



# En dubbelblind, tvåarmad interventionsstudie för att undersöka effekten av oralt administrerat nirmatrelvir/ritonavir jämfört med placebo/ritonavir hos öppenvårdspatienter med post-COVID symptom

## Studiens arbetsnamn: KI-PROLIFIC-2023

### 2023-00603-01

Grundansökan

Med biologiskt material, Klinisk läkemedelsprövning, Grundansökan

Avvakta avgift - inkommen ansökan

**Judith Catherine Bruchfeld**

## 1.2 Ansvarig huvudman för forskningen (forskningshuvudman)

Region Stockholm (232100-0016)

## 1.3 Behörig företrädare för forskningshuvudman

Olafur Baldursson

### 1.3.1 Behörig företrädare - titel som innebär ett verksamhetsansvar

Verksamhetschef

## 1.4 Har projektet fler forskningshuvudmän?

Nej

## 1.5 Hemvist för forskningen

Lung Allergimottagningen, Solna, Gävlegatan 55, Karolinska Universitetssjukhuset, 17176 Stockholm

## 1.6 Huvudansvarig forskare för projektet (kontaktperson)

Judith Bruchfeld (Nationell Koordinator)

### 1.6.1 Institution/hemvist som huvudansvarig forskare är verksam vid

Nya Karolinska Sjukhuset

## 1.7 Är den huvudansvariga forskaren disputerad?

Ja

## 1.8 Andra medverkande:

**Maria Charlotta Björk**



**Petter Brodin**

**Johanna Andlin**

Användaren tillagd: *michael.runold@ki.se* 2023-01-23 10:34:25

[bild: Användaren har inte godkänt sin medverkan än]

Användaren tillagd: *marcus.stahlberg@ki.se* 2023-01-23 10:37:08

[bild: Användaren har inte godkänt sin medverkan än]

**Malin Nygren-Bonnier**

## Frågor för avgiftskategori

### 1.9 Hur många forskningshuvudmän kommer att ingå i forskningsprojektet?

En

### 1.10 Avser forskningen klinisk läkemedelsprövning?

Ja

#### 1.10.1 [Om Ja 1.10] Ange EudraCT-nummer

2022-003855-32

### 1.11 Ska endast befintliga personuppgifter behandlas i projektet?

Nej

### 2.1 Avser ansökan forskning som inbegriper äggdonation?

Nej

### 2.2 Avser ansökan forskning med läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer?

Nej

### 2.3 Avser ansökan forskning med xenogen cellterapi?

Nej

### 2.4 Kommer joniserande strålning ingå i forskningsprojektet?

Nej

### 2.5 Kommer biologiskt material från människor att nyinsamlas för projektet?

Ja



## 2.6 Planerar projektet att använda biologiskt material från människor från en eller flera befintliga provsamlings?

Nej

## 2.7 Avser forskningen klinisk prövning eller en prestandastudie av medicinteknisk produkt/medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik?

Nej

## 2.8 Gör en egen bedömning och ange på vilka punkter nedan som forskningen omfattas av 3-4 §§ etikprövningslagen. Observera att myndigheten kan komma att göra en annan bedömning.

- ✓ 3 § 1 Forskningen kommer att samla in känsliga personuppgifter.
- ✓ 4 § 1 Forskningen innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson.
- ✓ 4 § 3 Forskningen avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas tillbaka till denna människa.

### 2.8.1 [Om 3 § 1] Gör en egen bedömning och ange vilken typ av känsliga personuppgifter som kommer att behandlas i projektet. Observera att myndigheten kan komma att göra en annan bedömning.

- ✓ etniskt ursprung\*
- ✓ hälsa

## 2.9 Önskas ett rådgivande yttrande?

Ja

## 2.10 Söker projektet förtur med motivering att projektet har tydlig potential att ge nytta i närtid för behandling och förebyggande av COVID-19?

Ja

### 2.10.1 [Om ja 2.10] Ange motivering till förtur avseende nytta för behandling och förebyggande av COVID-19

Två år efter Covid-19 pandemins utbrott finns det fortfarande stora kunskapsgap inom Post-akuta Covid syndromet (PACS).

Idag finns ingen behandling för den drabbade patientgruppen utan man behandlar symtom och har en individuell rehabiliteringsplan. Det finns ett behov att få in mer information om sjukdomen samt hitta behandlingar som hjälper.

Patienter som drabbats av PACS upplever varierande symtom/besvär relaterade till fysiska och kognitiva funktioner som ej går över. Studien kommer att se om de drabbade upplever en effekt



av kombinationen Paxlovid (som idag används åt akut covid-19 sjuka patienter under 5 dagar). I den här studien så behandlas de som drabbats av PACS under 15 dagar.

### 3.1 Skriv en populärvetenskaplig sammanfattning av forskningsprojektet.

Patienter som drabbats av långtids-covid (PACS) upplever varierande fysiska och kognitiva besvär som påverkar vardagen och ger en försämrad livskvalitet.

I studien inkluderas patienter som inte har varit inlagda för covid-19 infektion, ej blivit behandlade med Paxlovid tidigare. Patienten definieras som långtidssjuk enligt WHO's definition.

Idag finns ingen kurativ behandling utan enbart symtomlindrande med individuell rehabilitering. Det är inte kartlagt vad denna sjukdom kommer att medföra långsiktigt vad gäller organ dysfunktion, flera studier indikerar på utveckling av diabetes och nedsatt njurfunktion.

I denna studie, som är en fas II, är syftet att jämföra nirmatrelvir/ritonavir (300/100 mg) med ritonavir/placebo (100mg) hos 500 forskningspersoner som är långtidsdrabbade av Covid-19 och utvärdera effekten. Två av tre deltagare kommer att få kombinationen som tas morgon och kväll under 15 dagar.

Paxlovid används idag åt akut covid-19 sjuka under 5 dagar.

Primära variabeln är att utvärdera förändring i skattningsskala EQ-5D-5L från baseline (innan studieläkemedelsstart) och sen efter avslutad behandling, Dag 16, med en förbättring av 10 enheter. Livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-5L beskriver hälsan i 5 dimensioner (rörlighet, personlig vård, vanliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet) och innefattar 5 allvarlighetsgrader. Skalan är vanlig i kliniska studier.

Det finns ytterligare sekundära variabler som man undersöker, tex effekten av studiebehandlingen på livskvaliteten och hypoteser om behandlingen som är positiva för patienten, såsom minskad trötthet, förbättrad greppstyrka, minskad hjärtfrekvens, förbättrat blodflöde, minskad andnöd och många fler. Olika enkäter och mätmetoder görs innan studiebehandling samt efter avslutad behandling och under uppföljning. Forskningspersonen är med i 90 dagar och det är 5 besök till sjukhuset under deltagandet.

### 3.2 Vad är det vetenskapliga syftet med projektet?

Studiens primära mål är att undersöka effekten av nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) i jämförelse med ritonavir/placebo hos patienter med post-covid-19 syndrom (PACS).

### 3.3 Vilka är de vetenskapliga frågeställningarna?

Primära målet är effekten av nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) i jämförelse med ritonavir/placebo under 15 dagars behandling.

Man mäter en förändring i EQ-5D-5L skalan med en förbättring av 10 steg efter avslutad behandling (Dag 16).

Sekundära mål är att beskriva förändringen i EQ-5D-5L och kliniska förändringar, jämfört med basvärde (patientens självskattade livskvalitet innan behandling jämfört med efter behandling).



Andra sekundära mål är att utvärdera de hypoteser man har om studiebehandlingen efter avslutad behandling:

- förbättring av ortostatiskt test
- förbättrad blodcirkulation
- förbättring av hjärtfrekvens
- sänkning av envis feber
- förbättring av fysisk kapacitet
- förbättrad handgreppsstyrka
- förbättrad fysisk aktivitet
- minskning av ansträngningsbesvär
- minskning av trötthet
- minskning av kognitiva dysfunktioner
- minskning av andnöd/andningsbesvär
- minskning av besvär med lungfunktionen och problem med andningsmönster
- minskning av olika inflammatoriska biomarkörer
- förbättring av dysfunktioner i det autonoma (ofrivilliga) nervsystemet, såsom t ex kroppstemperatur, hjärtfrekvens, matsmältning.

Man mäter förändringar med olika skattningsskalor och undersökningar (som personalen är vana med) vid baseline (innan behandling) samt efter avslutad behandling Dag 16, samt uppföljningsbesök Dag 45 och Dag 90.

#### 4.1 Redogör för metod inkl. proceduren, tekniken eller behandlingen.

Studien kommer att pågå i Sverige på en klinik, Lung- och Allergikliniken på Karolinska Sjukhuset i Solna.

500 forskningspersoner planeras att inkluderas i projektet.

Efter samtycke till studiedeltagande så sker först en:

- Screeningprocess som är upp till en vecka innan baseline :

Detta för att säkerställa lämpligheten till studiedeltagande. Man börjar med genomgång av forskningspersonsinformation och vid accept, signeras av deltagaren och läkaren. Man säkerställer att forskningspersonen uppfyller inklusionskriterier och inga exklusionskriterier. Genom olika blodprover kontrollera att det inte finns några abnormala värden (även HIV kontrolleras). Sjukdomshistoriken går igenom, en läkarundersökning, olika vitalparametrar tas såsom blodtryck och puls, vikt och längd, en enkät om måendet fylls i. och lämnar blodprover. Covidtest tas genom svabbning i näsan för att kontrollera att det inte finns en pågående covid-19 infektion. Information om övriga mediciner och andra behandlingar samlas in.

Är patienten en kvinna i fertil ålder så kommer ett graviditetstest att tas.

- Baselinebesöket (Dag 1) :

Fortsatt studielämplighet kontrolleras. Läkareundersökning, vitalparametrar, blodtryck och puls, vikt och längd, spirometri (lungfunktionen), EKG mätning på hjärtat, inklusive ett långtids EKG (som mäter hjärtat hemma), fler blodprover och covid snabbtest.

Under detta besök fylls även olika skattningsskalor i.



Olika funktionstester på fysisk funktion, aktivitet och styrka görs i form av ett så kallat ortostatiskt test (förändring av blodtrycket i olika kroppslägen (liggande/stående), förändringar i blodkärl genom att ha en klämma på fingret, samt ett gångtest under 6 minuter. En del moment kan kännas obehagliga och tröttsamma, men man anpassar efter forskningspersonen förmåga, personalen som utför dessa är tränade i dessa procedurer.

Om forskningspersonen visar sig vara lämplig för studien så sker randomisering till antingen kombinationen nirmatrelvir/ritonavir eller ritonavir/placebo enligt 2:1 på ett blindat sätt (av tre deltagare får två deltagare kombinationen).

Forskningspersonen får med sig ett patientkort med information om studiedeltagandet.

- Studieläkemedelsbehandling påbörjas nästa dag och pågår under 15 dagar, morgon och kväll. Deltagaren fyller i en dagbok hemma för detta.

- Dag 16 (första dagen efter avslutad behandling) sker besök till sjukhuset.

Man gör en läkarundersökning, tar olika vitalparametrar och en spirometrimätning (lungfunktionen). Blodprover tas och deltagaren fyller i olika enkäter om måendet.

Forskningspersonen ska även ha med sig sina burkar/blisterförpackningar och dagböckerna för att man kontrollerar följsamheten.

- Nästa besök kommer att bli Dag 45 och Dag 90:

Under dessa besök görs en läkarundersökning, vitalparametrar samlas in, man frågar om övriga behandlingar/mediciner och eventuella biverkningar. Olika enkäter fylls i (blir det för tröttsamt så kan man dela upp dessa) . Ett gångtest görs, spirometrimätning och EKG undersökning på hjärtat. Blodprover tas också.

Dag 45 görs även en mätning på blodkärl och ett ortostatiskt prov.

Via enkäter samlas personlig information in.

Syftet med dessa är att samla in olika information om kognitiva funktioner, sjukdomsutveckling samt fysisk och psykisk hälsa och hur dessa ändras från tiden innan behandling jämfört med efter.

Studiedeltagandet innebär ett deltagande under 90 dagar, och det är 5 besök till sjukhuset.

Besöksschema och vad som ingår i de olika besöken finns beskrivet i studieprotokollet under avsnitt 5.2 (Procedures).

Under hela studiens gång så kontrolleras biverkningar och oönskade händelser och rapporteras.

## 4.2 Redogör för på vilket sätt metoden skiljer sig från klinisk rutin eller den ordinarie behandlingen.

Den planerade behandling består av ett godkänt antiviralt läkemedel som ges i klinisk praxis. Det som skiljer sig är behandlingstidens längd där den i klinisk praxis för akut Covid-19 består av 5 dagars behandling medan den i studieform består av 15 dagar.

Idag finns ingen botande behandling för långtidcovidsjuka utan enbart symtomlindrande med en individuell rehabiliteringsplan.



### 4.3 Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andras) av den använda proceduren, tekniken eller behandlingen.

Studieläkemedlet har använts i klinisk praxis till ett stort antal patienter globalt och erfarenhet, finns också i Sverige för patienter med akut Covid-19 i slutenvård/sjukhusansluten öppenvård och sedan nyligen även i övrig öppenvård, då läkemedlet nu omfattas av allmän förskrivningsrätt.

De procedurer och tekniker som kommer användas för effektutvärdering är välkända metoder som används i klinisk rutin, både av den lokala prövargruppen och globalt.

Prövargruppen som står bakom studieupplägget består av olika experter som träffar dessa patienter i sitt arbete på sjukhuset, och som tillsammans tagit fram protokoll och studieupplägg med förhoppning om att kunna hitta bättre framtida behandlingsformer för den drabbade patientgruppen.

I studien vill man se om en längre behandling (15 dagar) kan vara till fördel för långtidsdrabbade, som det inte finns någon botande behandling för.

### 5.1 Förväntat startdatum för projektet:

April 2023

### 5.2 Förväntat slutdatum för projektet:

Varje forskningsperson är med under 90 dagar, sista deltagaren förväntas vara rekryterad dec 2023. Studien beräknas avslutad kvartal 4, 2024

### 5.3 Tidsplan för de olika delar som ingår i projektet:

Först genomgår forskningspersonen en screening för att kontrollera om hen är lämplig för studien.

Nästa besök är baseline som är inom 7 dagar med fortsatta undersökningar för lämplighet. Om resultaten visar att forskningspersonen kan inkluderas i studien så påbörjar patienten sin tilldelade behandling nästa dag hemma.

Varken studiedeltagaren eller kliniken vet vilken behandling som tilldelats till vem. Studiemedicin tas under 15 dagar morgon och kväll. Dagen efter avslutad behandling ska patienten besöka sjukhuset för uppföljning, även Dag 45 och Dag 90 är uppföljningsbesök. Dag 90 är det sista studiebesöket.

Totalt blir det 5 st klinikbesök under 90 dagar.

Skulle forskningsperson vilja avbryta tidigare så önskar man att deltagaren kommer in för ett avslutande besök.

(I studieprotokollet finns ett schema på studiedesignen, se figur 1, under stycke 5.1 Overall Study design)

### 6.1 Redogör för datainsamling och datas karaktär.



Data kommer att samlas in i ett elektronisk databearbetningssystem, elektronisk CRF, var all data som samlas centralt för bearbetning. Ingen data kommer att identifiera den enskilda forskningspersonen, deltagarna identifieras med ett studienummer. Användarna till systemet har olika behörigheter beroende på roll, tex är det enbart kliniken som kan mata in och ändra på patientdata.

## 6.2 Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationen/ undersökningsmaterialets storlek.

Den statistiska styrkan baseras på att få in data av en 10 stegs förbättring på skattningsskalan EQ-5D-5L från baseline värde jämfört med Dag 16. Detta baseras enligt följande: 2:1, kontrollerad fördelning, med signifikansnivå  $\alpha=0.05$  och 90 % styrka (power).

Baserat på detta, behöver antal studiedeltagare vara minst 254 st. Man har som mål att inkludera upp till 500 st vilket är mer än tillräckligt för primär endpoint.

Nollhypotesen ( $H_0$ ) är att det inte finns någon skillnad mellan behandlingsarmarna i skattningsskalan EQ-5D-5L.

Den alternativa hypotesen ( $H_1$ ) är att det finns en skillnad mellan behandlingsarmarna.

## 6.3 Hur kommer undersökningsprocedurerna att dokumenteras?

Källdata kommer att dokumenteras på olika sätt, genom journalföring samt hjälplistor för det som är studiespecifikt.

Inga video- eller bandinspelningar kommer att användas.

## 6.4 Hur kommer insamlad data att hanteras och förvaras?

Enbart kliniken och studiepersonalen som jobbar med studien kommer att ha tillgång till kodlistorna som identifierar forskningspersonerna. Listorna förvaras i låst utrymme med begränsad tillgång. I alla system och hos alla leverantörer (som t ex lab) så identifieras deltagaren endast med ett studienummer.

## 7.1 Vilka risker kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Deltagarna kan känna obehag av vissa studieprocedurer som tex nålstick och blodprovstagning, nässvabbning vid covidtestning.

EKG elektroderna som fästs med lappar kan irritera huden när dessa rivs av. Dessa obehag är av övergående karaktär.

Forskningspersonerna utför även olika tester såsom :

- gångtest under 6 minuter ska man gå så långt som möjligt
- ortostatisk test (mäter hur blodtrycket förändras i liggande/stående kroppsläge) ,
- förändringar i blodkärl mäts med en klämman på fingret under 20 minuter.

Dessa tester utförs av personal som är vana och vid behov så anpassar man eller avbryter.





Forskningspersonen kommer även att fylla i olika enkäter under sina besök, detta kan kännas tröttsamt men då kan man dela upp och fylla i hemma.

Studieläkemedlet kan även orsaka biverkningar, dessa rapporteras och följs upp. Behandlingen används redan och det finns redan god kännedom.

## 7.2 Vilken nytta kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Eftersom det idag inte finns någon kurativ behandling så kan detta hjälpa patienter som lider av långtidscovid.

## 7.3 Gör en värdering av förhållandet mellan riskerna och nyttan av projektet.

Det är inte säkert att forskningspersonen kommer att uppleva några fördelar med att delta i studien men man samlar in mera information om sjukdomen som kan ge bättre information och nya behandlingar i framtiden.

Nyttan överväger risken med tanke på att det idag inte finns någon kurativ behandling för de drabbade patienterna och det finns ett behov att utveckla nya läkemedelsbehandlingar.

## 7.4 Beskriv hur projektet har utformats för att minimera riskerna för forskningspersonerna.

Eftersom det idag inte finns någon botande behandling så är detta en möjlighet att drabbade patienter att delta.

Studieläkemedel tas under begränsad tid 15 dagar och deltagande pågår i 90 dagar. Själva studietiden är begränsad och eftersom det idag inte finns någon botande behandling så kan detta vara en möjlighet för forskningspersonen att se om detta kan vara till fördel.

2 av 3 deltagare kommer att ingå i behandlingsarmen.

Paxlovid, som är den kombination som undersöks är godkänd och finns idag på marknaden.

## 7.5 Identifiera och precisera om eventuella etiska problem (nackdelar/fördelar) kan uppstå i ett vidare perspektiv genom forskningsprojektet.

Informationen som samlas in kan hjälpa till att hitta bättre behandlingar, med tanke på att det inte finns några botande behandlingar idag.

## 8.1 Hur görs urvalet av forskningspersoner?

Personer som uppfyller inklusionskriterier men inga exklusionskriterier kan komma att screenas för studiedeltagande.

Många finns i databasregistret på KI/KS och är lämpliga för inkludering kommer att följas upp för möjligt deltagande.

Man planerar även att annonsera.



## 8.2 Hur många forskningspersoner kommer att inkluderas i forskningsprojektet?

500 forskningspersoner.

## 8.3 Vilka urvalskriterier kommer att användas för inklusion?

1. Skriftligt samtycke till deltagande i studien.
2.  $\geq 18$  år vid tidpunkten för screening.
3. Post-akut Covid-19 syndrom (PACS) enligt WHO's definition.
4. EQ-5D-5I VAS  $< 50$
5. Alla kvinnor av fertil ålder måste acceptera användning av effektiva preventivmedel under studiens gång, fram till 28 dagar efter sista dos av studieläkemedel.

## 8.4 Vilka urvalskriterier kommer att användas för exklusion?

1. Andra icke relaterade sjukdomar med PACS liknande symtom.
2. Njurfunktion eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
3. Ej kapabel att följa studieupplägget.
4. Tidigare behandlad med Paxlovid.
5. Gravid eller ammande
6. Drog-drog interaktion med pågående behandling, inklusive samtidig behandling av läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 upp till 28 dagar innan första studiedosering.
7. Deltagare som planerar för vaccination (inklusive påfyllnad) fram till Dag 45.
8. Aktiv covid-19 infektion, verifierat med SARS Covid-2 antigen test.
9. Följande självrapporterade sjukdomar:
  - Diabetes (typ 1 och 2)
  - Kronisk njursjukdom
  - Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar (t ex cerebral palsy, Down's syndrom) eller andra medicinskt komplexa tillstånd (t ex genetiska).
  - Aktiv cancer annan än lokaliserad hudcancer, inklusive medicinskt behandlad, även palliativ vård.
  - Immunsuppressiva sjukdomar (t ex benmärgs- eller organtransplantation eller medfödda immunbrister) eller förlängd användning av immunförsvagande läkemedel:
    - kortikosteroider motsvarande prednison  $\geq 20$  mg dagligen åtminstone 14 dagar, 30 dagar innan studiedeltagande.
    - biologisk behandling (influximab, ustekinumab m flera), immunomodulerande (t ex methotrexat, 6MP, azatioprin) eller kemoterapi för cancer, upp till 90 dagar innan studiestart.
    - HIV infektion med CD4+ cellvärde  $< 200$ /mm<sup>3</sup>
10. Tidigare sjukhusinläggning för behandling av akut COVID-19.
11. Ett behov av sjukhusinläggning eller förväntad sjukhusinläggning 48 timmar efter randomisering, enligt studieläkarens bedömning.
12. Tidigare eller nuvarande behandling:
  - Pågående eller förväntad behandling av läkemedel som är beroende av CYP3A4 för utsöndring, och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer kan associeras som allvarliga och/eller livshotande under behandling och under 4 dagar efter den sista dosen studiemedicin.



- Har fått eller förväntas få monoklonal antikroppsbehandling, antiviral behandling (t ex molnupiravir) eller konvalescent covid-19 plasma.

Tidigare/nuvarande studieerfarenhet:

13. Ovilja att avstå från att delta i andra kliniska studier (både studiebehandling och medical device) även under uppföljningsfas.

14. Tidigare administrering med annat forskningspreparat eller vaccin 30 dagar innan (eller enligt lokal praxis) eller 5 halveringstider före första planerad behandlingsdos i denna studie (vilket som sker sist).

15. Känt tidigare deltagande i denna studie eller annan studie som innefattar nirmatrelvir.

Diagnostiska test:

16. Kända avvikande labresultat i någon av följande värden (tagna upp till 6 månader innan screening)

- AST eller ALT värden  $\geq 2.5 \times \text{ULN}$

- Total bilirubin  $\geq 2 \times \text{ULN}$  ( $\geq 3 \times \text{ULN}$  för Gilbert's syndrom)

## 8.5 Ange relationen mellan forskare och forskningspersonerna.

Många patienter finns i registret redan eftersom de följs upp på klinikerna var långtids covidsjuka patienter följs upp.

Läkare och/eller studieteam kan vara bekanta sen tidigare.

Specialistsjukvård och spetskompetens inom området för långtids covidsjukdom är begränsad. Studieteamet är mycket medvetna om att deltagandet är frivilligt och att det är valfritt för forskningspersonen att avsluta deltagandet i förtid om så önskas.

## 8.6 Vilket försäkringsskydd finns för de forskningspersoner som deltar i forskningsprojektet?

Deltagande i studien täcks av samma försäkringar, läkemedelsförsäkringen och patientförsäkringen (LÖF), som vid all sjukdomsbehandling i allmän vård i Sverige.

## 8.7 Redogör för den beredskap som finns för att hantera oväntade bifynd eller händelser under forskningsprocessen som kan äventyra forskningspersonernas säkerhet.

Studieläkemedlet finns redan på marknaden och har prövats av många patienter som har varit akut covidsjuka (som en 5 dagars behandling), många biverkningarna är kända. Men skulle något oförutsägbart hända så har kliniken den rätta kunskapen för att hantera patientgruppen.

## 8.8 Kommer ekonomisk ersättning eller andra förmåner betalas ut till forskningspersonerna?

Ja

### 8.8.1 [Om Ja 8.8] Vilken ekonomisk ersättning kommer betalas ut och när?



Kostnader som uppkommer i samband med resa till kliniken för studiebesök kommer att ersättas.

## 9.1 Kommer forskningspersonerna att informeras om forskningsprojektet och tillfrågas om de vill vara med eller inte?

Ja

### 9.1.1 [Om Ja 9.1] Hur, när (i vilket skede) och av vem informeras och tillfrågas forskningspersonerna?

Information om studien kommer att ske innan några studierelaterade undersökningar kommer att ske.

Den tilltänkta forskningspersonen får läsa forskningspersonsinformation i lugn och ro och ges möjlighet att ställa frågor och fundera på deltagandet.

Det är prövaren som informerar och svarar på frågor. Om forskningspersonen bestämmer sig för att delta signeras och dateras samtycket av bägge.

Tillvägagångssättet ska dokumenteras i patientjournalen.

Deltagaren får med sig en kopia.

## 9.2 Kommer barn under 18 år att ingå i forskningsprojektet?

Nej

## 9.3 Kommer forskningspersoner, vars mening på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande inte kan inhämtas, att ingå i forskningsprojektet?

Nej

## 10.1 Kommer projektet att begära ut uppgifter från ett befintligt register?

Nej

## 11.1 Finns det relevanta resultat från djurförsök?

Ej aktuellt

### 11.1.1 [Om Ja 11.1] Redogör för resultaten av djurförsöken

Produkten har marknadstillstånd i Sverige.

## 12.1 Hur garanteras tillgång till data för forskningshuvudmannen och medverkande forskare?

Kopia på studiedata som samlas in kommer att förvaras hos ansvarig studieläkare på sjukhuset.

## 12.2 Vem eller vilka ansvarar för databearbetning och skriftlig redovisning av resultaten?



Olika experter kommer att sammanställa data och analysera.

### 12.3 Hur och när planeras resultaten att offentliggöras?

Resultat från analyser i studien planeras att publiceras i vetenskapliga artiklar och/eller presentera data på vetenskapliga konferenser.

Detta sker när data har analyserats och sammanställts, och detta sammanställningsarbete påbörjas när databasen stängs vilket planeras ske juli 2024.

### 12.4 På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs?

Forskningspersonerna kommer enbart att identifieras med ett specifikt deltagarnummer. Ingen data kommer att presenteras på individnivå så att det skulle gå att identifiera någon deltagare.

### 13.1 Redovisa eventuella ekonomiska överenskommelser med bidragsgivare eller andra finansiärer (namn och belopp).

Studien finansieras av läkemedelsbolaget Pfizer. Ersättningen kommer omfatta de kliniska undersökningarna, studieteamets projekttid, samt Pfizer förser studien med studieläkemedel och placebo. Avtal under arbete.

Karolinska Institutet är studiens sponsor.

### 13.2 Redovisa forskningshuvudmannens, huvudansvarig forskares och medverkande forskares egna ekonomiska intressen.

Finns inga ekonomiska intressen.

### 14.1 Kommer biologiskt material från människor att nyinsamlas för projektet?

Ja

#### 14.1.1 [Om ja 14.1] Vilken eller vilka typer av biologiskt material ska samlas in?

✓ Blod

#### 14.1.2 [Om ja 14.1] Kommer det biologiska materialets ursprung gå att härleda till en enskild person, det vill säga går det att spåra eller koppla samman det biologiska materialet med den individ som materialet kommer ifrån?

Ja



### **14.1.2.1 [Om ja 14.1.2] Ange hur det biologiska materialet kommer att kodas.**

Forskningspersonerna får ett specifikt studienummer som används på all studiedokumentation inklusive på allt biologiskt material. Inga personuppgifter kommer att skickas till externa parter.

### **14.1.3 [Om ja 14.1] Hur mycket biologiskt material är planerat att samlas in?**

Totala mängden blod som tas är maximalt 200 ml per forskningsperson. 34 ml för säkerhetsprover, som tas vid fem tillfällen. 4 ml behövs för genetikundersökningar (tas vid två tillfällen) och 10 ml för framtida explorativa analyser, som kan vara olika biomarkörer eller farmakokinetik, detta tas vid två tillfällen.

### **14.1.4 [Om ja 14.1] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt för projektet?**

10 år efter studieavslut.

### **14.1.5 [Om ja 14.1] Kommer det biologiska materialet analyseras och förstöras inom sex månader efter provtagningstillfället, det vill säga är undantagsregeln tillämplig?**

Nej

### **14.1.6 [Om ja 14.1] Ange en motivering till valet av tid som projektet kommer ha tillgång till det biologiska materialet.**

Proverna behövs för att kunna forska och få svar till de sekundära frågeställningarna i protokollet, samt forska mer inom sjukdomen.

### **14.1.7 [Om ja 14.1] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt efter att projektet är avslutat?**

Kvartal 2, 2034

### **14.1.8 [Om ja 14.1] Ange en motivering till valet av tid som projektet kommer ha tillgång till det biologiska materialet efter att projektet avslutats.**

Proverna behövs för att kunna forska och få svar till de sekundära frågeställningarna i protokollet, samt forska mer inom sjukdomen.

### **14.1.9 [Om ja 14.1] Ange namnet på den biobank som ska ansvara för provsamlingen.**

914

### **14.1.10 [Om ja 14.1] Ange huvudman för biobanken**



Region Stockholm

### 14.1.11 [Om ja 14.1] Vilka analyser kommer att utföras på det biologiska materialet?

Säkerhetsprover: (8.5 i protokollet)

Hematologi: hemoglobin, hematokrit , RBC (röda blodkroppar) värde , Blodplättar , WBC (vita blodkroppar) värde, Totala neutrofiler, Eosinofiler , Monocyter, Basofiler , Lymfocyter.

Biokemi: BUN eller urea , Creatinine eller Cystatin-C för eGFR beräkning genom CKD-Epi eller CKD-EpiCysC ,Glukos , Calcium , Sodium, Potassium , Chloride , Total CO2 (bikarbonat), AST/ALT , Total bilirubin , Albumin , Total protein, LDH, hsCRP, ESR

Övriga : Ferritin , Prokalcitonin, Haptoglobin , Tyroid funktion (TSH , T4) , Koagulation (PT/aPTT , Fibrinogen , D-dimer) , HIV test, samt graviditetstest ( $\beta$ hCG) om aktuellt (kan även vara urinsticka).

Explorativa undersökningar (8.4 i protokollet) :

Plasma protein biomarkörer:

Genom att använda Olink Explore panel av plasma cytokiner and undersöka halterna före och efter behandling. Även nukleosom halter undersöks (Histone H3)

Genetik:

DNA extraheras och genotypning görs med Illumina OmniExpress testning. Data används för HLA typning av olika genvarianter.

Andra biomarkörer:

mRNA sekvensering med PaxGene prover, olika kombinationer av samma individer och olika behandlings grupper för att jämföra genförändringar i behandlingsarmarna. Även analys av cellförändringar.

Singel cell sekvensering av VDJ + mRNA från T-celler genom BD Rhapsody plattform, för att undersöka funktionell status och klonselektion hos T-celler.

Pharmakokinetik tas Dag 16 som kommer att analyseras på laboratorium i Storbritannien (York Bioanalytical Solutions). Alla andra analyser planeras att göras på laboratorier på Karolinska Universitetssjukhuset /Karolinska Institutet.

### 14.1.12 [Om ja 14.1] Var kommer analyserna att utföras?

- ✓ Inom Sverige
- ✓ Utanför Sverige, ange land/länder

#### Ange land/länder

Storbritannien

### 14.1.13 [Om ja 14.1] Hur kommer det biologiska material att hanteras när analyserna är genomförda?

Materialet kommer att förstöras.



## 14.2 Planerar projektet att använda biologiskt material från människor från en eller flera befintliga provsamlings?

Nej

### Forskningsplan

Den sammanfattande beskrivningen av forskningsprojektet ska förstås av fackmän. Den kan lämpligen utformas enligt följande:

Vetenskaplig frågeställning: En redogörelse för det övergripande syftet med det föreslagna forskningsprojektet samt specifika mål (primära och sekundära frågeställningar).

Områdesöversikt: Ge ett sammandrag av egna och andras forskning och tidigare resultat inom forskningsområdet. Översikten ska tydliggöra det aktuella projektets relevans. Nyckelreferenser ska anges.

Projektbeskrivning: Gör en sammanfattning av projektets/motsvarande uppläggning. Urval av forskningspersoner, procedurer, metoder med mera ska tydligt redovisas. Det ska framgå hur metoder, urval och procedurer kan ge svar på de specifika frågeställningarna. Om flera delprojekt avses anges sekvens för genomförande och på vilket sätt ett efterföljande delprojekts uppläggning kan bero av resultaten av ett föregående.

Betydelse: Ge en kortfattad redogörelse för projektets betydelse för forskningsområdet.

Preliminära resultat: Kan i förekommande fall anges.

SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA.

Kort\_synopsis\_av\_Prolific\_1.docx.pdf  
36.81KB

### Annonsmaterial

Etikprövningsmyndigheten behöver alltid ta del av allt annonsmaterial som ska användas vid rekryteringen.

SKA VARA PÅ SVENSKA.

PROLIFIC\_Annonstext\_final.pdf  
66.67KB

### Information till forskningspersoner och samtyckesformulär

Etikprövningsmyndigheten behöver alltid ta del av all information som kommer att ges till forskningspersonen i samband med tillfrågan om deltagande. Både den information som ska ges muntligt och den som ska ges skriftligt. Om vårdnadshavare ska samtycka till deltagande ska även den information som ges till vårdnadshavarna bifogas. Om anhörig ska ges möjlighet att motsätta sig deltagande ska även den information som ges till anhörig bifogas.

Etikprövningsmyndigheten rekommenderar att vår stödmall för forskningspersonsinformation används, den hittar du på [www.etikprovning.se](http://www.etikprovning.se)

SKA VARA PÅ SVENSKA.

COVID\_Forskningspersonsinformation\_26JAN2023\_Final\_1.docx.pdf





133.47KB

## Enkäter, frågeformulär, mm

Materialet ska vara utformat/skrivet på svenska.  
SKA VARA PÅ SVENSKA.

CAT\_test\_och\_manual\_2016.pdf  
134.13KB

COMPASS\_31.pdf  
54.73KB

DSQ-PEM\_svensk\_30.8.22.docx.pdf  
54.35KB

EQ\_5D-5L.pdf  
51.17KB

FSS.pdf  
85.1KB

MAPS\_POTS\_frageformular.pdf  
154.47KB

mmrc-skalan.pdf  
6.9KB

MFS1.pdf  
324.74KB

MoCA\_instruktioner\_version7.pdf  
557.97KB

MOCA\_version\_1\_testmaterial1.pdf  
401.04KB

Nijmegen\_Questionnairepasvenska.doc.pdf  
52.3KB

PEM-Symtom1.pdf  
57.96KB

## Protokoll klinisk läkemedelsprövning

Bifogas om forskningen avser klinisk läkemedelsprövning.  
SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA MED SVENSK SAMMANFATTNING.

Clinical\_Study\_Protol-KI-PROLIFIC\_Jan26th\_2023\_signed.pdf



1.09MB

Appendix\_A\_FACT\_SHEET\_FOR\_HEALTHCARE\_PROVIDERS.pdf

1.31MB

Appendix\_B\_PROLIFIC-KI\_Jan19.pdf

1.53MB

Appendix\_\_C\_Patientdagbok\_Final\_v1\_\_26Jan2023.pdf

37.6KB

## Prövarhandbok, etc

Prövarhandbok, alternativt bipacksedel, produktresumé eller IB (investigators brochure)

Ska bifogas om forskningen avser klinisk läkemedelsprövning.

SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA.

INVESTIGATOR\_BROCHURE\_PF-07321332\_August\_2022\_OOC\_S2\_IB\_Version\_6.0\_1.pdf

27.14MB

## CV för ansvarig forskare

Bifoga CV för ansvarig forskare.

I undantagsfall kan icke disputerad forskare godtas om annan medverkande disputerad forskare uttalat att forskningen sker under aktivt överinseende av denne. Uttalandet intygas vid signering av disputerad forskare. CV för den disputerade ska även bifogas.

SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA.

CV\_Judith\_Bruchfeld\_PROLIFIC\_230122.docx.pdf

28.1KB

Publications\_Judith\_Bruchfeld\_2017-2022\_PROLIFIC\_final.docx.pdf

105.16KB

## Övriga bilagor

BILAGOR SOM SKA BEAKTAS VID PRÖVNINGEN SKA VARA PÅ SVENSKA.

Patientkort\_PROLIFIC\_Final.pdf

77.99KB

Appendix\_\_C\_Patientdagbok\_Final\_v1\_\_26Jan2023.pdf

37.6KB

## Kompletterande bilageförteckning

Compass 31 skattningsskalan som bifogats med denna ansökan är engelsk version, men den svenskspråkiga kommer att användas i studien. Alla skattningsskalor är listade på den svenska protokollsammanfattningen, samt finns som bilagor till protokollet (appendix B).



I och med att ansökan undertecknas intygar du som är ansvarig forskare samt du som är behörig företrädare följande;

- Att den information som lämnas i ansökan om etikprövning och samtliga medföljande bilagor är riktig och fullständig.
- Att verksamhetsansvariga i samtliga medverkande verksamheter är informerade om forskningsprojektets innehåll och utförande och att de har samtyckt till att delta i studien.
- Att du säkerställt att det i samtliga medverkande verksamheter finns resurser som garanterar forskningspersonernas säkerhet och integritet vid genomförandet av den forskning som beskrivs i ansökan.
- Att ansvarig forskare ges rätt att företräda huvudmannen i alla framtida kontakter med Etikprövningsmyndigheten som rör detta forskningsprojekt samt ansöka om ändringar i forskningsprojektet.
- Att du tagit del av Etikprövningsmyndighetens information om hantering av personuppgifter på myndighetens webbplats.

## Behörig företrädare för forskningshuvudmannen

Användaren tillagd: [olafur.baldursson@regionstockholm.se](mailto:olafur.baldursson@regionstockholm.se) 2023-01-23 11:22:19

[bild: Användaren har inte godkänt sin medverkan än]

## Är behörig företrädare ordinarie eller tillförordnad?

Ordinarie företrädare

## Signatur huvudansvarig forskare

Signatur-huvudansvarig-forskare.pdf  
37.42KB