

Informazione per Pazienti adulti

Titolo dello studio:

Studio multicentrico prospettico, controllato verso placebo in doppio cieco randomizzato (di fase III) per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza di anticorpi policlonali aviari Anti – Pseudomonas (IgY) nella prevenzione delle infezioni ricorrenti da Pseudomonas aeruginosa nei pazienti con fibrosi cistica.

Timbro dell'ospedale o dell'ambulatorio medico:

Sperimentatore: _____

Nome del paziente (nome e cognome): _____

Data di nascita: __/__/____

Gentile paziente

Vorremmo chiederle di partecipare a uno studio clinico. Uno studio clinico è svolto per accrescere le conoscenze in merito a un nuovo farmaco o a una nuova terapia. Uno studio clinico è dunque parte della ricerca clinica. Nelle pagine successive le descriviamo lo scopo e lo sviluppo di questo studio, per informarla in merito alle modalità di esecuzione dello studio stesso e per spiegarle l'importanza dello studio.

Le chiediamo di leggere attentamente queste informazioni e poi di decidere se vuole partecipare. Se decide di parteciparvi, riceverà il modulo per il consenso informato. Dopo aver rivisto tale documento con il medico presso cui è in cura per la fibrosi cistica (indicato con il termine "sperimentatore" nel seguito di questo testo informativo) per favore lo firmi.

Può decidere di non partecipare a questo studio. Anche se decidesse ora di partecipare allo studio, lei potrà porre termine alla sua partecipazione in qualsiasi momento in corso di studio, senza che dover fornire alcuna motivazione o incorrere in qualche penalizzazione. Comunque lei decida, la sua decisione non avrà un impatto sui suoi futuri trattamenti medici. Se decidesse di porre termine alla sua partecipazione in corso di studio, per favore informi prontamente lo sperimentatore responsabile. Le sarà chiesto di presentarsi a qualche visita di monitoraggio post-trattamento. Tali visite sono importanti per impedire

che i risultati dello studio siano compromessi. Il suo sperimentatore è a disposizione per rispondere a ogni eventuale domanda da parte sua. Grazie per l'interesse!

Questo testo é stato redatto per spiegare gli obiettivi e le modalità di esecuzione dello studio. Uno sperimentatore rivedrà queste informazioni con lei. Non esiti a discutere ogni punto che non le sia chiaro. Le sarà lasciato tempo per decidere in merito alla sua partecipazione.

Introduzione

Lo studio clinico in oggetto sarà svolto in accordo con le normative dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la Dichiarazione di Helsinki and in accordo con la legge nazionale e le linee guida specifiche. In Germania lo studio è stato valutato positivamente dagli organismi competenti (Paul Ehrlich Institute –PEI). In Italia questo studio ha avuto il parere positivo del Comitato Etico del centro coordinatore (Verona) e degli altri Comitati Etici di ciascun centro clinico coinvolto.

Scopo dello studio

I pazienti con fibrosi cistica sono a rischio di infezioni, a carico delle vie respiratorie superiori e del polmone, causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* (citato di seguito come *Pseudomonas*). Questo batterio può portare a un aggravamento della situazione clinica in pazienti con fibrosi cistica. Lo *Pseudomonas* può spesso essere già rivelabile nel tratto respiratorio prima dell'età prescolare. Quest'infezione precoce in passato veniva trattata con antibiotici in compresse e con una terapia antibiotica aggiuntiva per via inalatoria.

In molti casi lo *Pseudomonas* può essere debellato per un certo periodo. Tuttavia la probabilità di una reinfezione del tratto respiratorio da *Pseudomonas* è elevata. Col passare del tempo, è possibile che questo batterio diventi resistente ai vari antibiotici e si localizzi permanentemente nei polmoni e nel tratto respiratorio. In questi casi si parla d'infezione cronica da *Pseudomonas*. I batteri non possono più essere debellati completamente dal tratto respiratorio, solo il loro numero può essere ridotto. Per questo è importante preservare i polmoni e le vie respiratorie dallo *Pseudomonas* quanto più a lungo possibile.

Il farmaco in studio, Immunoglobulina Y (IgY) è un anticorpo verso lo *Pseudomonas* prodotto dalle uova. Gli anticorpi sono proteine che vengono prodotte in risposta ad alcune sostanze e fanno parte del sistema immunitario. La somministrazione dell'anticorpo IgY formerebbe una barriera contro i batteri *Pseudomonas*. Lo scopo di questo studio è perciò quello di valutare se IgY può ritardare la reinfezione da parte di questi batteri. Studi preliminari svolti su un piccolo numero di pazienti hanno evidenziato un certo potenziale in tal senso. In questo studio, dunque, l'efficacia di IgY sarà valutata su un numero più grande di pazienti con fibrosi cistica.

Informazione sul disegno dello studio

Questo studio é finanziato dal programma Europeo EU FP7 (promulgato il 19 Novembre 2009).

Lo Promotore é Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn. In accordo con quanto previsto dalle guidelines di Buona Pratica Clinica, il Promotore di uno studio clinico é una persona, una Società, un'istituzione o organizzazione che é responsabile per l'attivazione, la conduzione e/o il finanziamento di uno studio clinico.

Il farmaco in studio é preparato da Unitech Biopharma (Svezia) in accordo con gli standard in vigore relativi alla preparazione di un farmaco sperimentale.

Parteciperanno a questo studio 180 pazienti che saranno reclutati da vari centri di Fibrosi Cistica nei diversi Paesi Europei.

Ciascun paziente parteciperà allo studio fino a quando lo *Pseudomonas* non venga ritrovato nello sputo, nell'espettorato o nell'aspirato endolaringeo. La durata massima é di due anni per ciascun paziente. Se possibile, i pazienti arruolati non dovranno presentarsi ad alcuna ulteriore visita in ambulatorio per questo studio, ma piuttosto le valutazioni richieste dallo studio saranno eseguite durante le visite trimestrali già previste abitualmente.

Randomizzazione

In una fase successiva dello studio, lei sarà assegnato (randomizzato) ad un braccio dello studio (farmaco attivo o placebo). Un gruppo di partecipanti allo studio riceverà una soluzione con IgY (principio attivo) mentre l'altro riceverà una soluzione simile, ma senza IgY (placebo). In questo testo d'informazione per il paziente il termine "farmaco in studio" indica sia l'IgY che il placebo.

I partecipanti allo studio saranno distribuiti a caso in uno dei due gruppi di trattamento previsti. Occorre fare questo per poter confrontare oggettivamente i due gruppi e poter trarre delle conclusioni sull'efficacia di IgY. Né lei né il suo medico può influenzare o conoscere in quale gruppo di trattamento sarà inclusa (studio in doppio cieco). Potrà saperlo solo alla fine dello studio. Se in corso di studio ci fosse un motivo urgente, lo sperimentatore ha una busta in cui è riportato a quale gruppo lei è stato assegnato. Questa busta può essere aperta solo in caso di emergenza e consultando il Promotore, cioè Mukoviszidose Institut gGmbH.

Quali sono i possibili effetti attesi in corso di studio?

Nulla presumibilmente cambierà per i partecipanti che riceveranno il placebo. Nel gruppo dei pazienti trattati con IgY, ci si attende che i fenomeni di reinfezione da *Pseudomonas* siano ritardati.

Se infezioni da *Pseudomonas* verranno evidenziate in corso di studio nello sputo, nell'espettorato o nell'aspirato endolaringeo, i relativi pazienti indipendentemente dal gruppo sperimentale di appartenenza saranno trattati farmacologicamente con metodi approvati (antibiotici), come il medico deciderà. La reinfezione comporta la sua uscita dallo studio.

L'anticorpo/farmaco

Preparazione:

IgY é, come già detto, un anticorpo specificamente attivo contro lo *Pseudomonas*. E' ottenuto da tuorlo di uovo di gallina. Per ottenere questi anticorpi, le chioce sono infettate con il batterio attenuato (immunizzazione attiva). Ne consegue che le chioce sviluppano anticorpi verso il batterio patogeno, anticorpi che sono presenti anche nel tuorlo d'uovo. Tali anticorpi sono purificati dal tuorlo d'uovo usando un metodo speciale di lavaggio. Questo metodo utilizza solo acqua. La soluzione ottenuta è quella utilizzata come farmaco per i gargarismi. In generale, tutte le uova che noi mangiamo contengono anticorpi, ma, a seguito dell'immunizzazione attiva, le chioce producono anticorpi IgY attivi verso lo *Pseudomonas*.

Uso:

Deve utilizzare il farmaco per fare gargarismi tutte le sere, dopo aver lavato i denti. Dopo il gargarismo, non mangi o beva sino al mattino successivo. Faccia gargarismi con la soluzione per almeno due minuti, poi deglutisca la soluzione. Può suddividere il contenuto di un flacone in un certo numero di porzioni e fare gargarismi con ciascuna di esse.

IgY é conservato in congelatore. Ogni giorno (al mattino), occorre scongelare un flacone per utilizzarlo alla sera.

Eccezionalmente, è possibile scongelare e ricongelare un flacone chiuso fino a due volte. La soluzione può essere lasciata a temperatura ambiente per due giorni. Una volta aperto, ciascun flacone deve essere utilizzato entro due ore. Segua le istruzioni riportate sul foglietto inserito nella confezione quando usa la soluzione!

Se ha difficoltà a fare i gargarismi o a deglutire la soluzione, contatti il suo medico o l'infermiera responsabile di studio.

Interazioni:

In corso di studio é permessa l'assunzione di tutti i farmaci che lei prende abitualmente o che le dovessero servire. Non può prendere, invece, alcun antibiotico attivo verso lo *Pseudomonas* o verso batteri simili (Gram negativi) prima che l'infezione sia confermata dai dati dell'analisi dello sputo, dell'espettorato o dell'aspirato endolaringeo. Informi il medico in merito a tutti i farmaci che sta prendendo e in merito ad ogni eventuale cambio di terapia (si veda il paragrafo 'Documentazione').

Effetti collaterali:

Il rischio di effetti indesiderati è basso. Se è allergico all'uovo di gallina, tuttavia, non può partecipare allo studio. In ogni caso è essenziale che informi il medico in merito ad ogni reazione sospetta o sintomo inusuale che eventualmente riportasse in corso di studio.

Gravidanza:

Secondo quanto attualmente noto, il principio attivo di questo farmaco in studio non è assorbito. Per questo, in gravidanza, il rischio per la madre e il bambino è considerato basso. Tuttavia, poiché non sono disponibili studi specifici, non devono partecipare allo studio donne incinte. Tutte le pazienti di età superiore ai 10 anni e sessualmente sviluppate devono sottoporsi ad un test di gravidanza, utilizzando un campione d'urina. Lo

sperimentatore deciderà se la paziente deve effettuare tale test. Il test è svolto in laboratori esterni alla sede clinica. Nel corso di studio, la gravidanza va evitata e lo sperimentatore responsabile va subito informato non appena la paziente se ne accorga. Lo sperimentatore sarà lieto di informarla in merito a possibili metodi contraccettivi.

Documentazione:

Per poter confermare che ha preso il farmaco, è necessario che riporti tutti i flaconi di farmaco utilizzati, parzialmente utilizzati o non utilizzati in occasione della visita presso l'ambulatorio dei pazienti con fibrosi cistica. Non butti via nessuno dei flaconi a lei assegnato!

Riceverà un diario. Su questo diario riporti per favore:

- i gargarismi e deglutizione del farmaco giornaliero(IgY/placebo)
- ogni eventuale cambiamento nella terapia, in particolare se prende un antibiotico
- visite all'ambulatorio di fibrosi cistica o degenze in ospedale, in aggiunta agli appuntamenti standard programmati
- ogni eventuale inattesa reazione
- ogni eventuale reazione sospetta.

In caso di dubbio, reazioni o sintomi sospetti devono essere riferiti alla persona de contatto presso il centro clinico o allo sperimentatore stesso.

Fasi dello studio

Se decide di partecipare a questo studio, sarà prevista per lei una visita ambulatoriale di inclusione. Lo sperimentatore dovrà confermare che lei soddisfa i criteri d'inclusione ed esclusione previsti. Le sarà prelevato un campione di sangue e un campione di sputo, espettorato o inspirato endofaringeo. Un laboratorio centralizzato eseguirà l'analisi di questi campioni per confermare che i suoi polmoni e le sue vie respiratorie non siano al momento infette da *Pseudomonas*. Lei passerà alla fase di trattamento prevista per questo studio solo se nessun batterio *Pseudomonas* sarà riscontrato e se dal campione di sangue non emergerà il sospetto di un'infezione in corso. Dopo l'inclusione, gli appuntamenti successivi che sono necessari per lo studio coincideranno il più possibile con quelli previsti normalmente quale paziente ambulatoriale. Essi hanno una frequenza trimestrale, come le visite ambulatoriali di routine. Nel corso di ciascun controllo periodico, sarà fatto un esame fisico e una valutazione della funzionalità respiratoria.

Campione di sputo o di essudato/inspirato endolaringeo

Tutti i controlli ambulatoriali includeranno il prelievo di un campione di sputo o d'essudato/inspirato endolaringeo nel caso in cui non fosse possibile il campionamento dello sputo. Questi campioni saranno inviati al laboratorio del suo ambulatorio di fibrosi cistica per la ricerca dello *Pseudomonas*. Inoltre, nel corso dello studio almeno tre campioni verranno inviati al laboratorio centrale di Copenhagen. Il primo campione è prelevato al momento dell'inclusione nello studio, il secondo dopo un anno e il terzo alla fine dello studio. Nel caso in cui le sue condizioni di salute peggiorassero nel corso dello studio o nel caso in cui il farmaco non venga assunto secondo quanto previsto, le sarà fissato un ulteriore controllo ambulatoriale nel corso del quale verrà prelevato un altro campione da inviare a Copenhagen. Quando il laboratorio locale evidenziasse *Pseudomonas* in corso di

studio, verrà inviata al laboratorio centrale la cultura batterica stessa. Il laboratorio di Copenaghen eseguirà la ricerca dello *Pseudomonas* nei campioni ricevuti.

Prelievi di sangue

Lo studio prevede almeno tre prelievi di sangue. Il primo campione è prelevato al momento dell'inclusione nello studio, il secondo dopo un anno e il terzo al termine della sua regolare partecipazione allo studio dopo due anni.

Un quarto prelievo è richiesto solo se si sospetta un'infezione da *Pseudomonas* a fine studio. Il secondo e il terzo prelievo saranno effettuati in occasione del vostro abituale prelievo annuale. Per lo studio, sono richiesti prelievi di 2 ml di sangue. I campioni verranno inviati al laboratorio centrale di Copenaghen, dove verranno valutati gli anticorpi serici contro lo *Pseudomonas*. Metà del campione di siero inviato pari a 1 ml sarà conservato a Copenaghen sino a fine studio, poi verrà inviato al laboratorio dell'Università di Uppsala quando tutti i partecipanti allo studio avranno completato lo studio. In questo laboratorio, tutti i campioni verranno analizzati, utilizzando un metodo particolarmente sensibile per il dosaggio della cosiddetta proteina C-reattiva (CPR) e degli anticorpi contro il farmaco in studio IgY. CRP ha un ruolo importante nel sistema immunitario dell'uomo. In particolare, riconosce i batteri e attiva i meccanismi di difesa organici insieme ad altre proteine. Per questo, CRP è un marker importante dell'infiammazione.

Si possono ricondurre i campioni ai singoli partecipanti e che ne è dei campioni rimanenti?

I campioni di sangue e di secreti sono inviati in forma pseudo anonima, utilizzando un codice paziente. Solo lo sperimentatore conosce questo codice e per questo il laboratorio non può in alcun modo risalire a lei.

I campioni rimasti dopo l'analisi di laboratorio sono distrutti, quando i test descritti sopra sono stati conclusi. Nel caso decida di lasciare lo studio prima del suo completamento, i campioni esistenti saranno analizzati come previsto e le rimanenze verranno distrutte.

Saranno eseguiti ulteriori test solo nel caso si sia verificato un grave deterioramento del suo stato di salute. Il tempo previsto per ciascuna visita è di 45 minuti con il medico o l'assistente di studio e di altri 45 minuti per l'esecuzione dei test di funzionalità respiratoria. La fase di trattamento prevista dallo studio dura non più di due anni per ciascun paziente.

Una volta al mese sarà contattato telefonicamente dall'assistente di studio o dal suo medico dell'ambulatorio di fibrosi cistica in merito all'utilizzo del farmaco. Se ne emergesse qualche indicazione di una possibile reinfezione da *Pseudomonas*, l'assistente fisserà per lei una visita in ambulatorio per prelevare un ulteriore campione di sputo o di espettorato o di inspirato endolaringeo.

Se è in cura da altri medici, in particolare il suo medico di famiglia o il pneumologo, questi dovranno essere da lei informati in merito alla sua partecipazione a questo studio. Analogamente, lo sperimentatore dovrà essere da lei informato in merito ad ogni altro eventuale terapia concomitante in corso di studio. Nel modulo del consenso informato e in quello relativo alla protezione dei dati sensibili, potrà concedere o negare il consenso allo sperimentatore a informare il suo medico generico o il suo pneumologo.

A cosa deve prestare attenzione in corso di studio?

In corso di studio, i partecipanti non devono dormire nella stessa stanza con altri pazienti affetti da fibrosi cistica (esclusi i fratelli) per evitare il rischio d'infezione.

Per lo stesso motivo i pazienti che desiderano viaggiare durante lo studio devono parlarne anticipatamente con il medico.

Quali vantaggi le offrirà la partecipazione allo studio?

Se sarà assegnato al gruppo di trattamento con il farmaco attivo e farà gargarismi con l'anticorpo IgY, riceverà un farmaco che dovrebbe ritardare la reinfezione dal batterio *Pseudomonas aeruginosa*. Il vantaggio per lei è che sarà meno frequentemente ammalato e avrà bisogno di meno antibiotici.

Il gruppo che riceverà placebo non avrà benefici personali. D'altra parte, essi renderanno possibile la valutazione dell'efficacia dell'IgY e della sua necessità terapeutica. A efficacia dimostrata, il farmaco sarà reso disponibile sul mercato velocemente. In questo modo, ci attendiamo di poter intervenire meglio sui pazienti affetti da fibrosi cistica nel prossimo futuro.

Quali saranno i costi per lei dovuti alla partecipazione allo studio?

Non ci sarà nessun costo per i partecipanti allo studio. Ogni esame aggiuntivo nel corso della visita ambulatoriale di routine e il farmaco saranno gratuiti.

Il farmaco deve essere conservato in congelatore. All'inizio dello studio, riceverà sette cartoni con 15 flaconi ciascuno, contenenti 70 ml di soluzione con l'anticorpo IgY o il relativo placebo. Ogni tre mesi dopo questa prima fornitura, riceverà ancora sei cartoni con il corrispondente numero di flaconi. Troverà le istruzioni dettagliate per assumere il farmaco nel foglietto illustrativo che è inserito in ciascuna confezione.

Nel caso non avesse un congelatore o non ci fosse sufficiente spazio nel suo congelatore, le verrà fornito un congelatore.

Partecipazione volontaria, diritto di rifiutare il trattamento and di ritiro del consenso informato.

La partecipazione a questo studio clinico è volontaria. Il suo consenso può essere ritirato in qualsiasi momento e senza bisogno di giustificazioni. In caso di ritiro, non ci saranno conseguenze sulle prestazioni mediche per lei in futuro.

L'uso dei suoi dati anonimizzati raccolti prima del suo eventuale ritiro non può essere negato, per garantire una corretta valutazione dei dati dello studio. Saranno da verificare quali sono i dati necessari a questo scopo. L'anonimizzazione dei dati significa che essi non sono associati a nomi o iniziali ma a numeri e/o a codici, possibilmente con l'aggiunta del suo anno di nascita. Solo lo sperimentatore ha accesso a questo codice.

Le altre informazioni relative alla sua malattia raccolte in fase di studio saranno distrutte dopo il suo ritiro.

La sua partecipazione potrà anche terminare per decisione del medico, dello Promotore dello studio (Promotore/ coordinamento di studio o comitato protocollo) o delle autorità competenti (per es. Paul Ehrlich Institute). Lo studio potrà essere cancellato completamente per ragioni di sicurezza, per esempio. Alcuni pazienti potrebbero dover terminare lo studio per non aver seguito le istruzioni del medico o per la loro salvaguardia. Ciò può essere fatto anche senza il consenso del partecipante.

Contatto con lo Sperimentatore

Se ha domande nel corso dello studio, contatti le seguenti persone in qualunque momento (inserire il/i nominativo/i)

_____ n° tel. _____ / _____

Per emergenze, usi questo n° tel: _____ / _____

Per eventuali domande, può contattare lo Sperimentatore principale:

(da compilare)

Assicurazione

In accordo con la normativa in vigore, tutti i partecipanti a uno studio clinico che preveda la somministrazione di un farmaco devono essere assicurati. Lo scopo della copertura è definita nella polizza che riceverà. Nel caso in cui sospetti che la sua partecipazione allo studio abbia avuto un impatto negativo sul suo stato di salute o abbia causato un peggioramento della sua malattia, contatti immediatamente e direttamente la compagnia assicurativa:

Nome e indirizzo dell'assicurazione

Great Lakes Reinsurance (UK) PLC
Plantation Place
30 Ferrchurch Street
London EC3M 3AJ

La rappresentanza generale per l'Italia è:
Muenchener Rueckversicherung-Gesellschaft
SFR 1,5 – Dott V. Kraus
Corso Venezia 48
20121 Milano

Polizza no.: DE 100-04-11

Lei deve collaborare per chiarire la causa e l'entità del danno e deve seguire ogni misura necessaria per prevenire o minimizzare il danno.

In corso di studio, prima di ogni trattamento farmacologico deve consultare lo sperimentatore, tranne in caso di emergenza. In tal caso, deve informare lo sperimentatore immediatamente dopo il trattamento d'urgenza.

Le sarà fornita una copia della polizza assicurativa in vigore, incluse le informazioni in merito ai termini e alle clausole previste. Faccia particolare attenzione alla sezione "ESCLUSIONI", alla sezione "OGGETTO DELL'ASSICURAZIONE" e alla sezione "OBBLIGHI DEL CONTRAENTE E DEGLI ASSICURATI".

L'assicurazione non copre alcun eventuale incidente che sopravvenga nel corso dello spostamento da e verso il centro clinico.

Sarà informato in merito a nuovi dati in corso di studio?

Sarà messo al corrente di ogni nuova informazione che sarà disponibile in merito a questo studio e che possa essere cruciale in relazione alla sua volontà di partecipare allo studio. Potrà riconsiderare la sua decisione di continuare lo studio sulla scorta di queste informazioni.

Confidenzialità, protezione dei dati e trasferimento dei dati

Chiediamo il suo consenso affinché i dati relativi al suo trattamento siano riportati e valutati scientificamente. I dati clinici saranno conservati nel centro sperimentale per 10 anni e sono confidenziali. Né il suo nome né le informazioni personali saranno utilizzati per pubblicazioni scientifiche, in modo che nessuna correlazione sia possibile con lei o con la sua malattia.

Tutte le persone che si prendono cura di lei in questo studio sono tenuti alla confidenzialità e al rispetto della legge Italiana sulla protezione dei dati sensibili e alla privacy.

I risultati degli esami clinici effettuati come parte dello studio sono conservati nelle schede cliniche (CRF) appositamente allestite per questo studio. Essi saranno utilizzati in forma pseudo anonima per pubblicazioni scientifiche.

La normativa Italiana relativa all'esecuzione degli studi clinici include ulteriori informazioni in merito alla richiesta di consenso per la raccolta e relativo utilizzo di dati clinici.

I dettagli, in particolare in merito alla possibilità di interrompere lo studio, sono riportati nell'informativa per la protezione dei dati riportata alla fine di questo testo informativo per il paziente.

Nota

Come richiesto dalla normative in vigore, questo studio clinico è stato valutato ed approvato dal Comitato Etico di competenza.

A chi mi devo rivolgere se ho altre domande?

Consulto presso il centro sperimentale

Può sempre avere un ulteriore colloquio con lo sperimentatore citato a pag.1 o con un altro sperimentatore.

