

**INFORMATION TIL DELTAGERE
I VIDENSKABELIGT FORSØG**

Vaccine til forebyggelse af Human Papilloma Virus (HPV)

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg med vaccinen Gardasil® (vaccine til forebyggelse mod 4 typer af HPV-virus) og den næste generation af vaccinen, en ny og bredere HPV vaccine (V503) til forebyggelse af 9 typer af HPV-virus. Vaccinerne er udviklet af lægemiddelfirmaet Merck Sharp & Dohme (MSD), som også har taget initiativ til dette forsøg.

På de næste sider står beskrevet, hvad forsøget, Future9, går ud på, og hvordan du skal deltage, hvis du vælger at være med. Du vil modtage både skriftlig og mundtlig information om forsøget. Du behøver ikke at beslutte dig med det samme. Det er vigtigt, at du tager dig god tid til at læse papirerne grundigt igennem. Hvis du er i tvivl, har brug for betænkningstid eller har spørgsmål, vil du blive tilbudt at tale med lægen eller sygeplejersken igen. Du må gerne medbringe en såkaldt bisidder (familiemedlem eller nær ven/veninde) til samtalen.

Det er helt frivilligt, om du vil være med i forsøget. Selv hvis du har besluttet at deltage, kan du på et hvilket som helst tidspunkt vælge at træde ud af forsøget, uden at du behøver at sige hvorfor. Dette gælder også, selv om du har underskrevet erklæringen om informeret samtykke og fuldmagten sidst i denne information. Hvis du ikke vil deltage eller træder ud af forsøget, før det er slut, vil det ikke have indvirkning på din fremtidige behandling.

Der kan være årsager til, at du ikke kan deltage i forsøget. Lægen vil diskutere dette med dig. Forsøget kan desuden stoppes, eller du kan blive bedt om at udgå af forsøget, hvis lægen, lægemiddelfirmaet og/eller myndighederne mener det er nødvendigt. Hvis dette skulle ske, vil du få at vide hvorfor.

HVAD ER HPV?

HPV er en meget udbredt seksuelt overført virus. De fleste kvinder og mænd vil få en HPV infektion på et eller andet tidspunkt i livet. HPV overføres ved slimhindekontakt, typisk ved samleje.

HPV kan hos kvinder give kønsvorter, celleforandringer på livmoderhalsen og i værste fald livmoderhalskræft. HPV kan også forårsage kræft i kønsorganerne (skeden, skamlæberne, og endetarmsåbningen), men disse kræftformer er mindre hyppige.

HPV kan hos mænd give kønsvorter og i sjældne tilfælde kræft i penis eller endetarmsåbningen.

I de fleste tilfælde forsvinder HPV infektionen af sig selv. Af ukendte årsager bliver infektionen nogle gange kronisk, og det er denne kroniske infektion, der kan starte de forandringer, der kan udvikle sig til kræft. Der er ingen effektiv behandling mod selve HPV infektionen.

Man kan være smittet med mere end én HPV type ad gangen. HPV typerne 6 og 11 forårsager 90 % af alle tilfælde af kønsvorter, mens infektion med HPV type 16 og 18 kan føre til udvikling af svære celleforandringer på livmoderhalsen, livmoderhalskræft, samt andre mere sjældne kræftformer. Tilsammen forårsager HPV typerne 16 og 18 ca. 70 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft.

Kvinder mellem 23 og 59 år bliver i Danmark tilbudt at deltage i forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft hvert tredje år. Alligevel udvikler flere end 5000 kvinder hvert år svære celleforandringer på livmoderhalsen – heraf er 1000 kvinder mellem 15 og 29 år. Alene i Danmark får 400 kvinder konstateret livmoderhalskræft hvert år.

På verdensplan er livmoderhalskræft den næst hyppigste kræftform hos kvinder, med 470.000 nye tilfælde om året og 230.000 dødsfald.

BAGGRUND

Udvikling af nye lægemidler finder vedvarende sted for at finde bedre behandlingsmuligheder.

To af disse nye lægemidler er vaccinen Gardasil til forebyggelse af HPV infektion med HPV typerne 6, 11, 16 og 18, og en videreudvikling (anden generation) af Gardasil, den nye, HPV vaccine, som vi regner med kan forebygge HPV infektion med 9 HPV typer. Dette vil bevirke, at vaccinen kan forebygge op mod 90 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft.

Vaccinerne er fremstillet på basis af "virus-lignende partikler" for de henholdsvis fire og ni HPV typer. "Virus-lignende partikler" er små partikler, der indeholder den ydre skal fra de nævnte virus-typer. Partiklerne kan ikke give en HPV infektion men stimulerer kroppens eget immunforsvar, så man ikke smittes.

Den mest effektive forebyggelse af HPV smitte kræver, at vaccinationen ideelt set sker før den seksuelle debut, det vil sige, før man risikerer at være smittet med HPV.

Hidtil har ca. 27.000 personer i alderen 9 - 45 år indgået i forskellige forsøg med Gardasil. Vi ved, de har tålt vaccinen godt, og vi ved nu, at Gardasil virker. Gardasil er derfor godkendt i Danmark.

Indtil nu har ca. 1500 personer været involveret i forsøg med den nye, bredere HPV vaccine. Vaccinen har været tålt godt.

Det forventes, at den nye HPV vaccine vil have ligeså god effekt på HPV infektioner med de 9 HPV typer, som Gardasil har på HPV typerne 6, 11, 16 og 18, og med de samme bivirkninger.

FORMÅLET MED FORSØGET

Formålet med forsøget er at teste, hvor effektiv den nye HPV vaccine er sammenlignet med Gardasil.

FORDELE OG ULEMPER VED AT DELTAGE

Ved at blive vaccineret med Gardasil, vil du være beskyttet mod de fire HPV typer (6, 11, 16 og 18), som Gardasil virker imod og dermed også de celleforandringer på livmoderen, forårsaget af HPV typerne 16 og 18, som kan føre til livmoderhalskræft. Du vil endvidere være beskyttet mod kønsvorter forårsaget af HPV 6 og 11. Vi forventer, at vaccinen virker i mange år. På nuværende tidspunkt ved vi, at den i hvert fald virker i 7 år.

Vores håb er, at den nye HPV vaccine vil virke lige så godt på de 9 HPV typer, som Gardasil virker på de fire HPV typer, der er inkluderet i Gardasil vaccinen. Derfor forventer vi, at du også vil få en forøget effekt af den nye HPV vaccine i forhold til Gardasil. Det er imidlertid også muligt, at den nye HPV vaccine ikke er mere effektiv til at mindske risikoen for celleforandringer på livmoderhalsen end Gardasil.

Du vil sandsynligvis blive fulgt tættere af en læge, end hvis du ikke deltager.

Hvis du deltager, hjælper du med at undersøge den nye vaccine. Du er på den måde med til at afgøre, om den kan være til nytte for dig og andre kvinder i fremtiden.

BESKRIVELSE AF FORSØGET

Forsøget vil foregå over 42 måneder. I forsøget sammenlignes den nye, bredere HPV vaccine med Gardasil.

Halvdelen af deltagerne bliver vaccineret med den godkendte vaccine Gardasil, mens de resterende nye deltagere bliver vaccineret med den nye, bredere HPV vaccine. Deltagere, som allerede er vaccinerede, fortsætter uændret i forsøget.

Fordelingen mellem behandlingsgrupperne foregår tilfældigt, således at hverken du eller lægen ved, hvilken type vaccine du modtager.

Du skal møde til 11 besøg.

Besøgene varer i gennemsnit 1 til 1½ time.

- Ved det første besøg skal du underskrive samtykket og fuldmagten, som findes bagest i denne deltagerinformation.
- Før hver vaccination vil du få målt temperatur i munden, vægt, blodtryk, puls og vejrtrækningsfrekvens.
- I løbet af de første 6 måneder vil du blive vaccineret 3 gange (ved forsøgets start, efter 2 måneder og efter 6 måneder). Efter hver vaccination skal du blive på afdelingen 30 minutter til observation for, om der skulle komme nogle umiddelbare uønskede reaktioner på grund af vaccinen. Dette er almindelig procedure ved vaccination.
- Du vil få udleveret et mundtermometer og en vaccinationsdagbog, som skal udfyldes efter hvert vaccinationsbesøg. Dagbogen skal udfyldes med din temperatur målt i munden 4 timer efter vaccinationen og efterfølgende hver dag de næste 4 dage. Desuden skal du i dagbogen rapportere om enhver anden slags medicin, du har taget og en hvilken som helst reaktion, uønsket hændelse eller sygdom fra vaccinationsdagen og de efterfølgende 14 dage (ALT skal med).
- Ved alle besøg, bortset fra 2, 3 og 6 måneder efter start, vil du få foretaget en gynækologisk undersøgelse. Ved de gynækologiske undersøgelser vil du også blive undersøgt for

kønsvorter. Du vil få taget en celleprøve fra livmoderhalsen til undersøgelse for celleforandringer og for forekomst af HPV-infektion. Prøverne tages med en lille børste og gør ikke ondt. Samme prøve vil også blive undersøgt for klamydia og gonoré. Du vil få svar på celleprøven fra livmoderhalsen, og på klamydia- og gonorétesten. Du må ikke have haft seksuel kontakt to døgn før celleprøven tages.

- Hvis der findes celleforandringer i prøven fra livmoderhalsen, vil du blive indkaldt til en ny gynækologisk undersøgelse, hvor du får lavet en kolposkopi (en kikkertundersøgelse), hvor man kigger på livmoderhalsen gennem et lille mikroskop. Hvis det skønnes nødvendigt vil du her få taget en lille vævsprøve som undersøges nærmere for celleforandringer. I tilfælde hvor celleforandringerne er alvorlige vil det være nødvendigt at få udført et keglesnit, som er et indgreb hvor de unormale celler fra livmoderhalsen fjernes.
- Hvis der under den gynækologiske undersøgelse bliver konstateret kønsvorter, vil der blive taget en vævsprøve af disse. Vævsprøven vil også blive sendt til analyse. Hvis du under din deltagelse i forsøget, af den ene eller anden grund, skal have taget en celle- eller vævsprøve, vil vi gerne opfordre dig til at få taget denne prøve på det center, hvor du går til kontrol i ovenstående forsøg.
Grunden til at vi gerne vil have, at alle celle- og vævsprøver tages af dit forsøgscenter, er, at vi så ved afslutningen af forsøget kan få et samlet billede af de celleforandringer, der måtte være opstået i forsøgsperioden. Skulle det alligevel ske, at du får foretaget en celle eller vævsprøve udenfor studieregi, vil lægen forsøge at få resultatet af denne og ligeledes få sendt prøven til test i USA. (Se ligeledes afsnittet vedr. registerstudier)
- Ved det første besøg vil du få taget en blodprøve, der vil blive undersøgt for antistoffer mod HPV. Dette vil blive gjort i alt 7 gange under forsøget. Du vil ikke få svar på HPV-prøverne, da disse på nuværende tidspunkt kun bruges i videnskabelig sammenhæng. Vi gør alle blodprøver anonyme, før vi sender dem til et laboratorium i USA. Når man har analyseret blodprøverne, bliver de destrueret (smidt ud).

Der vil ikke blive lavet genetiske eller DNA analyser på blodprøverne.

- Hvis du vælger at træde ud af forsøget før tid, vil du blive bedt om at møde til et afsluttende besøg.
- Ved besøgene vil du blive spurgt om tidligere sygdomme og sygdomme siden sidste besøg.
- Nedenfor er et skema med en oversigt over besøgene og det du skal igennem ved hvert besøg.

| Type af undersøgelse | 1. dag | 2 mdr. | 3 mdr. | 6 mdr. | 7 mdr. | 12 mdr. | 18, 30 mdr. | 24, 36, 42 mdr. |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|---------|-------------|-----------------|
| Underskrift af samtykke og fuldmagt | X | | | | | | | |
| Sygehistorie/helbreds undersøgelse | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Temperatur, puls, blodtryk, vægt og vejrtrækningsfrekvens | X | X | | X | | | | |
| Gynækologisk undersøgelse og prøvetagning | X | | | | X | X | X | X |
| Blodprøve HPV antistof | X | | X | | X | X | | X |
| Urinprøve til graviditetstest | X | X | X | X | X | | | |
| Vaccination | X | X | | X | | | | |
| Vaccinationsdagbog | X | X | X | X | X | | | |

GRAVIDITET

Du må ikke blive gravid i de første 7 måneder af forsøget. Du skal enten være seksuelt afholdende, være steriliseret, anvende p-piller, spiral, depotinjektion af gestagen, implantat under huden, vaginalring, depotplaster, kondom eller pessar fra 2 uger før første besøg indtil efter måned 7 besøget.

Du vil inden hver vaccination få lavet en graviditetstest for sikkert at udelukke, at du er gravid, når du modtager vaccinen.

Hvis du skulle blive gravid i vaccinationsperioden, vil du skulle stoppe med vaccinationerne og først genoptage disse efter graviditetens ophør. I tilfælde af graviditet vil vi indsamle oplysninger om din graviditets forløb og udfaldet af denne.

UBEHAG OG RISICI

I forbindelse med forsøget skal du vaccineres tre gange og have taget blodprøver. Ved blodprøvetagning og vaccination, kan der komme blå mærker og ømhed. Selve vaccinationen kan gøre lidt ondt. En evt. kolposkopi (en kikkertundersøgelse), keglesnit (fjernelse af de unormale celler på livmoderhalsen) og biopsi (vævsprøve) kan hos nogle kvinder give anledning til lettere smerter og mindre blødning.

Gardasil

Nedenfor finder du de bivirkninger, der er set hos personer under behandling med Gardasil.

Ved lokal reaktion ved indstiksstedet er der set følgende almindelige bivirkninger: Rødme, smerter, hævelse, blodudtrædning under huden og kløe.

Derudover er feber en almindelig bivirkning.

Ikke almindelige bivirkninger er; kvalme, opkastning, svimmelhed, besvimelse, udslæt, åndedrætsbesvær, hovedpine, nældefeber, led- og muskelsmerter, træthed, ubehag og forstørrede lymfeknuder.

Ikke almindelige, alvorlige bivirkninger: Overfølsomhedsreaktioner og nervebetændelse (Guillain-Barré syndrom).

Ny HPV vaccine

På indeværende tidspunkt, efter at ca. 1500 personer har fået den nye, bredere HPV vaccine, er der ikke set nye alvorlige eller ikke alvorlige bivirkninger.

Det vides ikke, om Gardasil eller den nye HPV vaccine påvirker et ufødt barn eller et barn, der ammes.

Der kan være endnu ikke kendte bivirkninger ved Gardasil eller den nye HPV vaccine.

Du vil inden for rimelig tid blive underrettet om ny information, som kan påvirke din beslutning om at fortsætte i forsøget.

OPLYSNINGER OM DELTAGERNE

I forbindelse med forsøget vil der blive indsamlet oplysninger, som kan identificere dig: navn, adresse, tlf. nr. og CPR-nr. Din sygehistorie og anden medicinsk behandling vil også blive noteret for at sikre, at du er egnet til at indgå i forsøget.

I løbet af forsøget vil der blive indsamlet oplysninger om de undersøgelser, som er beskrevet ovenfor.

De oplysninger, der er indsamlet, vil blive behandlet fortroligt og i overensstemmelse med Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Personer med adgang til oplysninger om dit helbred, rent private forhold og andre fortrolige oplysninger har tavshedspligt.

De oplysninger, som forsøgslægen og personalet videregiver til MSD, vil være i en form, som ikke direkte identificerer dig. Oplysningerne kan i anonym form blive givet videre til firmaets afdelinger i andre lande til statistisk analyse. De kan også blive brugt af myndighederne i disse lande, når de skal vurdere medicinen og eventuelt godkende den.

Resultatet af forsøget bliver måske offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter. Dette vil ske på en måde, så man ikke kan genkende den enkelte deltager i forsøget.

NÅR FORSØGET SLUTTER

Når forsøget er slut, og data er analyseret, vil du få at vide hvilken vaccine, du har fået. Det er fortsat fortroligt, hvem du er, og at du har deltaget i forsøget. De data, der er indsamlet om dig i forsøget, bliver kun givet videre til MSD og evt. den danske Lægemiddelstyrelse eller tilsvarende myndigheder.

ØKONOMISKE FORHOLD

Hvis du i forbindelse med forsøgsbesøgene har udgifter til transport og evt. tabt arbejdsfortjeneste (skattepligtigt), bliver det dækket. Transport der dækkes gælder fra hjemmeadresse eller tilsvarende afstand. Husk at medbringe kvitteringer. Hvis du kører i egen bil, får du et beløb per kilometer, du har kørt (efter statens takster).

Betalingen for tabt arbejdsfortjeneste er skattepligtig, og du er selv forpligtiget til at oplyse skattevæsenet om denne indkomst.

MSD dækker alle udgifter i forsøget. Firmaet betaler max 14.300 kr. pr. forsøgsperson, der gennemfører hele forsøget og alle undersøgelser. Udbetaling sker kvartalsvis for faktisk udført arbejde. Beløbet dækker de udgifter forsøgsstedet/afdelingen har ved at være med i forsøget, så det offentlige sundhedsvæsen ikke skal betale for løn og diverse undersøgelser. Beløbet indgår i en forskningsfond, som er underlagt offentlig revision. Ingen af de deltagende læger har personlig økonomisk interesse i forsøget eller i MSD.

FORSIKRING OG ADGANG TIL AT KLAGE

Du har ret til at læse i protokollen for forsøget efter de regler, der står i Offentlighedsloven. Visse oplysninger er dog hemmelige af forretningsmæssige hensyn.

Du har under forsøget ret til at klage og eventuelt få erstatning efter Lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Du kan klage til Patientklagenævnet. Du skal være opmærksom på, at hvis du ikke overholder lægens anvisninger, kan det betyde, at du mister retten til erstatning.

Ønsker du yderligere information nu eller senere under forsøget, kan du henvende dig til:

Kontaktperson: Projektsygeplejerske Inge-Lise Roswall

Adresse: Reduce – Research Clinic of Nutrition
Universitetsparken 2, st. th.
4000 Roskilde

Tlf. nr.: 29 16 60 02

e-mail: iro@reduce.dk

INFORMERET SAMTYKKE TIL DELTAGELSE I VIDENSKABELIGT FORSØG MED NY MEDICIN

Vaccine til forebyggelse af Human Papilloma Virus (HPV)

Erklæring fra forsøgsdeltageren:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information om forsøget, og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg er indforstået med, at min praktiserende læge bliver orienteret om min deltagelse i forsøget.

Jeg giver samtykke til at deltage i forsøget, og til at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank. Jeg har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om forsøget til eget brug.

Forsøgsdeltagerens navn (blokbogstaver)

Dato (udfyldes af deltageren)

Underskrift, forsøgsdeltager

Hvis der kommer nye væsentlige helbredsoplysninger frem om mig i forsøget, ønsker jeg at blive informeret (sæt kryds):

Ja

Nej

Jeg ønsker information om forsøgets resultat samt eventuelle konsekvenser for mig (sæt kryds):

Ja

Nej

Erklæring fra den informerende person:

Jeg erklærer, at forsøgsdeltageren har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Informerende persons navn (blokbogstaver)

Dato

Underskrift, informerende person

Attestation af at ovenstående person af mig er bemyndiget til at give såvel skriftlig som mundtlig information:

Forsøgsansvarliges navn (blokbogstaver)

Dato

Underskrift, forsøgsansvarlig

FULDMAGT

Der gives fuldmagt til, at patientjournaler kan blive set af en medarbejder, som af MSD har autorisation dertil, samt af Videnskabsetisk Komité, Datatilsynet og/eller Lægemiddelstyrelsen eller tilsvarende udenlandske myndigheder i indtil 15 år efter forsøgets afslutning (jf. § 37 i Sundhedsloven).

Fuldmagten gælder, selvom jeg evt. vælger at udtræde af forsøget. Oplysningerne i patientjournalen behandles fortroligt.

Fuldmagten kan til enhver tid tilbagekaldes, uden at det på nogen måde vil påvirke behandlingen af mig.

Dato (udfyldes af deltageren)

Underskrift, forsøgsdeltager