Ert hälsotillstånd.

Ni får dessutom information om Ert hälsotillstånd via läkarundersökningarna och laboratorieproven under hela prövningen.

Eventuella risker och olägenheter av prövningen

De vanligaste kända och förväntade, dock sällsynta, biverkningarna hänför sig till det kirurgiska ingreppet, med andra ord till lymfkörteltransplantationen. Sådana möjliga biverkningar är inflammation eller sårinfektion i buken, armhålan eller i bröstet, blödning, långsammare sårhäkning, eller nedsatt vitalitet med nekros i transplantatet. Även ansamling av vävnadsvätska i armhålan, domningskänsla i huden och smärta i såret i buken är möjliga. Dessutom medför operationen en teoretisk risk för lymfsvullnad i benet, men detta är dock mycket osannolikt.

Även prövningspreparatet Lymfactin kan förorsaka biverkningar. Eftersom det handlar om ett prövningspreparat i utvecklingsfas är alla eventuella biverkningar ännu inte kända. Biverkningarna kan vara feber och förkylningsliknande symptom, som beror på en immunreaktion som adenoviruset kan förorsaka. Eventuellt kan också levervärden stiga övergående. Efter utskrivningen kan det utsöndras vätska från det kirurgiska såret i applikationsstället (armhålan). Denna vätska kan innehålla virus. För att minimera den teoretiska risken av infektion ska Ni och alla i Ert hushåll säkerställa en god handhygien. Vid utskrivningen kommer Ni att få hemvårdsföreskrifter som beskriver behandlingen av det kirurgiska såret och hygien mer detaljerat.

Det finns även en teoretisk risk för att lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C befrämjar bildning av elakartade tumörer. Denna risk anses dock vara ringa eftersom mängden lymfkärlstillväxtfaktor VEGF-C i prövningen är liten, dess inverkan är kortvarig (några dagar) och den riktas till ett litet område. Lymfactin injiceras inte heller direkt i det skadade området utan i ett lymfkörteltransplantat som har

opererats från nedre delen av buken och som sannolikt inte innehåller dolda tumörceller.

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea har bedömt säkerheten och prövningsplanen för Lymfactin och med stöd av denna bedömning beviljat tillstånd för denna kliniska prövning.

Användningen av prövningspreparatet kan vara förknippad med hittills oväntade biverkningar. Om det under prövningens gång uppkommer sådan ny information om prövningspreparatet, som är väsentlig med tanke på Er säkerhet, kommer Ni omedelbart att kontaktas av prövningsläkaren för att diskutera om Ni fortfarande vill delta och fortsätta i prövningen.

Konfidentialitet och datasekretess

Endast personalen i prövningen känner till Er identitet samt annan identifierbar information och de har tystnadsplikt. Samtliga uppgifter om Er som samlas in under prövningen samt prover som tas behandlas i kodad form så att Era individuella uppgifter inte kan identifieras ur prövningsresultaten eller utredningar eller publikationer i anslutning till prövningen.

I prövningsregistret sparas endast sådana personuppgifter som är nödvändiga för prövningens ändamål. Ert namn och Er personbeteckning förvaras åtskilt från annat prövningsmaterial. Referenser till Era prövningsresultat och andra dokument görs endast med en identifikationskod som inte avslöjar Er identitet.

Registret sparas på prövningscentret så länge som bestämmelserna om försäljningsrätten gällande prövningspreparat och läkemedel förutsätter. En registerbeskrivning har lagts upp över personregistret enligt 10 § i personuppgiftslagen och Ni kan få se den om Ni vill.

Information som gäller Ert hälsotillstånd som är nödvändig för prövningen kan med Ert tillstånd samlas in från andra hälso- och sjukvårdsenheter. Prövningsläkaren kan då skaffa de uppgifter som han/hon behöver med hjälp av Er personbeteckning. Ni har rätt att granska Era egna personuppgifter och vid behov begära rättelser i dem.

I Finland har myndigheten för läkemedelskontroll (Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea) rätt att fastställa att prövningsdata har skaffats och att prövningen har genomförts på ett behörigt sätt. Med Ert samtycke har även utländska myndigheter för läkemedelskontroll och uppdragsgivarens representanter rätt att utföra kontroller. Uppgifterna behandlas då under prövningsläkarens tillsyn och ansvar. I samtliga fall behandlas Era uppgifter konfidentiellt.

Om ni bestämmer er för att återta ert samtycke, kommer de uppgifter och prov som redan insamlats att användas som en del av forskningsmaterialet. Det är nödvändigt för att säkerställa forskningsresultaten.

Den kodade informationen om Er kan även överlåtas till en annan forskare eller genom företagsförvärv till en annan uppdragsgivare. Även i det fallet binder den ovanstående sekretessskyldigheten alla parter.

De kodade prövningsresultaten publiceras i en internationell öppen databas: <http://register.clinicaltrials.gov/>

Prövningskostnader och ekonomisk redovisning

Prövningspreparatet och åtgärderna i samband med provningen är kostnadsfria för Er. Eventuellt förlorad inkomst och resekostnader på grund av provningsbesöken ersätts enligt verkliga kostnader mot kvitton.

Läkemedelsprovningen finansieras av Herantis Pharma Oyj, som betalar en ersättning till provningsläkarna och den övriga provningspersonalen för genomförandet av provningen.

Försäkring av provningsdeltagarna

Om en personskada inträffar till följd av provningspreparatet eller åtgärder som utförts i samband med provningen kan Ni ansöka om ersättning.

Ersättning för skada som orsakats av provningspreparatet ansöks hos Finska Andelslaget för ersättning av läkemedelsskador, vars medlem Herantis Pharma är. Andelslagets läkemedelsskadeförsäkring ersätter skador som orsakats av oväntade biverkningar av provningspreparatet under förutsättningar som anges närmare i försäkringsvillkoren.

Ersättning för skada som orsakats av något annat än provningspreparatet ansöks hos Patientförsäkringscentralen som handlägger ersättningar för patientskador. Patientförsäkringen ersätter enligt patientskadelagen personskador som åsamkats en patient i samband med hälso- och sjukvård under förutsättningar som närmare bestäms i lagen.

Avslutande av provning

Prövningsläkaren samtalar med Er om Er behandling efter avslutad provning.

Prövningsläkaren eller uppdragsgivaren kan tvingas att avbryta tidigare Ert deltagande provningen. I detta fall diskuteras eventuella relaterade åtgärder med Er.

Mer information

Har Ni frågor om provningen kan Ni kontakta provningsläkaren eller den övriga provningspersonalen. Med dem kan Ni även diskutera de eventuella biverkningarna och de misstänkta symptomen som förekommit under provningen och andra omständigheter som bekymrar Er.

Kontaktinformation:

x sjukhus
x gata x
xxxxx postkontor

Prövningsläkaren/prövningsskötaren _____ nås under provningen

per telefon _____ eller _____.

**Ni får ett eget exemplar av informationen för provningsdeltagaren och samtyckesblanketten.
Spara denna information och samtyckesblanketten.**

Bilaga 1: Prövningsschema

SAMTYCKESDOKUMENT

Jag har blivit ombedd att delta i en klinisk läkemedelprövning som genomförs av Herantis Pharma Oyj med genterapipreparatet Lymfactin, Eudra-CT-nummer 2017-004443-20.

Jag har fått, läst och förstått informationen om prövningen (version 1.0, 03.05.2018). Informationen innehåller tillräckliga förklaringar om prövningen och om insamlingen, behandlingen och överföringen av uppgifter i samband med prövningen. Innehållet i informationen har också presenterats muntligt för mig och jag har fått tillräckliga svar på alla mina frågor om prövningen. Information gavs av _____, ___/___/ 20__ . Jag har haft tillräckligt med tid att överväga mitt deltagande i prövningen.

Jag förstår att det är helt frivilligt att delta i denna prövning. Jag har rätt att när som helst under prövningen utan förklaring avbryta mitt deltagande i prövningen eller återkalla mitt samtycke. Att avstå från att delta i prövningen, eller att avbryta deltagandet eller att återkalla samtycket inverkar inte på min fortsatta vård eller på min ställning som klient inom hälsovården, och har inga andra negativa påföljder. Jag är medveten om att de uppgifter som insamlats om mig före avbrottet eller återkallandet av samtycket kommer att användas som en del av prövningsmaterialet samt vid säkerhetsbedömning av prövningspreparatet.

Med min underskrift bekräftar jag mitt deltagande i denna prövning och jag samtycker frivilligt till att bli prövningsdeltagare. Jag tillåter att inskaffa mina hälsouppgifter från andra hälsovårdsinstitutioner, ifall det är nödvändigt för prövningen. Jag tillåter att mina personuppgifter behandlas vid eventuella utländska myndighetskontroller eller uppdragsgivarens kvalitetskontroller.

Underskrift

Datum

Namnförtydligande

Födelseid eller soc.skyddssignum

Adress

Samtycket emottaget

Prövningsläkarens underskrift

Datum

Namnförtydligande

Originalexemplaret av prövningsdeltagarens undertecknade samtycke förvaras i prövningsläkarens arkiv, och en kopia av blanketten ges till prövningsdeltagaren.

Dubbelblind, placebokontrollerad fas 2 studie med effektivitets-, säkerhets- och tolerabilitetsprövning med prövningspreparatet Lymfactin (adenovirusmedierad lymfkarlstillväxtfaktor VEGF-C) som ges i samband med lymförteltransplantation för behandling av lymfödem som har utvecklat till följd av bröstcancerbehandling.

	Besök 1A screening	Besök 1B screening	Besök 1C screening	Besök 2	Besök 3	Besök 4	Besök 5	Besök 6	Besök 7	Besök 8	Besök 9	Besök 10	Besök 11A	Besök 11B	Besök 12A	Besök 12B	Uppföljn. besök
	90 - 30 dgr före op	Inom 45 dgr före op	14 dgr efter 1B	1 dag före op eller op dag	1 dag efter op	Utskrivn ± 2 dgr efter op	30 ± 5 dgr efter op	60 ± 5 dgr efter op	90 ± 10 dgr efter op	120 ± 10 dgr efter op	150 ± 10 dgr efter op	180 ± 14 dgr efter op	360 ± 14 dgr efter op	14 dgr efter besök 11 A	720 ± 14 dgr efter op	14 dgr efter besök 12 A	3 ja 5 år efter op
Information och samtycke	X																
Sjukhistoria (bröst-cancer och lymfvulnad)	X																X
Basuppgifter	X																
Läkarrundersökning	X			X		X	X		X			X	X				
Längd	X																
Vikt	X			X		X	X		X			X	X				
Lab- och urinprov	X			X	X	X	X		X			X	X				X
Graviditetstest	X			X	X	X	X		X	X		X	X				
Blodtryck och kroppstemperatur	X			X	X	X	X		X			X	X				
EKG	X			X		X	X		X			X	X				
Lymfvulnads-mätningar	X	X							X			X	X				
Lymfscintigrafi		X										X	X				
Livskvalitets formulär		X							X			X	X				
PET CT eller CT av buk och thorax		X ¹												X ¹			X
Lymf-MRI (valfri) ²			X										X				
Lymförteltransplantation och dosering av prövningspreparatet				X													

¹ PET CT eller CT av buk och thorax utförs 1 dag före eller efter lymfscintigrafin

² Lymf-MRI är en valfri undersökningsmetod, som bestäms av centrets prövningsläkare. Ifall lymf-MRI utförs vid besök 1C, bör den också utföras vid besöken 11A och 12B.

Desutom ombedes Ni att anteckna alla övriga mediciner, som ni använder och eventuella biverkningar och avvikande händelser under hela prövningens gång i dagboken, som ni får. Dagboken genomgås och överses vid varje mottagningsbesök.