

## **Studie zur Anwendung des Präpandemie-Impfstoffs (H5N1) der Vogelgrippe**

### **Phase B**

Sponsor: Kantonspital St. Gallen

Sehr geehrte Versuchsteilnehmerin, sehr geehrter Versuchsteilnehmer

### **1. Allgemeine Informationen zur klinischen Studie**

Im Oktober 2006 gab der Bundesrat grünes Licht für den Kauf eines Präpandemie-Impfstoffs von GlaxoSmithKline (GSK) gegen das Influenza-A-Virus (H5N1) der Vogelgrippe. Die Impfung wird zur Prophylaxe von Influenza-Erkrankungen, die durch den Stamm H5N1 mit Pandemiepotential verursacht werden, angewendet. Unter Pandemie versteht man eine Länder- und Kontinentübergreifende Ausbreitung einer Krankheit, im engeren Sinn einer Infektionskrankheit. Im Gegensatz zur Epidemie ist die Pandemie somit nicht örtlich beschränkt.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat eine genügende Menge Impfdosen eingekauft, um im Falle einer Pandemie die gesamte, in der Schweiz wohnhafte Bevölkerung, zu impfen. Die gute Verträglichkeit dieses Impfstoffes ist bereits an über 4000 Personen untersucht worden. In der aktuellen, vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) beauftragten Studie geht es um die Verträglichkeit der Präpandemie-Impfung in der arbeitstätigen Bevölkerung der Schweiz (v.a. im Sinne von Arbeitsausfall). Zusätzlich möchte das BAG auch erreichen, dass eine Zahl von Personen aus dem Gesundheitsbereich und Zivilschutz bereits gegen einen Ausbruch von H5N1 geimpft ist. Freiwillige erhalten 2 Impfungen wonach unerwünschte Nebenwirkungen nach beiden Impfungen separat erfasst werden.

Die Studie wird in St.Gallen, Aarau, Zürich, Basel und Bern durchgeführt. In Bern ist die Clinical Investigation Unit des Inselspitals für die Studie verantwortlich. Die Studie wird im Rahmen der geltenden Gesetze und internationalen Grundsätze durchgeführt und wurde von der Ethikkommission des Kantons Bern bewilligt.

### **2. Ziel der Untersuchung**

- Auswertung unerwünschter Nebenwirkungen, speziell in Bezug auf Erwerbsausfall
- Die Anzahl der mit diesem Impfstoff geimpften Personen zu erhöhen
- Der internationalen Gemeinschaft Resultate zur Verfügung zu stellen, welche die Pandemie Vorbereitung der Weltgesundheitsorganisation WHO und anderer Länder unterstützt.

### **3. Auswahl der Studienteilnehmer**

Wichtige Auswahlkriterien zur Studienteilnahme sind:

- Alter:  $\geq 18$  Jahre
- Zugang zum Internet und ein persönliches E-Mail, das regelmässig gelesen wird
- Gute Kenntnisse in einer der Landessprachen

Folgende Personen sind von einer Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Schwangere Frauen oder Frauen im gebärfähigem Alter, die keine ausreichende Verhütung benutzen
- Personen mit einer chronischen Krankheit die medikamentös behandelt werden müssen,

abgesehen von prophylaktischen Medikamenten (z.B. Lipid senkende Medikamente, Aspirin, etc.).

- Personen, die zuvor schwere Nebenwirkungen auf eine saisonale Impfung gehabt haben

#### **4. Freiwilligkeit der Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie auf die Teilnahme an der Studie verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre dazu gegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit. Einen allfälligen Widerruf Ihrer Einwilligung bzw. den Rücktritt von der Studie müssen Sie nicht begründen.

#### **5. Studienablauf**

##### **5.1. Termine**

600 Freiwillige werden in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe A, B) und erhalten jeweils in einem Abstand von drei Wochen eine Impfung (Impfstoff oder Placebo). Ein Placebo ist eine Impfung, welche keinen Wirkstoff enthält. Anstatt des Impfstoffes enthält das Placebopräparat eine neutrale Flüssigkeit wie zum Beispiel Salzwasser. Die Injektion kann somit keine pharmazeutische Wirkung verursachen.

Teilnehmer der Gruppe A erhalten bei beiden Impfungen (Tagen 0 und 21) die Präpandemie Impfung. Im Gegensatz erhalten Teilnehmer der Gruppe B als erste Impfung (Tag 0) ein Placebo und erst bei der zweiten Impfung (Tag 21) den H5N1 Impfstoff. Zu diesem Zweck werden die Testpersonen am Anfang der Studie nach dem Zufallsprinzip in eine der beiden Gruppen eingeteilt.

Nach den Impfungen werden Teilnehmer (Präpandemie sowie Placebo) auf unerwünschte Nebenwirkungen befragt. Unerwünschte Nebenwirkungen werden jeweils in Abständen von einer Woche an den Tagen 7, 14, 28, 35 (Total 4 Einträge) online erfasst. Sie erhalten eine persönliche Zugriffsnummer, womit sie anonymisiert ihre Einträge machen können. Jeder Proband ist für das Ausfüllen der Fragebögen im Web selber verantwortlich. Abhängig vom Auftreten potentieller Nebenwirkungen beträgt das online Ausfüllen der Fragebögen im Durchschnitt zwischen 1-5 Minuten.

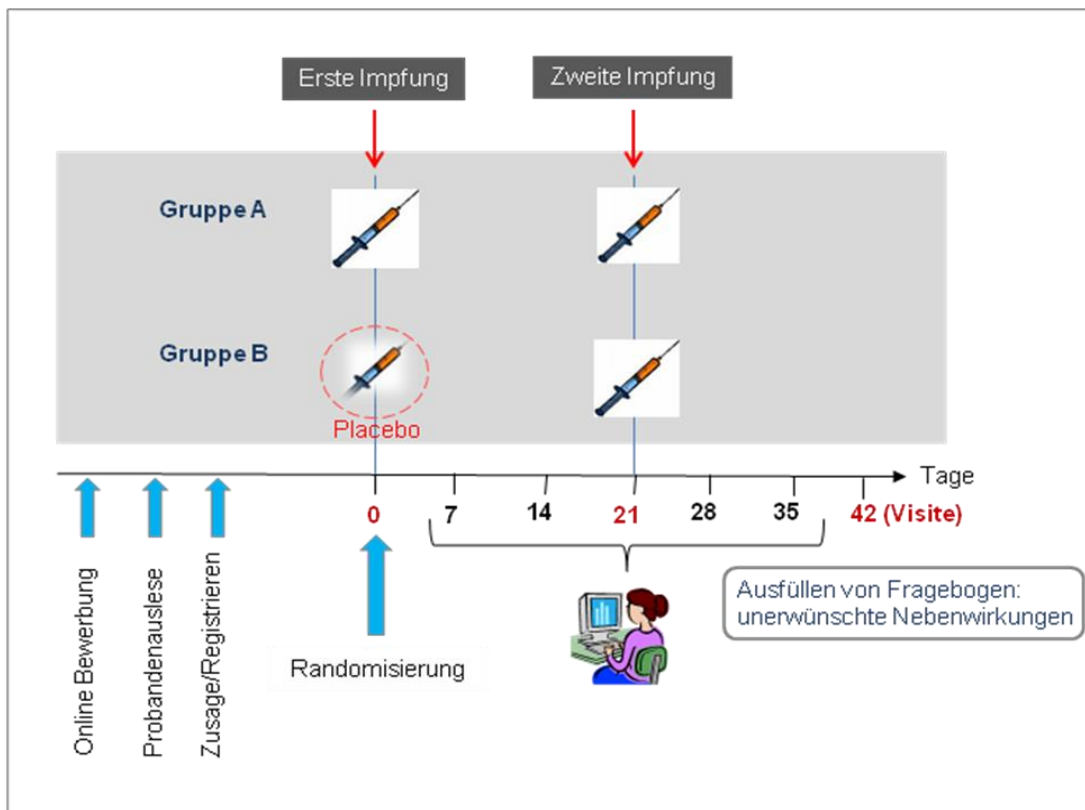
Ein Besuch im Studienzentrum erfolgt jeweils zu den beiden Impfterminen (Tag 0 und Tag 21) sowie zum Abschlusstermin am Tag 42, 3 Wochen nach der 2. Impfung. Am Tag 0 werden die Teilnehmer kurz über ihren Gesundheitszustand befragt und bei Frauen ein Schwangerschaftstest (Urinprobe) durchgeführt. Am Studienbesuch nach 21 und 42 Tagen wird untersucht, ob die bereits online gemeldeten Nebenwirkungen in der Zwischenzeit vollständig abgeklungen sind.

Sechs Monate nach der Impfung erhalten alle Teilnehmer noch einmal eine e-Mail mit der Bitte, über ein web-basiertes online-System anzugeben, ob sie seit der Impfung in einer ärztlichen Behandlung waren, welche mit der Impfung in einem Zusammenhang stehen könnte. Sollte dies der Fall sein, wird Sie das Studienzentrum bitten, den Studienärzten Einsicht in Ihre medizinische Behandlung zu gewähren, damit ein Zusammenhang mit der Impfung untersucht werden kann und allfällige Haftpflichtfragen geregelt werden können.

Bei schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen sollte umgehend ein zuständiger Studienarzt oder eine Studienärztin benachrichtigt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen

beinhalten Krankheitssymptome welche den Besuch bei einem Arzt oder Ärztin benötigen (Studienarzt oder Hausarzt). All Teilnehmer erhalten 6 Monate nach der letzten Impfung einen zusätzlichen Fragebogen, um das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen nochmals abzuklären.

Freiwillige können sich direkt online für die Studie bewerben. Nach einer Probandenauslese werden die Interessenten/Innen zur Studienteilnahme eingeladen. Bei einer Zusage erhalten die Teilnehmer einen Studienplan mit einem Termin für die erste Impfung.



**Abbildung 1:** Studien Design

## 5.2. Impfstoff

Der Influenza-Impfstoff besteht aus deaktiviertem H5N1 Virus und einem Hilfsstoff (AS03). Eine Impfdosis von 0.5 ml (3.75 microg H5N1) wird intramuskulär verabreicht.

Der Impfstoff entspricht den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem EU-Beschluss für Präpandemika. Die Swissmedic hat für die Verwendung in der Schweiz eine befristete Zulassung erteilt. Swissmedic (das Schweizerische Heilmittelinstitut) gewährleistet, dass zum Schutz von Mensch und Tier nur qualitativ hochstehende, sichere und wirksame Heilmittel in der Schweiz in Verkehr gebracht werden.

Das Placebo besteht aus einer physiologischen Kochsalzlösung (NaCl 0.9% in aqua dest.).

### 5.3. Komplettierung des Impfplans

Testpersonen der Gruppe B (Placebo) haben die empfohlene zweite Impfdosis nicht erhalten. Für diese Testpersonen besteht die Möglichkeit, die zweite präpandemische Impfung unentgeltlich bei den jeweiligen Studienzentren zu erhalten, um den Impfschutz zu optimieren.

## 6. Pflichten der Studienteilnehmer

Als Studienteilnehmer sind Sie verpflichtet,

- den Anweisungen des Studienzentrums oder Ihres Prüfarztes zu folgen und sich an den Studienplan zu halten,
- das Studienzentrum oder Ihren Prüfarzt über festgestellte schwere unerwünschte Nebenwirkungen umgehend zu informieren

## 7. Nutzen für die Teilnehmer

Ihre Teilnahme an der Studie hat für Sie folgenden Nutzen:

**Immunität:** Sie erhalten einen Impfstoff, der Ihnen im Falle einer Exposition mit dem Influenza-A-Virus (H5N1) der Vogelgrippe, mit welchem die Impfung entwickelt wurde, einen hohen Immunschutz (>95%) gewährt. Im Falle einer Pandemie ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um genau diesen H5N1 Virus handelt jedoch sehr klein. Der in der Studie und im Falle einer Pandemie verwendete Impfstoff, kann somit gegen den noch unbekanntem Virus der Pandemie keinen 100% Schutz vermitteln. Die Studien von GSK zeigen aber Kreuzreaktivität mit anderen H5N1-Virussträngen. Das heisst, dass die durch die Impfung induzierte Immunantwort auch gegen andere H5N1-Viren wirken kann, jedoch nicht mit einem 100 Impfschutz. Diese Kreuzreaktivität schützt vor einem schlimmen Verlauf der Vogelgrippe. Diese Schutzmassnahme ist für die Übergangszeit, bis der richtige Impfstoff entwickelt ist, (6 Monate) essentiell.

Ein Immunschutz ist speziell für Personen sinnvoll, die ein Erhöhtes Expositionsrisiko haben (zum Beispiel: Gesundheitspersonal, Forstarbeiter, Feuerwehr, Geschäftsleute mit regem Kontakt mit Süd-Ost Asien).

Mit Ihrer Studienteilnahme tragen Sie dazu bei, die möglichen Auswirkungen von Nebenwirkungen der Präpandemie-Impfung vor deren Einsatz in einem Pandemiefall besser zu erfassen.

## 8. Risiken und Unannehmlichkeiten

Der in dieser Studie eingesetzte Impfstoff der Firma GSK wurde bereits in klinischen Studien bei über 4000 Probanden geprüft und als gut verträglich eingestuft. Die Nebenwirkungen sind meist milder Natur, ähnlich wie bei einer normalen saisonalen Grippeimpfung, jedoch treten sie häufiger auf.

„Sehr häufig“ gemeldete Nebenwirkungen waren allgemeine Beschwerden an der Einstichstelle wie Schmerzen (82,4%), Rötung (13,7%), Schwellungen (11,8%) und Verhärtungen an der Injektionsstelle (17,6%). Andere Symptome die als „sehr häufig“ eingestuft wurden waren Müdigkeit (32,4%), Schüttelfrost (11,8%), vermehrtes Schwitzen (10,8%), Muskelschmerzen (25,5%), Gelenkschmerzen (14,7%), und Kopfschmerzen (30,4%).

„Häufig“ auftretende Symptome waren Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Wärmegefühl, Juckreiz), Fieber, grippeähnliche Symptome, sowie Ekchymose an der Injektionsstelle (Blutungen unter der Haut) sowie Lymphadenopathie (Schwellung der Lymphknoten).

„Gelegentliche“ Nebenwirkungen waren Unwohlsein, Juckreiz, Hautausschlag, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Parästhesie (Kribbelen, Sensibilitätsstörung), psychiatrische Störungen, Schlaflosigkeit, sowie gastrointestinale Symptome (wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen). Alle beobachteten Nebenwirkungen waren vorübergehend.

## **9. Neue Erkenntnisse**

Die Studienleitung informiert Sie über alle neuen Erkenntnisse, die den Nutzen oder die Sicherheit des Studienablaufs und somit Ihre Einverständniserklärung beeinflussen können.

## **10. Vertraulichkeit der Daten**

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst. Diese Daten werden anonymisiert. Sie sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich. Die zuständigen Fachpersonen der jeweiligen Schweizer Studienzentren, sowie Mitglieder der zuständigen Behörden können Einsicht in Ihre Originaldaten nehmen. Ebenso kann die Ethikkommission des Kantons Bern Einsicht in die Originaldaten nehmen. Während der ganzen Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewährt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Publikationen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht.

Die Informationen, welche online erfasst werden, werden über eine gesicherte und chiffrierte Verbindung, welche den höchsten Sicherheitsansprüchen entspricht, übertragen, sodass die Angaben für Dritte nicht lesbar sind.

## **11. Entgelt für die Teilnahme an der klinischen Studie**

Ihre Teilnahme an der Studie wird nicht entschädigt.

## **12. Vergütung von Auslagen des Studienteilnehmers**

Die Impfung, sowie die damit verbundenen Abklärungen, sind kostenlos. Weder Ihnen noch Ihrer Krankenkasse entstehen im Zusammenhang mit Ihrer Teilnahme Kosten.

## **13. Unfreiwilliger Studienabbruch**

Ihre Teilnahme kann durch einen zuständigen Prüfarzt oder Hersteller der Impfung abgebrochen werden. Folgende Gründe können dazu führen: schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen, Schwangerschaft, etc.

## **14. Versicherungsschutz**

Das Kantonsspital St.Gallen als Sponsor der Studie ersetzt Ihnen Schäden, die Sie gegebenenfalls im Rahmen der Studie erleiden. Deshalb wurde zu Ihren Gunsten bei der Gebäudeversicherungsanstalt des Kantons St.Gallen eine Probandenversicherung abgeschlossen. Stellen Sie während oder nach der Studie gesundheitliche oder andere Schäden fest, so wenden Sie sich bitte an das verantwortliche Studienzentrum oder den Studienarzt (Prof. B. Lauterburg; siehe Punkt 15). Diese wissen über die geltenden Gesetze Bescheid, verfügen über die entsprechenden schriftlichen Unterlagen und werden für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

## **15. Kontaktpersonen**

### **Clinical Investigation Unit, InselSpital Bern**

Prof. Dr. med. B. Lauterburg  
Tel: 031 632 34 57  
Fax: 031 632 44 99  
E-Mail: [ciu@insel.ch](mailto:ciu@insel.ch)  
Freiburgstrasse, Pavillon 52 A  
3010 Bern

## Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie

- Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

<b>Nummer der Studie:</b>		
<b>Titel der Studie:</b> Studie über die Verträglichkeit und Reaktogenität des Präpandemie-Impfstoffs in der arbeitstätigen Bevölkerung in der Schweiz		
<b>Sponsor:</b> Kantonsspital St. Gallen		
<b>Ort der Studie:</b> Inselspital, Bern		
<b>Prüfarzt:</b> Prof. B. Lauterburg		
<b>Patientin/Patient</b>		
Name und Vorname:		
Geburtsdatum:	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich

- Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt mündlich und schriftlich über die Ziele, den Ablauf der Studie mit dem GSK-Präpandemie-Impfstoff (H5N1) der Vogelgrippe, über die zu erwartenden Wirkungen, über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Ich habe die zur oben genannten Studie abgegebene schriftliche Patienteninformation zur **Phase B** vom **20.02.2009** gelesen und verstanden. Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Patienteninformation behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung.
- Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zu treffen.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, falls solche im Rahmen der Studie auftreten. Zur Deckung dieser Schäden hat das Kantonsspital St. Gallen eine Versicherung bei der Gebäudeversicherungsanstalt des Kantons St. Gallen abgeschlossen. Mein Prüfarzt wird in diesem Fall die notwendigen Schritte einreichen.
- Ich weiss, dass meine persönlichen Daten nur in anonymisierter Form an aussenstehende Institutionen zu Forschungszwecken weitergegeben werden. Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute des Studienauftraggebers, der Behörden und der Kantonalen Ethikkommission zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine Originaldaten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung entstehen. In diesem Fall werde ich zu meiner Sicherheit abschliessend medizinisch untersucht.
- Ich bin mir bewusst, dass während der Studie die in der Patienteninformation genannten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Prüfarzt jederzeit von der Studie ausschliessen. Zudem orientiere ich den Prüfarzt über festgestellte schwere unerwünschte Nebenwirkungen oder über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt sowie über die Einnahme von Medikamenten (vom Arzt verordnete oder selbständig gekaufte).

Ort, Datum	Unterschrift der Patientin/des Patienten
------------	--

**Bestätigung des Prüfarztes:** Hiermit bestätige ich, dass ich diesem Patienten/dieser Patientin Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft des Patienten/der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich ihn/sie umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Unterschrift der Prüfarztin/des Prüfarztes
------------	--