

Information om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Engelsk titel: A Pragmatic Randomized Trial to Evaluate the Effect of Recombinant Herpes Zoster Vaccine on Major Adverse Cardiovascular Events and Dementia in Adults Aged 65 Years or Above (DAN-ZOSTER)

Dansk titel: Et pragmatisk, randomiseret forsøg til at evaluere effekten af herpes zoster vaccine på risikoen for alvorlig hjerte-kar-sygdom og demens hos voksne på 65 år eller derover

Indholdsfortegnelse

Forsøget formål	2
Forsøgets baggrund	3
Forsøgets tilrettelæggelse.....	4
Tilmelding til forsøget	4
Kriterier for deltagelse i forsøget.....	6
Bivirkninger og risici	6
Personfølsomme oplysninger	7
Forsøgets nytte	8
Afslutning af forsøget før tid	9
Økonomiske forhold	9
Offentliggørelse af forsøgsresultater.....	9
Forsøgspersoners rettigheder	10
Kontaktperson	10

Introduktion

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg. Forsøget udføres på Danske Lægers Vaccinations Services klinikker og har til formål at undersøge effekten af helvedesild-vaccinen Shingrix® på risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser og demens hos personer over 65 år.

Forsøget er et lodtrækningsforsøg, hvor ca. halvdelen af dem, der deltager, får en helvedesildsvaccine (Shingrix®), og den anden halvdel ikke får en vaccine.

Forsøget er organiseret af forskningsenheden på Afdeling for Hjertesygdomme, Herlev og Gentofte Hospital i samarbejde med Danske Lægers Vaccinations Service.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Du modtager denne information, fordi du igennem de danske sundhedsregistre er blevet identificeret som potentiel deltager, eller fordi du tidligere er blevet vaccineret hos Danske Lægers Vaccinations Service. Du kan også på anden måde være blevet gjort opmærksom på forsøget. Forsøgets målgruppe er danskere på 65 år eller ældre som ikke er diagnosticeret med demens, som ikke er i behandling med immundæmpende medicin for en kronisk inflammatorisk gigtsygdom og som ikke tidligere er vaccineret mod helvedesild.

Vi gør derfor opmærksom på, at hvis du tidligere er diagnosticeret med demens, er i behandling for en kronisk inflammatorisk gigtsygdom med immundæmpende medicin eller tidligere er vaccineret mod helvedesild kan du ikke deltage i forsøget.

Forsøget formål

Forsøget undersøger, om helvedesildsvaccinen Shingrix® kan nedsætte risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser, som for eksempel blodprop i hjertet eller hjernen eller blødning i hjernen, og om den kan nedsætte risikoen for at udvikle demens. Vi sammenligner personer på 65 år og derover, som får vaccinen, med personer i samme alder, som ikke får vaccinen

Forsøgets baggrund

Helvedesild (herpes zoster) skyldes reaktivering af varicella-zoster-virussen, som de fleste mennesker har i kroppen efter at have haft skoldkopper. Risikoen for at udvikle helvedesild stiger med alderen og kan føre til betydelige gener, herunder et smertefuldt udslæt og langvarige nervesmerter, som kan nedsætte livskvaliteten i måneder eller år. Helvedesild kan hos nogle også medføre komplikationer, der kræver kontakt til sundhedsvæsenet eller hospitalsindlæggelse.

Nyere forskning tyder på, at helvedesild ikke kun påvirker huden og nervesystemet. Studier peger på at helvedesild kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige hjerte-kar-hændelser, såsom blodprop i hjertet eller hjernen samt hjerneblødning. Nogle studier tyder også på en mulig sammenhæng mellem helvedesild og en øget risiko for udvikling af demens. Selvom der fortsat er behov for mere forskning på området, giver disse fund anledning til at undersøge, om forebyggelse af helvedesild også kan have betydning for risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdomme og demens.

Vaccination er den mest effektive måde at forebygge helvedesild på. Helvedesildsvaccinen Shingrix® har vist høj beskyttelse mod helvedesild og langvarige nervesmerter. Vaccinen bruges allerede i Danmark til at forebygge helvedesild. Tidligere studier har også indikeret at vaccinen måske kan reducere risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser som blodprop i hjertet eller slagtilfælde. Nogle studier tyder også på, at vaccinen måske kan reducere risikoen for at udvikle demens. Det skal dog understreges at vidensgrundlaget ikke er tilstrækkeligt, og vi mangler derfor sikker, konkret viden om, hvorvidt vaccination med helvedesild-vaccinen Shingrix® – ud over at forebygge helvedesild – også kan nedsætte risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser og udvikling af demens. De omfattende danske sundhedsregistre giver en unik mulighed for at gennemføre et stort befolkningsbaseret forsøg og dermed skabe ny og vigtig viden.

Helvedesildvaccinen er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur til forebyggelse af helvedesild (herpes zoster) og postherpetisk neuralgi (langvarige smerter efter udslættet er forsvundet) hos voksne på 50 år og ældre samt til voksne 18 år eller ældre som har øget risiko for udvikling af helvedesild. I Danmark gives klausuleret tilskud til personer på 50 år som har en kronisk inflammatorisk gigtsygdom der behandles med immundæmpende medicin. Vaccinen er for alle andre mod egenbetaling. Ved deltagelse i dette forsøg er der ingen egenbetaling.

Forsøgets tilrettelæggelse

Forsøget er tilrettelagt således, at halvdelen af deltagerne får helvedesildsvaccine (Shingrix®), og den anden halvdel får ikke nogen vaccine. Fordelingen sker tilfældigt ved lodtrækning. Shingrix® gives som en injektion i en muskel, oftest i overarmen. Forsøget er ikke blindet, og deltagerne vil derfor vide, om de har fået vaccinen eller ej.

Vi forventer at rekruttere op til ca. 162.000 deltagere i alt. Forsøget omfatter to vaccinationer med Shingrix®: én ved første besøg og én efter 2–6 måneder. Ved tilmelding til forsøget skal deltagerne booke begge tider samtidig, både til første dosis og til den efterfølgende dosis, for at sikre, at hele vaccinationsforløbet er planlagt fra start og gennemføres inden for det anbefalede tidsinterval.

Vaccinationerne gives på en af Danske Lægers Vaccinations Services klinikker. Efter hver vaccination vil deltagerne blive observeret efter gældende retningslinjer. Herefter vil deltagerne ikke rutinemæssigt blive kontaktet igen. Via elektronisk patientjournal og udtræk fra de danske sundhedsregistre vil deltagerne blive fulgt i forhold til bl.a. sygdomshistorik, hjerte-kar-hændelser, demens, indlæggelser og dødsfald.

Forsøget inkluderer deltagere løbende i den periode, hvor vaccinen er tilgængelig, og alle deltagere vil blive fulgt i flere år for at kunne klarlægge både kort- og langtidseffekter af vaccinationen.

Hvis du bliver randomiseret til kontrolgruppen (dvs. ikke får helvedesildsvaccinen som led i forsøget), vil du fortsat have mulighed for at blive vaccineret uden for forsøget, hvis du selv ønsker det. Deltagelse i kontrolgruppen begrænser ikke din mulighed for at modtage Shingrix®-vaccination på anden vis.

Tilmelding til forsøget

Der er to måder, hvorpå du kan tilmelde dig forsøget. Du kan enten tilmelde dig forsøget online, eller du kan ringe til vores callcenter og booke tid til forsøgsdeltagelse telefonisk. Onlinetilmelding foregår på Danske Lægers Vaccinations Services hjemmeside, hvor du kan finde yderligere

information, herunder denne deltagerinformation og en informationsvideo. Når du har gennemgået materialet, kan du booke tider til forsøgsdeltagelse.

Som en del af tilmeldingen skal du booke to tider med det samme: én tid til det første besøg og én tid til det opfølgende besøg 2–6 måneder senere. Begge tider skal være booket inden du giver samtykke og inden lodtrækning, så hele vaccinationsforløbet er planlagt på forhånd, også selvom kun halvdelen af deltagerne vil modtage vaccinen som led i forsøget.

Når du har booket dine tider, vil du have mulighed for at underskrive samtykkeerklæringen elektronisk hjemmefra. Når du underskriver samtykket elektronisk, vil der umiddelbart derefter blive foretaget elektronisk lodtrækning om, hvorvidt du bliver tildelt gruppen, der skal have helvedesildsvaccinen Shingrix®, eller gruppen, der ikke får tilbudt vaccinen som led i forsøget.

Hvis du bliver tildelt vaccinationsgruppen, skal du møde op til begge dine planlagte tider for at modtage de to doser af vaccinen.

Hvis du bliver tildelt kontrolgruppen, får du besked med det samme, og du behøver ikke møde op til dine tider som led i forsøget.

Hvis du ikke ønsker at underskrive samtykkeerklæringen hjemmefra, har du også mulighed for at give informeret samtykke ved et fysisk besøg på en vaccinationsklinik. Ønsker du at benytte denne mulighed, skal du booke to tider via hjemmesiden, én til første besøg og én til andet besøg 2–6 måneder senere, uden at underskrive samtykkeerklæringen elektronisk. De bookede tider fastholdes, og ved det første besøg vil du få mundtlig information om forsøget, underskrive samtykkeerklæringen elektronisk og herefter deltage i lodtrækningen. Det er også muligt at booke tiderne telefonisk ved at ringe til vores call-center. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til besøget, og du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Hvis du herefter giver samtykke og bliver tildelt vaccinationsgruppen, kan du modtage første dosis af vaccinen ved samme besøg. Det er vigtigt at være opmærksom på, at hvis samtykke og lodtrækning foretages på vaccinationsklinikken og ikke elektronisk hjemmefra, er der mulighed for, at du møder op på klinikken uden at få tilbudt vaccination, hvis du bliver tildelt kontrolgruppen.

Det er vigtigt for forsøget at have en kontrolgruppe, da det gør det muligt at sammenligne Shingrix®-vaccination med ingen vaccination – både i forhold til mulige effekter på hjerte-kar-sygdomme og demens samt i forhold til bivirkninger. Hvis du bliver tildelt kontrolgruppen, bidrager du derfor stadig med vigtig viden til forsøget, selvom du ikke modtager vaccinen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at angive en grund trække dit samtykke tilbage. Det får ingen konsekvenser for din fremtidige behandling.

Kriterier for deltagelse i forsøget

Du kan deltage i forsøget hvis du er 65 år gammel eller ældre. Du kan ikke deltage hvis du er diagnosticeret med demens, tidligere vaccineret mod helvedesild eller har en kronisk inflammatorisk gigtsygdom som behandles med immundæmpende medicin (fraset smertestillende medicin som fx Panodil og Ipren). Det er et krav for at deltage i forsøget at du forstår dansk eller engelsk.

Du vil ikke kunne modtage vaccinen mod helvedesild (Shingrix®) i forsøget hvis du har kendt allergi over for vaccinen.

Hvis du på vaccinationsdagen har feber, tegn på aktiv infektion, eller andre forhold, der gør, at du ikke bør få vaccinen denne dag, vil vaccinationen blive udskudt til et senere tidspunkt, svarende til almindelig vaccinationspraksis.

Bivirkninger og risici

Det skal oplyses, at der kan være uforudsete risici og belastninger forbundet med forsøget. Som ved andre vacciner kan der opstå bivirkninger efter vaccination. De fleste bivirkninger er milde og forbigående, såsom ømhed på injektionsstedet, træthed, hovedpine eller feber i kort tid. Mere alvorlige bivirkninger er sjældne, og meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne. Vaccinen mod helvedesild som anvendes i forsøget (Shingrix®) er allerede godkendt til brug i Danmark og i udlandet og bivirkningsprofilen er derfor allerede velkendt.

Kendte bivirkninger til vaccinen (Shingrix®), fra produktets indlægsseddel) kan ses herunder:
Meget almindelige (flere end 1 ud af 10 personer): hovedpine, kvalme, opkastning, diarré og/eller mavesmerter, muskelsmerter, reaktioner på injektionsstedet (såsom smerte, rødme, hævelse), træthed, kulderystelser, feber

Almindelige (højst 10 ud af 100 personer): kløe på injektionsstedet, utilpashed

Ikke almindelige (højst 1 ud af 100 personer): hævede lymfeknuder, smerter i leddene

Sjældne (højst 1 ud af 1000 personer): allergiske reaktioner med udslæt, kløende røde knopper (nældefeber) eller hævelse af hud og slimhinder, for eksempel i ansigt, læber eller omkring øjnene.

Meget sjældne (færre end 1 ud af 10.000): Guillain-Barré syndrom, en tilstand hvor nerverne midlertidigt kan blive påvirket og give muskelsvaghed

Beskrivelsen af både sygdommen helvedesild og vaccination med Shingrix® skal give dig et grundlag for at vurdere fordele og ulemper ved at deltage i forsøget. Begge dele indebærer en vis risiko, men for de fleste personer vurderes risikoen at være lav, og de kendte risici ved vaccinen er generelt veldokumenterede. Hvis der opstår uforudsete risici eller belastninger i forbindelse med forsøget, vil den forsøgsansvarlige læge tage sig af dette. På den sidste side finder du kontaktoplysninger til forsøgsteamet og den forsøgsansvarlige læge. Den forsøgsansvarlige læge har ansvar for at rapportere nye, uventede og alvorlige bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen og De Videnskabetiske Medicinske Komitéer.

Ud over den registerbaserede sikkerhedsmonitorering vil studiets e-mailadresse og et callcenter-telefonnummer være tilgængelige for deltagere og behandlende læger, så de kan kontakte studieteamet vedrørende eventuelle bekymringer. Kvalificerede læger ansat hos sponsor vil være tilgængelige til at håndtere indberettede tilfælde. Den kliniske håndtering af eventuelle bivirkninger vil finde sted i det offentlige sundhedsvæsen.

Personfølsomme oplysninger

Som udgangspunkt registrerer vi kun dit navn, dit CPR-nummer, om du har modtaget Shingrix®-vaccinen eller ej, samt vaccinnens batchnummer. Dit CPR-nummer anvendes for at kunne identificere dig i de danske registre. Registeroplysningerne tilgås udelukkende gennem en krypteret serveradgang hos Sundhedsdatastyrelsen. Der indhentes ikke oplysninger, som er unødvendige for

forsøget. Alle personfølsomme oplysninger behandles fortroligt og i overensstemmelse med reglerne i Databeskyttelsesforordningen (GDPR) og med reglerne i den danske Databeskyttelseslov, jf. CTR artikel 7,1(d).

Der vil, med henblik på beskrivelse af sygdomme mv., blive indhentet relevante registeroplysninger fra perioden op til 10 år før forsøgsstart og frem til dagen for forsøgsbesøget. Herefter vil der med henblik på opfølgning af vaccinsens effekt og sikkerhed blive indhentet sundhedsoplysninger under forsøgsperioden. Data omfatter, diagnosekoder, viruspodningssvar, tidligere vaccinationer, indlæggelser, dødsfald og medicinske kontakter. Registerdata indsamles for alle deltagere inklusiv kontrolgruppen.

Gennem det skriftlige informerede samtykke giver du tilladelse til, at den forsøgsansvarlige, den videnskabelige sponsor og disses repræsentanter kan tilgå relevante helbredsoplysninger i din patientjournal for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget. Der vil ikke blive indhentet oplysninger, som er unødvendige for forsøget. Du samtykker også til, at Lægemiddelstyrelsens inspektører, De Videnskabetiske Medicinske Komitéer og forsøgets monitor kan få direkte adgang til oplysninger i din patientjournal, også elektronisk, hvis det vedrører forsøget og myndighedernes lovpligtige inspektion af kliniske forsøg.

Ved samtykke giver du også tilladelse til, at relevante oplysninger om bivirkninger rapporteres til producenten af Shingrix®-vaccinen (GSK). Deltagere, der ikke allerede var registreret i DLVS' interne database før rekrutteringen, må ikke kontaktes i fremtiden med henblik på markedsføring, og deres kontaktoplysninger vil ikke blive opbevaret i DLVS' database.

Forsøgets nytte

Formålet med forsøget er at undersøge, om vaccination med Shingrix® ikke blot forebygger helvedesild, men også kan nedsætte risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser og demens hos personer på 65 år og derover. Hvis vaccinationen viser sig at have disse yderligere gavnlige effekter, kan det bidrage til bedre forebyggelse af sygdomme, færre sygehusindlæggelser og forbedret livskvalitet for ældre. Resultaterne kan dermed få betydning både for den enkelte og for planlægningen af fremtidige vaccinationsprogrammer.

Afslutning af forsøget før tid

Forsøgets sponsor kan på et hvilket som helst tidspunkt beslutte at afslutte forsøget, endvidere kan myndighederne påkræve dette. Du vil straks blive informeret om dette, og muligheder for videre behandling vil blive drøftet med dig.

Økonomiske forhold

Forsøget er finansieret af medicinalfirmaet GlaxoSmithKline (GSK), som har udviklet helvedesild vaccinen med navnet Shingrix, og som derfor kan have en økonomisk interesse i et positivt udfald af forsøget. Medicinalfirmaet GSK er medsponsor af forsøget, hvilket i dette forsøg vil sige, at GSK har været med til at udvikle forsøgsprotokollen og at i tilfælde af bivirkninger rapporteres disse til GSK som producent af helvedesild vaccinen.

GSK har doneret Shingrix vaccinerne og finansieret forsøgets øvrige udgifter med i alt ca. 70.000.000 kr. Midlerne vil blive overført til en forskningskonto, som er underlagt hospitalets administration og offentlig revision. Danske Lægers Vaccinations Service er et privat firma og kan have en økonomisk interesse i forsøget. Cheflægen fra Danske Lægers vaccinationservice har modtaget honorarer fra GSK for undervisning og for deltagelse i advisory boards (ca 15.000 DKK), som privat vaccinationsfirma. Sponsor har deltaget i et advisory board møde og har modtaget honorar fra GSK for afholdelse af foredrag (ca. 20.000 DKK).

Hvis der opnås yderligere støtte til forsøget, vil deltagerne samt De Videnskabetiske Medicinske Komitéer blive orienteret om dette.

Der vil ikke blive givet økonomisk kompensation for deltagelse i forsøget. Kommer man i vaccine gruppen vil Shingrix-vaccinen blive givet gratis som del af forsøget.

Offentliggørelse af forsøgsresultater

Forsøgsresultaterne vil blive behandlet i anonymiseret form og offentliggjort, uanset om de er positive, negative eller inkonklusive. Det vil ikke være muligt at identificere enkeltpersoner, der har deltaget i forsøget, når resultaterne offentliggøres. Resultaterne vil blive udgivet i videnskabelige

tidsskrifter samt præsenteret på danske og internationale kongresser. Desuden kan resultaterne forventes offentliggjort gennem patientorganisationer og interesserede nyhedsmedier.

En opsummering af forsøgets resultater vil blive publiceret på www.euclinicaltrials.eu indenfor et år af forsøgets afslutning og kan findes ved at søge efter forsøgets CT-nummer der står i dette dokumentets fodnote.

Du har ret til at blive informeret om forsøgets udvikling og endelige resultater. Efter forsøgets afslutning vil et resumé af resultaterne rettet specifikt mod forsøgsdeltagerne blive offentliggjort på <https://minvaccination.dk/forskning/resultater>.

Forsøgspersoners rettigheder

Vi opfordrer dig til at læse pjecen "Dine rettigheder som forsøgsperson I forsøg med medicin", som er udarbejdet af De Videnskabetiske Medicinske Komitéer. Pjecen er også vedlagt som bilag til dette dokument. Du har til enhver tid ret til at trække dit samtykke til at deltage i forsøget tilbage. Som deltager i forsøget er du dækket af Patienterstatningen.

Kontaktperson

Hvis du ønsker mere information om forsøget eller har øvrige spørgsmål, kan du kontakte os:

Callcenter hos Danske Lægers Vaccinations Service: 88 30 01 02

Forsøgsansvarlig læge:

Professor Tor Biering-Sørensen, overlæge og forsøgsansvarlig

Hjertemedicinsk Forskning

Gentofte Hospitalsvej 8, 3.th.

2900 Hellerup

Email: hgh-fp-dan-zoster@regionh.dk

Dine rettigheder som forsøgsperson i forsøg med medicin

Hvis du er deltager i et klinisk forsøg med medicin, så er det vigtigt, at du er opmærksom på dine rettigheder. Dem kan du læse om på denne side.

1. Din deltagelse i et klinisk forsøg er helt frivillig. Du har krav på både skriftlig og mundtlig information om forsøget, og du skal underskrive en samtykkeerklæring før du kan deltage.
2. Du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen.
3. Du har ret til betænkningstid før du underskriver samtykkeerklæringen.
4. Du kan til enhver tid trække dit samtykke tilbage og udgå af forsøget uden at give nogen begrundelse. Dette vil ikke påvirke din ret til patientbehandling eller andre rettigheder.
5. Oplysninger om dig, dit helbred, dine blodprøver mv. er omfattet af tavshedspligt, og skal behandles efter lovgivningen om databeskyttelse [1]. Den dataansvarlige for forsøget skal sikre, at du bliver orienteret om disse regler.
6. Dit samtykke til forsøget medfører, at den forsøgsansvarlige og sponsor må indhente oplysninger om dit helbred i journalsystemerne, når dette er nødvendigt for kvalitetskontrol og overvågning af forsøget.
7. Hvis de oplysninger om dit helbred, som er indsamlet under forsøget, senere anvendes af den forsøgsansvarlige til forskning eller statistik, kan du ikke gøre indsigelse imod behandling og udveksling af disse oplysninger.
8. Du har ret til at frabede dig potentiel viden om nye helbredsoplysninger som måtte fremkomme om dig i forsøget, og som ikke direkte har tilknytning til forsøget.
9. Hvis forsøget foregår i offentlig regi, har du ret til aktindsigt i dokumenter vedrørende afprøvningens tilrettelæggelse, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre personer.
10. Hvis du bliver skadet under forsøget, kan du klage efter reglerne i lov om klage og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet, se mere på www.patienterstatningen.dk
11. Når forsøget er afsluttet, har du ret til at få information om forsøgets resultater.
12. Den forsøgsansvarlige skal sikre, at der stilles en informationsenhed til rådighed for dig, hvorfra du kan få flere oplysninger om forsøget.

[1] Europa-Parlamentets og Rådets forordning nr. 2016/679 af 27. april 2016 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger, og om ophævelse af direktiv 95/46/EF (generel forordning om databeskyttelse),
Lov nr. 502 af 23. maj 2018 om supplerende bestemmelser til forordning om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger (databeskyttelsesloven)
Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF.
EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) Nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF (EØS-relevant tekst).