

Information till forskningsperson för studie HP-CD-CL-2003

Studietitel

En randomiserad, dubbelblind, multi-center förlängningsstudie med syfte att utvärdera säkerheten av studieläkemedlet CDNF, för patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som har fullföljt sitt deltagande i CDNF/DDS huvudstudien (HP-CD-CL-2002).

Förfrågan om deltagande

Eftersom du nyligen har deltagit i huvudstudien (HP-CD-CL-2002) för behandling av Parkinsons sjukdom vill vi härmed tillfråga dig om du vill delta i en förlängningsstudie.

Frivilligt deltagande

Ditt deltagande i denna studie är helt frivilligt. Om du beslutar dig för att delta så kan du när som helst under studiens gång välja att avbryta ditt deltagande utan att du behöver förklara ytterligare. Ditt beslut kommer inte detta att påverka din nuvarande eller framtida behandling och vård.

Vänligen ta dig tid att läsa igenom denna information samt bilaga 1 (detaljerad beskrivning om studieundersökningar samt risker och obehag). Om du har några frågor så tveka inte att fråga din studieläkare eller studiesköterska. Om du beslutar dig för att delta i studien kommer vi att be dig (eller din juridiska företrädare) att skriva under ett skriftligt samtyckesformulär och ge dig en kopia på informationen och det signerade samtyckesformuläret.

Ansvariga för studien

Huvudansvarig prövare i studien är Dr. Per Svenningsson vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Läkemedelsbolaget Herantis Pharma Plc är tillsammans med företaget Renishaw Plc sponsorer för studien.

Studien är granskad och godkänd av Läkemedelsverket, Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm samt strålskyddskommittén.

Bakgrund och syfte med studien

Syftet med studien är att undersöka långtidssäkerheten och -tolerabiliteten av del studieläkemedlet CDNF vid långtidsbehandling av Parkinsons sjukdom. Därutöver vill man även utvärdera funktionen och säkerheten av administreringssystemet.

Studiemetodik: Hur kommer studien att genomföras?

I denna förlängningsstudie inkluderas sammanlagt 18 patienter som har fullföljt sitt deltagande i huvudstudien. Alla patienter erhåller infusioner med aktivt studieläkemedel, en gång per månad i 6 månaders tid. Under studiens gång kommer patienterna att besöka studiekliniken totalt 8 gånger samt PET centrum en gång.

De patienter som i huvudstudien var randomiserade till att erhålla placebobehandling kommer i denna förlängningsstudien att omrandomiseras (slumpmässigt fördelas) till att erhålla en av två doser av studieläkemedlet, som ökas stegvis, såsom *tabell 1* nedan visar. De patienter som i huvudstudien var randomiserade till att erhålla aktiv behandling, kommer att försätta på samma dos i förlängningsstudien.

Varken du eller din studieläkare vet om du fick aktiv- eller placebobehandling i huvudstudien, och kommer inte heller att veta vilken dos du får i förlängningsstudien.

Tabell 1. Doseringsschema

huvudstudie dos 1–6	Om-randomisering	7:e dos	8:e dos	9:e dos	10:e dos	11:e dos	12:e dos
placebo	Mellandosgruppen	Låg dos	Låg dos	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos
	Högdosgruppen	Låg dos	Låg dos	Mellan dos	Mellan dos	Hög dos	Hög dos
Mellandosgrupp	Gäller ej	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos	Mellan dos
Högdosgrupp	Gäller ej	Hög dos	Hög dos	Hög dos	Hög dos	Hög dos	Hög dos

Studiemetoder och undersökningar

De olika undersökningarna, testerna och utvärderingarna är huvudsakligen de samma som i huvudstudien. Nedan beskrivs vilka undersökningar som kommer att göras vid studiebesöken.

Symtom och tecken på Parkinsons sjukdom

För att kunna identifiera eventuella förändringar i symtomen vid Parkinsons sjukdom kommer din studieläkare att fortsätta att skatta typ och intensitet av symtom precis som i huvudstudien. Du kommer att ombeds ifylla en patientdagbok inför doseringsbesöken. Du kommer även att bära en Parkinsons KinetiGraf (PKG™) mätare på handleden före doseringsbesöken samt före avslutningsbesöket.

Undersökningar som görs vid alla besök

Vid varje besök kommer du att tillfrågas om du har haft några hälsoproblem eller gjort några förändringar i din medicinering sedan det senaste besöket.

Vid doseringsbesöken kommer ditt blodtryck och puls att mätas vid ett flertal tillfällen före, under och efter studieläkemedelsinfusionen.

Blod- och urinprover tas rutinmässigt för att undersöka om du har fått någon reaktion av behandlingen. Om du är kvinna i fertil ålder kommer graviditetstest i form av urinprov att göras vid varje besök förutom vid besöket till PET centrum.

Patientdagbok: Du kommer att bli ombedd att dokumentera din rörlighet varje halvtimme under din vakna tid under dygnets 24 timmar, i tre hela dygn, före alla 6 doseringsbesöken samt före avslutningsbesöket.

Parkinsons KinetiGraf (PKG™): Du blir ombedd att bära en PKG mätare i sex dagar före respektive besök. Resultaten från PKG™ mätaren kommer att samlas in vid dessa besök.

Studiepersonalen kommer att undersöka och ta foto på porten och huden som omger den vid varje besök (förutom vid besöket till PET centrum). Du kommer även att tillfrågas om du har följt instruktionerna för rengöring av porten och om silikonlocket har fallit av.

Besök 18: (kan göras i samband med Uppföljningsbesöket i huvudstudien)

Först om du samtycker till att delta i förlängningsstudien, kommer du att bli bedd om att signera ett samtyckesformulär. Resultaten från undersökningar, tester och utvärderingar som görs vid besök 17 (sista besöket) i huvudstudien granskas av studiepersonalen för att se om din hälsostatus uppfyller kriterierna för att delta i förlängningsstudien. Studieläkaren gör en läkarundersökning och en neurologisk undersökning (inklusive synfältsundersökning). Ditt blodtryck, puls, kroppstemperatur och din vikt kommer att mätas. Du ombeds att besvara ett antal frågeformulär (om din livskvalité,

Patientnummer: _____

Initialer: _____

humör, minne, impuls kontroll och mentala hälsa, dagliga aktivitet samt fysiska och psykiska funktionsförmåga). Det tas ett EKG (elektrokardiogram som är en metod att mäta hjärtats aktivitet). Det tas blod- och urinprover för säkerhetsanalys. Fertila kvinnor får lämna ett urinprov för graviditetstest.

Om du uppfyller kraven för att delta i förlängningsstudien kommer du att randomiseras på nytt och du får tid för första infusionsbesöket.

Besök 19 och 20: Studieläkemedelsinfusioner och övernattnig på kliniken/ sjukhuset (7:e och 8:e dos)

Efter undersökningar som beskrivs ovan har gjorts kommer studieläkemedlet ges som infusion via administreringssystemet. Efter behandlingsinfusionen, kommer du att stanna på sjukhuset i 24 timmar för säkerhetsmonitorering.

Studiepersonalen kommer att kontakta dig via telefon inom 2 veckor efter den 7:e och 8:e dosen för att fråga om du haft några besvär med din hälsa sedan tidigare doseringsbesök.

Besök 21 och 23: Studieläkemedelsinfusioner (9:e och 11:e dos)

Efter undersökningar som beskrivs ovan har gjorts kommer studieläkemedlet ges som infusion via administreringssystemet. Du kan lämna kliniken cirka 2 timmar efter en avslutad studieläkemedelsinfusion. Du kan bli ombedd att stanna kliniken längre om studieläkaren vill monitorera dig av säkerhetsskäl.

Studiepersonalen kommer att kontakta dig via telefon inom 2 veckor efter den 9:e dosen (besök 21) för att fråga om eventuella hälsobesvär sedan tidigare doseringsbesök.

Besök 22: Studieläkemedelsinfusion och övernattnig på kliniken

Vid detta besök kommer du att behöva stanna över natten på kliniken (alternativt på patienthotellet). På första dagen av besöket tas ett EKT och fertila kvinnor får lämna ett urinprov för graviditetstest. Blod och urinprov tas för standardanalys samt för att mäta för eventuella antikroppar mot CDNF. Du ombeds besvara ett antal frågeformulär (om din livskvalité, humör, minne, impuls kontroll och mentala hälsa, dagliga aktivitet samt fysiska och psykiska funktionsförmåga).

För att kunna utvärdera dina symtom utan påverkan av din Parkinsons medicin blir du ombedd att inte ta dina mediciner och komma tillbaka till kliniken dagen efter för att din studieläkare ska göra en läkarundersökning samt bedöma dina Parkinsonsymtom med hjälp av ett funktionstest. Andra dagen av besöket kommer du att få den 10:e dosen av studieläkemedlet.

Besök 24: Den sista studieläkemedelsinfusionen

Detta är det sista behandlingsbesöket. Du kommer att bli ombedd att inta en fettsnål frukost och lunch tills sista blod- och ryggmärgsvätskeprover har tagits. Förslag på fettsnåla måltider finns i huvudstudiens "Information till forskningspersoner för studie HP-CD-CL-2002".

Blodprover tas före och två timmar efter studieläkemedelsinfusionen samt ryggmärgsvätskeprover via ryggmärgspunktion tas två timmar efter en avslutad infusion. Ryggmärgsvätskeprov testas som en säkerhetsuppföljning, för att mäta koncentrationen av studieläkemedlet i CSF samt för att undersöka hur din kropp reagerar på CDNF. Därutöver kommer en MRI undersökning att göras före och efter den sista studieläkemedelsinfusionen.

Besök 25: PET undersökning

En PET undersökning görs cirka två veckor efter det sista doseringsbesöket i förlängningsstudien.

PET undersökningarna kommer att göras på PET centret på Karolinska sjukhuset i Solna (Stockholm). Beroende på var du bor kan du behöva åka till Stockholm dagen före undersökningen och bo på hotell över natten

Under PET undersökningen kommer du att bli ombedd att avstå från din anti-Parkinsonmedicin under minst 10 timmar beroende på vilken typ av medicin du tar. Om du behöver ta någon typ av anti-Parkinsonmedicin under besöket kommer detta att dokumenteras. Blodtryck och puls mäts innan och efter PET undersökningen.

Besök 26: Avslutningsbesök

Ett avslutningsbesök kommer att göras cirka 4 veckor efter det sista doseringsbesöket. Vid detta besök kommer du att behöva stanna över natten på kliniken (alternativt på patienthotellet).

Under första dagen på detta besök kommer du att få lämna blod- och urinprov, genomgå ett EKG samt besvara ett antal frågeformulär (om din livskvalité, humör, minne, impulskontroll och mentala hälsa, dagliga aktivitet samt fysiska och psykiska funktionsförmåga).

För att kunna utvärdera dina symtom utan påverkan av din Parkinsonmedicin blir du ombedd att inte ta dina mediciner och komma tillbaka till kliniken dagen efter för att din studieläkare ska göra en läkarundersökning samt bedöma dina Parkinsonsymtom med hjälp av ett funktionstest.

Restriktioner under studiens gång

Samma restriktioner gäller i denna studie som i huvudstudien. Se detaljerad beskrivning om dessa i bilaga 1.

Vad händer om det kommer fram ny relevant information under studiens gång?

Din ansvariga studieläkare berättar för dig om det kommer fram ny information under studiens gång som kan påverka ditt beslut att fortsätta delta. Din studieläkare kommer då att diskutera detta med dig och kan möjligen besluta att det är bäst för dig att avbryta ditt deltagande i studien. Om det är nödvändigt kan hela studien att komma att avbrytas.

Vad händer efter studiens slut?

Du och din studieläkare kommer att diskutera vad som är bäst behandling för dig i god tid innan studien är slut. Du kommer att informeras om vilka möjligheter som finns för den bästa och mest effektiva behandlingen för din Parkinsons sjukdom.

Fortsättning av behandling med studieläkemedel i denna studie kan inte garanteras och kan avbrytas av säkerhetsskäl, även om du har fått nytta av behandlingen.

Ditt deltagande i studien kan avbrytas när som helst av den ansvarige studieläkaren eller av sponsorn på grund av något av följande skäl:

- Katetrarna i administreringssystemet inte fungerar bra nog för att kunna tillföra studieläkemedlet
- Ditt fortsatta deltagande i studien anses vara skadligt för dig
- Det anses inte vara det bästa för dig att fortsätta i studien
- Sponsorn stoppar studien på grund av säkerhets- eller vetenskapliga skäl

Studiesponsorn och samarbetsparten planerar att utföra en långtidsuppföljningsstudie som alla patienter som har deltagit i huvudstudien och/ eller förlängningsstudien blir tillfrågade att delta. Du kommer att få ytterligare information om den planerade uppföljningsstudien i slutet av ditt deltagande i förlängningsstudien. Du kommer att få signera ett nytt informerat samtycke för uppföljningsstudien (HP-CD-CL-2004) om du vill delta.

Patientnummer: _____

Initialer: _____

Läkemedelsmyndigheter, etikprövningsnämnd eller säkerhetskommittéer kan bestämma att inte försätta denna studie.

Vad finns det för alternativ till studiebehandlingen?

Din studieläkare kommer att diskutera tillgängliga alternativa behandlingsmetoder inklusive fördelar och risker de innebär.

Vad finns det för risker/obehag?

Risker och obehag gällande studieläkemedel och administreringssystem samt de olika undersökningar är huvudsakligen desamma som i huvudstudien. Se även detaljerad beskrivning om dessa i bilaga 1.

Deltagande i denna förlängningsstudie medför en ytterligare exponering för joniserande strålning eftersom det görs en PET undersökning vid besök 25. Den totala stråldosen som man får med deltagande i huvudstudien samt denna studie motsvarar den genomsnittliga stråldos en person bosatt i Sverige erhåller från omgivningen under ca 12 år. Vi bedömer att risken denna stråldos medför är av låg betydelse i förhållande till ditt sjukdomstillstånd.

Denna studie har godkänts av strålskyddskommittén vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Vilka är de eventuella fördelarna?

En möjligt positiv effekt av behandling hos Parkinsons sjukdom kommer att utvärderas men det är dock inte säkert att du kommer att ha någon fördel med att vara med i denna studie. Insamlade data kommer att ge mer kunskap om studieläkemedlet och administreringssystemet och kan komma att bidra till utvecklingen av ett nytt läkemedel eller ny medicinteknisk produkt för att behandla Parkinsons sjukdom.

Hantering av blod- och ryggmärgsvätska

Huvuddelen av proverna som tas under studiens gång är standardprover. Dessa kommer att analyseras direkt när de tas på sjukhusets laboratorium och sedan destrueras. Andra blodprover och ryggmärgsvätska kommer att analyseras för att se om din kropp reagerar på studieläkemedlet och hur läkemedlet fördelar sig från hjärnan. Dessa prover kommer att skickas till laboratorier i Finland och Qatar, som kan ha en annan dataskyddsnivå än inom EU/EES, för förvaring i väntan på analys i högst 5 år. Proverna kan komma att kasseras tidigare. Proverna kommer endast att användas på det sätt som beskrivs i denna patientinformation.

Proverna märks med en unik kod och de kan endast kopplas till dig genom en kodnyckel som endast studieläkaren och annan behörig studiepersonal har tillgång till. Du har rätt att begära att dina prover destrueras utan ytterligare förklaring.

Lagen om biobanker i hälso- och sjukvården (2002:297) reglerar hur insamlade prover kan förvaras och användas och reglerar kvalitet och säkerhet för biobanker.

Hantering av personuppgifter

Dina uppgifter, testresultat, fotografier vid porten och röntgenbilder som samlas in i studien endast försedda med en patientkod. Din studieläkare förvarar en kodlista som tillåter identifiering av dig personligen och som endast studiepersonalen har tillgång till.

Syftet med behandling av personuppgifter är forskning och utveckling av studieläkemedlet och administreringssystemet såsom beskrivits i denna patientinformation. Syftet är också, som i fallet med Renishaw Plc, att få regulatoriskt godkännande för administreringssystemet.

För angivna ändamål kan kodade uppgifter komma att överföras till andra företag som samarbetar med Herantis Pharma Plc och även till svenska och utländska myndigheter. Dessa överföringar kan ske till mottagaren såväl inom som utanför EU och även till länder som inte har samma höga skydd

Patientnummer: _____

Initialer: _____

för behandling av personuppgifter som Sverige (t. ex USA). Alla uppgifter insamlade i studien används i enlighet med denna patientinformation och PUL (Personuppgiftslagen SFS 1998:204).

Om du bestämmer dig för att avbryta studien i förtid kommer uppgifter som samlats in innan du tog tillbaka ditt samtycke att fortsätta användas i utvärdering av studien och för ändamål som beskrivits ovan men inga nya uppgifter kommer att samlas in.

Herantis Pharma Plc och Renishaw Plc är personuppgiftsansvariga för behandling av personuppgifter som överlämnats till dem. Du har rätt att en gång per år kostnadsfritt få veta vilka personuppgifter som har registrerats om dig, varifrån uppgifterna hämtats och vilka kategorier av mottagare de eventuellt har lämnats ut till. Du har rätt att begära att felaktiga uppgifter om dig rättas i enlighet med PUL (Personuppgiftslagen SFS 1998:204). Du kan vända dig till ansvarig studieläkare/studiesjuksköterska som hjälper dig att kontakta med studiesponsor.

Resultat kan också komma att publiceras i medicinsk tidskrift och presenteras på neurologiska konferenser, möten och seminarier, dock utan att din identitet uppges.

En beskrivning av denna studie kommer att finnas på <http://www.clinicaltrials.gov>. Denna sida kommer inte att innehålla information som kan identifiera dig. Du kan när som helst söka på denna sida och du kan även be om information från studiepersonalen och få tillgång till publicerade data.

Tillgång till din medicinska journal

För att kontrollera att studien har blivit rätt genomförd kan behöriga representanter från Herantis Pharma Plc och Renishaw Plc samt deras samarbetspartners komma att läsa relevanta delar av din medicinska journal. Behörig representant från Läkemedelsverket (svensk kontrollmyndighet av läkemedel), etikprövningsnämnd eller utländsk läkemedelsmyndighet kan behöva tillgång till relevanta delar av din medicinska journal för att kontrollera att studien blivit rätt genomförd. Detta får ske efter godkännande av journalansvarig läkare och under förbehåll av sekretess.

Är jag försäkrad?

Precis som i rutinsjukvård omfattas du av Patientförsäkringen. Herantis Pharma Plc och Renishaw Plc har även tecknat en försäkring som täcker medicinska kostnader för skada som anses orsakad av ditt deltagande i studien och efterföljande fem år. Efter fem år täcks eventuella skador som härrör från de inopererade katetrarna av Renishaw. Eventuella skador som härrör från läkemedlet täcks av Herantis Pharma Plc.

Om du anser att du lidit skada till följd av ditt studiedeltagande kan du kontakta din studieläkare.

Ekonomisk ersättning

Sjukhuset har fått finansiellt stöd från Europeiska Unionens forskningsfond för genomförande av denna studie.

Studien deltagandet innebär inga extra kostnader för dig. Extra kostnader t ex resekostnader som uppstår i samband med deltagandet i studien kommer att ersättas mot uppvisande av originalkvitton. Om du använder egen bil vid studiebesöken, kan du få en skattefri milersättning på 18:50 kr per mil. Därutöver kan du få en rimlig kompensation du för eventuell förlorad arbetsinkomst, vid heldags besöken. Denna ersättning betraktas som skattepliktig inkomst.

Vill du veta mer?

Du kan få mer information om studien av ansvarig studieläkare och studiesjuksköterska.

Studieläkare: Telefon:

Studiesjuksköterska: Telefon:

Patientnummer: _____

Initialer: _____

Informerat samtycke till att delta i studien HP-CD-CL-2003

En randomiserad, dubbelblind, multi-center förlängningsstudie med syfte att utvärdera säkerheten av studieläkemedlet CDNF, för patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som har fullföljt sitt deltagande i CDNF/DDS huvudstudien (HP-CD-CL-2002).

- Jag har fått muntlig information om studien och har läst den skriftliga informationen
- Jag har haft möjlighet att diskutera studien med ansvarig studieläkare och ställa frågor angående studien. Jag har fått tillräcklig tid på mig att besluta att jag är villig att delta
- Jag samtycker till att delta i studien. Jag känner till att mitt deltagande är helt frivilligt, samt att jag när som helst och utan närmare förklaring kan avbryta mitt deltagande utan att det påverkar mitt framtida omhändertagande
- Jag samtycker till att mina personuppgifter samlas in och bearbetas på angivet sätt av Herantis Pharma Plc och Renishaw Plc samt deras underleverantörer samt till läkemedelsmyndigheter inom och utanför EU, som kan ha en annan dataskyddsnivå än inom EU/EES. Jag vet att jag kan ta tillbaka mitt samtycke till att mina personuppgifter samlas in om jag inte längre samtycker till detta. All information som samlats in innan jag tar tillbaka mitt samtycke kommer att fortsätta behandlas som det är beskrivet i informationen
- Jag samtycker till att mina blod- och ryggmärgsvätskeprover lagras i en biobank, analyseras och används för forskningen beskriven i denna information och att de förstörs senast efter 5 år om inte tidigare
- Jag samtycker till att representanter från Renishaw Plc och Herantis Pharma Plc och företag som arbetar på deras uppdrag samt representanter från svensk/utländsk läkemedelsmyndighet får tillgång till relevanta delar av min medicinska journal för att kunna verifiera att studien bedrivits på korrekt sätt. Detta får ske efter godkännande av journalansvarig läkare och under förbehåll av att denna information hanteras strikt konfidentiellt
- Jag samtycker till att videofilmas när mina Parkinsons symtom utvärderas och har blivit informerad om att filmen inte kommer att lämna kliniken om jag inte innan har blivit informerad och gett mitt samtycke till detta
- Jag kommer att få en kopia av patientinformationen och det signerade samtyckesformuläret

Datum (av forskningspersonen)

Forskningspersonens signatur

Forskningspersonen (TEXTAT NAMN)

Jag bekräftar att jag förklarat studiens upplägg och syfte för ovanstående forskningsperson, samt att han/hon har fått tillfälle att ställa frågor. Jag bekräftar också att försökspersonen har fått en kopia på detta informerande samtycke.

Datum (av läkaren)

Läkarens signatur

Läkaren (TEXTAT NAMN)

*Samtycket ska arkiveras i prövarpärmen
En kopia ska ges till forskningspersonen*

Bilaga 1 till "Information till forskningsperson för studie HP-CD-CL-2003"**Studiemetoder och undersökningar**

Bild 1. Studieschema

Besöksnummer:	Besök 18	Besök 19	Besök 20–24	Besök 25	Besök 26
Vecka nummer:	Vecka 24	Vecka 25	Vecka 29, 33, 37, 41 och 45	Vecka 47	Vecka 49
Om besöket:	Om-randomisering	7:e dos	8:e till 12:e dos	PET undersökning	Avslutningsbesök
	Behandlingsperiod				
Placebogrupp	CDNF mellandos-grupp				
	CDNF högdos-grupp				
Mellandos-grupp	CDNF mellandos-grupp				
Högdos-grupp	CDNF högdos-grupp				

Symtom och tecken på Parkinsons sjukdom

För att kunna identifiera eventuella förändringar i symtomen vid Parkinsons sjukdom kommer din studieläkare att fortsätta att skatta typ och intensitet av symtom precis som i huvudstudien.

Patientdagbok: Du får en patientdagbok vid 7:e doseringsbesöket (besök 19, vecka 25). Du kommer att bli ombedd att dokumentera din rörlighet varje halvtimme under din vakna tid under dygnets 24 timmar, i tre hela dygn, före alla 6 doseringsbesöken samt före avslutningsbesöket.

Parkinsons KinetiGraf (PKG™): En Parkinsons KinetiGraf (PKG™) PKG™ mätare bärs på handleden, precis som en klocka och dokumenterar dina rörelser under flera dagar. PKG™ mätaren kommer att skickas hem till dig cirka 10 dagar före ditt nästkommande besök och du kommer att bära PKG™ mätaren dag och natt under sex sammanhängande dagar före besöken 20–24 samt före avslutningsbesöket (besök 26).

Frågeformulär och skalor: Dina symtom kommer att graderas med hjälp av ett antal frågeformulär precis såsom i huvudstudien. Du kommer att få besvara frågor om din livskvalitet, ditt humör, minne, impulskontroll, mentala hälsa, daglig aktivitet samt fysisk och psykisk funktionsförmåga.

För att kunna bedöma intensiteten av dina symtom när du inte är under påverkan av din Parkinsons medicin, kommer du att bli ombedd att göra en paus i din medicinering under upp till 24 timmar innan vissa av testerna. Tidsramen beror på vilken typ av medicin du tar. Din studieläkare kommer att diskutera detta med dig. Så snart testet är färdigt återupptar du din medicinering som vanligt.

Andra undersökningar

Portbedömning: Vid varje besök, förutom vid besök för PET undersökning (besök 25, vecka 47), kommer studiepersonalen att undersöka och ta foto av porten och huden som omger den. Du kommer även att tillfrågas om du har följt instruktionerna för rengöring av porten och om silikonlocket har fallit av.

Ryggmärgsvätska (Cerebrospinal fluid; CSF) från ryggmärgsvätskeprov: Ryggmärgsvätskeprov tas endast vid ett tillfälle, dvs. 2 timmar efter det 12:e studieläkemedelsdosen (besök 24, vecka 45) och testas som en säkerhetsuppföljning, för att mäta koncentrationen av studieläkemedlet i CSF samt för att undersöka hur din kropp reagerar på CDNF.

Magnetisk resonanstomografi (MRI/magnetrontgen av huvudet): MRI undersökningen görs före och efter den 12:e studieläkemedelsinfusionen (besök 24, vecka 45).

Patientnummer: _____

Initialer: _____

Positronemissionstomografi (PET): PET är en bildteknik som genomförs med hjälp av en radioaktiv substans, en så kallad radioligand. Genom att injicera en väldigt liten mängd av denna radioligand i ett blodkärl i din arm når radioliganden din hjärna via blodbanan. PET kameran mäter sedan fördelningen av radioliganden i din hjärna. Mätningarna visas som bilder och genom att jämföra bilder innan och efter att du fått studieläkemedlet/placebo kan man beräkna mängden nervceller som producerar dopamin. I denna studie används radioliganden [¹⁸F]FE-PE21.

PET undersökningen görs vid besök 25, cirka två veckor efter besök 24 (vecka 45).

Restriktioner under studiens gång

Samma restriktioner gäller i denna studie som i huvudstudien: vi rekommenderar att du inte badar bastu under studiens gång och fram till dess att porten har tagits bort. Du kan däremot bada som vanligt, även i bassäng, men bara om inte området runt porten är infekterat. Däremot rekommenderas du att inte dyka, p.g.a. att detta kan leda till stötar mot porten. Du bör undvika att köra bil och/eller använda maskiner fram till 24 timmar efter att doseringen av studieläkemedlet är gjorts.

Det rekommenderas att du alltid har silikonlocket på porten och att du rengör det regelbundet.

Under studien kan du fortsätta med din vanliga anti-Parkinsons medicin.

Diskutera med din studieläkare innan du tar några mediciner inkluderat örtmediciner och vitaminer.

Det är inte tillåtet att du tar något annat studieläkemedel eller behandlas med någon medicinteknisk produkt (som inte är godkänd för medicinskt bruk) under studiens gång.

Det finns även mediciner som du inte får ta under studiens gång. Din studieläkare kommer att diskutera dessa mediciner med dig i detalj.

Vad finns det för risker/obehag?

Risker och obehag gällande studieläkemedel och administreringssystem samt de olika undersökningar är huvudsakligen desamma som i huvudstudien.

Möjliga risker med administreringssystemet

Porten kan orsaka inflammation och lokal hudirritation. Det finns även en risk att porten lossnar vilket kan öka risken för dessa biverkningar. Om porten lossnar kan den ibland fästas igen men i vissa fall kan den behöva tas bort. Blodflödet i huden över administreringssystemet kan minska vilket kan resultera i degenerering och irritation av huden.

Det finns en risk för infektion i hjärnan, hårbotten och huden runt porten vid varje doseringstillfälle. Lokala infektioner kan behandlas med steroider och/eller antibiotika. Det är viktigt att du fortsätter rengöra porten dagligen, som du blivit instruerad att göra i huvudstudien.

Om en av katetrarna är (delvis) blockerad kan det vara möjligt att ge studieläkemedlet/placebo genom den andra katetern, detta kommer dock att öka tiden för infusionen eftersom mängden läkemedel i en kateter kommer att öka. Om två katetrar i samma putamen är blockerade är inte dosering i denna putamen möjlig och den andra putamen kommer endast att doseras med hälften av den totala dosen.

Möjliga risker och obehag med PET undersökningen

Vid PET centrat i Solna, Sverige, har det utförts mer än 5000 PET undersökningar och erfarenhet visar att dessa tolereras väl. Under PET undersökningen kommer du att få placera ditt huvud i en hjälm, vilket kan kännas obehagligt med blod annat tryck emot huvudet. Detta kan avhjälpas med att minska trycket eller vaddera hjälmen. Under undersökningen, vilken tar ungefär en timme, kommer du att ligga på rygg på en brits vilket kan orsaka stelhet i ryggen och vara fysiskt obehagligt. Detta kan avhjälpas genom att ändra positionen på britsen.

Radioliganden [¹⁸F]FE-PE2I har tidigare administrerats till 20 patienter med Parkinsons sjukdom och 20 forskningskontroller utan att några bieffekter identifierades. Spårämnet avger en liten mängd strålning som motsvarar den genomsnittliga stråldosen en person bosatt i Sverige erhåller från omgivningen under ca 4 år. Deltagande i denna förlängningsstudie medför ytterligare exponering för joniserande strålning. Den totala stråldosen som man får med deltagande i denna studie, inklusive den uppföljning fasen motsvarar den genomsnittliga stråldosen en person bosatt i Sverige erhåller från omgivningen under ca 12 år. Denna studie har godkänts av strålskyddskommittén vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Möjliga risker med CDNF (studieläkemedel)

Den längsta behandlingstiden med studieläkemedel kommer att vara 12 månader, dvs. 6 månader i huvudstudien och 6 månader i förlängningsstudien. Under behandlingstiden kommer alla patienter att monitoreras och följas upp noggrant.

I dagsläget känner man inte till alla biverkningar av CDNF. I djurstudier har man inte sett några biverkningar relaterade till CDNF.

Behandling med andra neurotrofiska faktorer hos människor har orsakat en pirrande känsla som av nålar eller smärta, Lhermittes tecken (en elektrisk ilning längs ryggen och ut i armar och ben), aptitlöshet, viktminskning, illamående, kräkningar, låg nivå av natrium i blodet och magproblem (diarré, förstoppning).

Om man dessutom tar mediciner i kombination med studieläkemedlet kan det uppstå biverkningar och risker som kan vara svåra att förutspå. Det är därför viktigt att du informerar din studieläkare och/ eller studiesköterska omedelbart om biverkningar eller nya symtom som du eventuellt får under studien, oavsett om du anser dessa vara kopplade till studieläkemedel eller inte.

Övriga risker/obehag i samband med undersökningar

- **Blodprov:** Kan vara obehagligt, smärtsamt och orsaka blåmärken, ge svullnad eller inflammation. Vi kommer under studiens gång att ta blodprover vid åtta tillfällen till en sammanlagd blodvolym av 200 ml under sex månader. Detta kan jämföras med 450ml som ges vid en vanlig bloddonation.
- **Ryggmärgsvätskeprov för ryggmärgsvätska:** Den vanligaste biverkan är mild huvudvärk som kan hålla i sig i några timmar upp till ett par dagar. Huvudvärken kan i vissa fall vara mer allvarlig och man kan drabbas av yrsel, stel nacke eller öronsus. Provtagningen orsakar sällan stort obehag. 10 ml Ryggmärgsvätska kommer att tas vid besök 24.
- **Magnetröntgen (MR):** Du kommer att behöva ligga helt stilla i ungefär 40 minuter. Kameran omsluter delar av din kropp vilket kan uppfattas som obehagligt om du har anlag för klaustrofobi. Kameran är högljud och du kan därför få bära hörselskydd. Magnetröntgen genomförs på två gånger vid besök 24.
- **Uppehåll i din medicinering för Parkinsons sjukdom:** Vid PET undersökningen besök 25 (vecka 47) och vid besök 18 (vecka 24), 22 (vecka 37) och 26 (sista besöket, vecka 49) görs undersökningar (rörelsefunktion och L-dopa test) när du inte har tagit din normala medicindos på minst 10 timmar beroende på vilken typ av medicin du tar. Att vara utan din normala medicin (så kallat "OFF") kan förvärra dina symtom av Parkinsons sjukdom. Så snart undersökningarna har gjorts kommer du att få ta din vanliga medicindos, men det kan ta lite tid innan du känner dig stabil igen.

Potentiell risk för kvinnor i fertil ålder:

- **Kvinnliga deltagare:** Hälsoriskerna för barn och mamma vid behandling av studieläkemedlet under graviditet är inte kända. Gravida kvinnor eller kvinnor som vill bli gravida kan därför inte delta i denna studie. Kvinnor i fertil ålder måste därför använda ett mycket effektivt

Patientnummer: _____

Initialer: _____

preventivmedel för att förhindra graviditet under och även 30 dagar efter denna studies avslutande. Din studieläkare kommer att diskutera detta med dig. Om du blir gravid under eller efter behandling med studieläkemedlet måste du diskutera riskerna och vilka åtgärder som behöver vidtas, med din studieläkare.

- **Manliga deltagare:** Om du är man och har en partner som kan bli gravid ska du använda kondom och inte donera spermier förrän tidigast 3 månader efter PET undersökning. Du behöver informera din studieläkare om din partner blir gravid under studiens gång. Om du har en kvinnlig partner, som kan bli gravid, behöver hon vara villig att använda ett mycket effektivt preventivmedel till och med 3 månader efter din sista PET undersökning. Din studieläkare kommer att diskutera detta med dig.