

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Version 4, 19.03.2024

EU CT number: 2023-504616-15-02

Titel: Rectally administered micronized progesterone for luteal phase support in hormone replacement therapy frozen embryo transfer (HRT-FET) cycle – non-inferiority randomized controlled trial

Dansk titel: Rektal Cyclogest i frysecykli

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres på initiativ af Professor Peter Humaidan og Overlæge Birgit Alsbjerg. Forsøget udføres på Fertilitetsklinikken, Skive Regionshospital, Resenvej 25, 7800 Skive.

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

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet og du kan stille spørgsmål. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden begrundelse trække dit samtykke tilbage og det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Hvis du trækker dit samtykke tilbage vil allerede indhentede studieinformationer fortsat indgå i studiet.

Formål med forsøget

Formålet med forsøget er at undersøge om progesteron (Cyclogest®) administreret i endetarmen er ligeværdig med behandlingen med progesteron administreret i skeden i behandling med optøede æg. Derudover finde ud af hvad det optimale progesteron- og østrogenniveau i blodet er og desuden undersøge progesteronniveauet i urinen.

Baggrund

Progesteron er et vigtigt hormon for at opnå og bevare graviditet i behandlingen med optøede æg. I den naturlige cyklus produceres progesteron i æggestokkene, men ved hormonstimuleret fryse cyklus er der ingen progesteronproduktion. Derfor giver man progesterontilskud, som oftest administreres i skeden. Men mange kvinder oplever gener som udflåd og irritation i forbindelse med denne behandling. Studier har vist, at såvel for højt og for lavt progesteronniveau kan nedsætte chancen for at blive gravid.

Progesteron absorberes hurtigt og effektivt via endetarmen og studier viser at kvinder i IVF-behandling foretrækker denne administrationsform frem for administration i skeden. Der foreligger ingen studier, hvor progesteron kun er administreret i endetarmen under behandling

med optøede æg, og det vides derfor ikke hvilket progesteronniveau, der er det optimale under denne behandling.

Der foreligger ikke mange undersøgelser vedrørende optimale østrogenniveauerne i blodet under frysebehandling.

Fremgangsmåde

Forsøget er et lodtrækningsforsøg. Halvdelen af kvinderne får en standardbehandling (kontrolgruppen) hvor progesteron administreres i skeden. Hvis progesteronniveauet på ægtilbagelægningsdagen er lavt, gives der ekstra progesteron i endetarmen. I den anden halvdel (forsøgsgruppen) administreres progesteron kun i endetarmen. Overordnet er forskellen mellem grupperne, at den ene gruppe behandles med progesteron via skeden og der suppleres ved lavt progesteronniveau. Den anden gruppe behandles via endetarmen og der suppleres ikke, da det optimale niveau endnu er ukendt. For et visuelt overblik se figuren i studieplanen.

Der skal i alt indgå 305 kvinder i hver gruppe.

Alle kvinder starter med hormonbehandlingen 6 mg Estradiol til nat på 2. cyklusdag. Der foretages en ultralydsskanning på 12.-20. cyklusdag og hvis slimhinden er ≥ 7 mm foretages lodtrækningen og der tages en blodprøve som sendes til analyse for østrogenniveauer.

Standardgruppe (kontrol)

- 400 mg Cyclogest i **skeden** morgen og aften (kl. 0700 og 1900) opstartes
- Der tages blodprøve på ægtilbagelægningsdagen (østrogen og progesteron analyse), hvis progesteronniveauet er mindre end 35 nmol/l opstartes progesterontilskud rektalt 400 mg Cyclogest x 2 (kl. 0700 og 1900)
- Hvis der opnås graviditet udføres graviditetsskanning i uge 8 og der behandles med rektal Cyclogest frem til uge 8+0. Estrofem og vaginal Cyclogest fortsættes frem til uge 10+0

Forsøgsgruppe

- 400 mg Cyclogest i **endetarmen** morgen og aften (0700 og 1900) opstartes. Hvis man har afføring indenfor 2 timer efter Cyclogest er indført tages en ny Cyclogest
- Der tages blodprøve på ægtilbagelægningsdagen (østrogen og progesteron analyse)
- Hvis der opnås graviditet udføres graviditetsskanning i uge 8 og der behandles med Estrofem og Cyclogest frem til uge 10+0

Du vil i forbindelse med graviditetstesten blive bedt om at udfylde ét spørgeskema angående evt. gener i forbindelse med behandlingen.

Anvendte præparater

Cyclogest: Det anvendte progesteron præparat er 400 mg Cyclogest vagitorier, som er godkendt til fertilitetsbehandling og til indføring i skeden. I forsøget anvendes 400 mg Cyclogest både i skeden og i endetarmen og al Cyclogest er studiemedicin som udleveres af Fertilitetsklinikken

Estrofem: Der anvendes en standard østrogen behandling bestående af 3 tabletter (6 mg) til nat. Dette er ikke studiemedicin

Udtagelse af biologisk materiale

Blodprøver: Der tages i alt 3 blodprøver som sendes til analyse samme dag

1. På skanningsdagen: østrogen analyse
2. På ægtilbagelægningsdagen: progesteron og østrogen analyse
3. På graviditetstestdagen: hCG (graviditetstest) og progesteron analyse

Urin: Der indsamles og nedfryses 10 ml urin fra om morgenen på ægtilbagelægningsdagen. Urinen analyseres for progesteron og estradiol, når forsøget er afsluttet. Det biologiske materiale vil blive opbevaret på fertilitetsklinikken frem til analysen og alt overskydende prøvemateriale vil blive destrueret efter endt analyse.

Plan for forsøget

Forsøget starter i 2023 og forventes afsluttet i 2027. Deltagelse i forsøget kræver ikke flere besøg på fertilitetsklinikken end ved en standard behandling uden for forsøget. Der udtages blodprøver på skanningsdagen, ægtilbagelægningsdagen og ved graviditetsskanningen, dvs. en ekstra blodprøve sammenlignet med en standard behandling. Derudover opsamles en urinprøve på ægtilbagelægningsdagen. I forbindelse med graviditetstesten sendes et spørgeskema angående evt. bivirkninger til behandlingen. Urinprøverne opbevares i en forskningsbiobank og der indhentes oplysninger vedrørende graviditetsskanninger efter uge 12, fødsel og evt. graviditetskomplikationer.

I forbindelse med analyse af prøverne vil databeskyttelsesforordningens kapitel V og databeskyttelsesloven blive overholdt, også i tilfælde af at prøvematerialet sendes til udlandet sikres det at dataforordningens kapitel V overholdes.

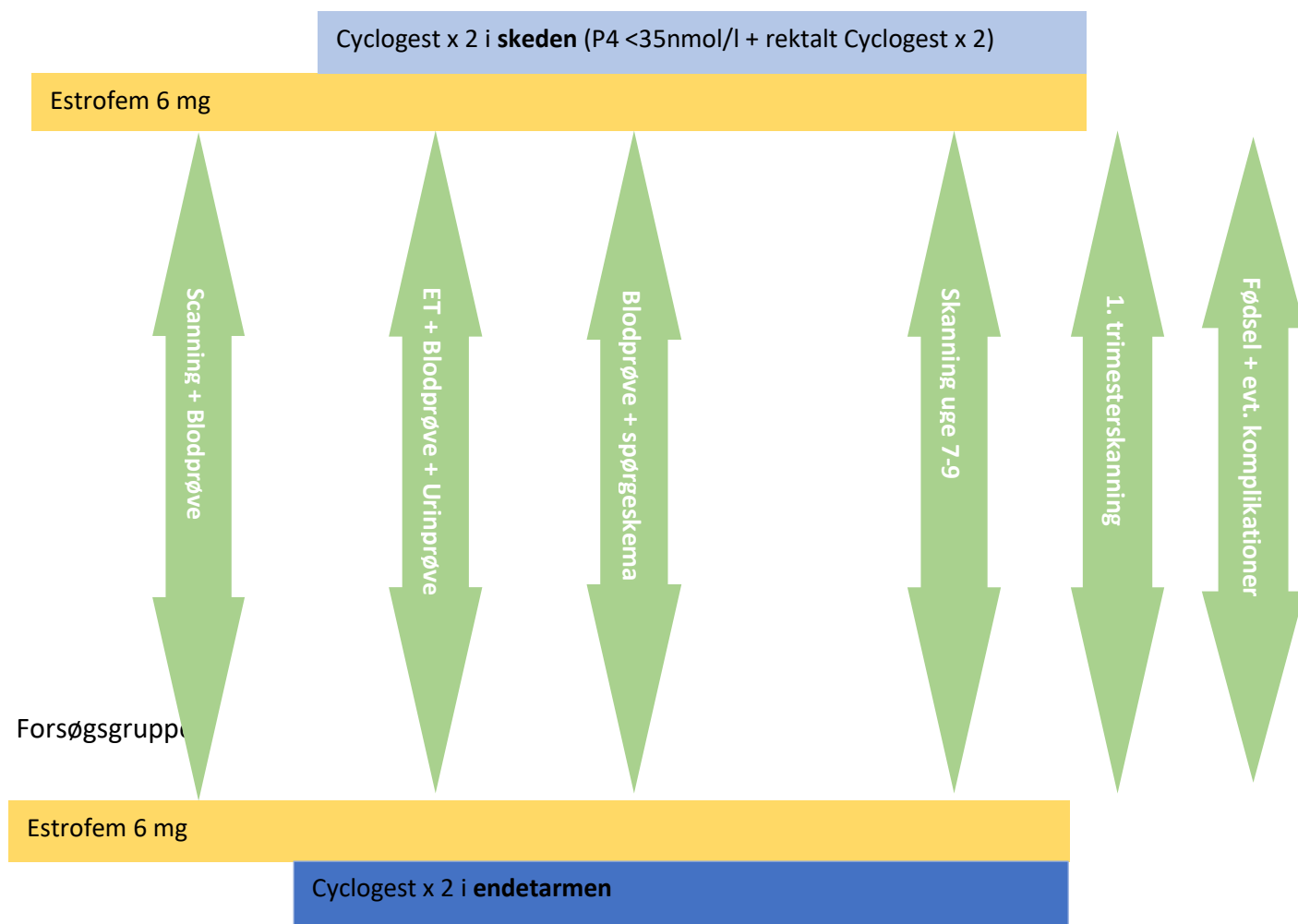
Forventninger til forsøgspersonen

Det er vigtigt, at forsøgspersonen følger de givne instruktioner og rapporterer bivirkninger, anden medicinering, anden behandling og/eller indlæggelse på hospital.

Forsøgsplan

	Besøg	Medicin	Monitorering af bivirkninger	Prøvetagning	Skanning
Screening for mulig deltagelse					
Patientkontakt og studieinformation					
2. cyklusdag		Start 6 mg Estradiol (alle)			
Studieinformation accept af studiedeltagelse Ultralvyskanning	1			Begge grupper: Blodprøve (Østrogen)	Skanning
5 dage før ægtilbagelægning		Standard gruppe: Cyclogest 400mg/12timer i skeden (07.00 og 19.00) Forsøgsgruppe: Cyclogest 400mg/12timer i endetarmen (07.00 og 19.00)			
Ægtilbagelægning	2	Standard gruppe: P4 <35nmol/l ET-dag + tillæg af Cyclogest 400mg/12timer i endetarmen (0700 og 19.00) til uge 8+0	X	Begge grupper: Blodprøve (P4 og Østrogen) Morgenurin	
Graviditetstest (9-11 dage efter ET)	3		Spørgeskema	Begge grupper: Blodprøve (hCG og P4)	
Graviditetsskanning (uge 7+0 – 9+0)	4		Spørgeskema		Skanning
Graviditetsuge 10+0		Stoppe med Estradiol og Cyclogest			
Graviditetsuge 10+3 – 11+3			Telefonopkald		
1. trimester skanning uge 12+					Skanning
Opfølgning af fødselsdata				Studie afslutning	

Standard gruppe (kontrolgruppe)



P4: progesteronniveau i blodet

ET: ægtilbagelægning

Nytte ved forsøget

Forsøget vil give viden om:

- Er effekten af progesteron (Cyclogest®) i endetarmen lige så god som i skeden.
- Hvad er det optimale progesteronniveau i blodet når progesteron administreres i endetarmen
- Hvad er det optimale østrogenniveau i blodet
- Hvad er det optimale hormonniveau i urinen

Hvad får du ud af at deltage i studiet:

- Der kan være færre gener ved at anvende Cyclogest i endetarmen
- Du bidrager til ny viden

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Progesteron er et naturligt hormon, som stiger efter ægløsningen i den naturlige cyklus.

Hormonniveauerne under forsøgsbehandlingen ligger i samme niveau som i den naturlige cyklus, så derfor forventes der kun få og forbigående bivirkninger i forbindelse med behandlingen.

Almindelige bivirkninger til progesteron behandling er træthed, hedeture, ømme bryster, udspilet mave og forstoppelse. Sjældnere bivirkninger kan være ændret sindsstemning, hovedpine, svimmelhed, ændret smagssans, blødning, diarre, opkastning, nattesved, ledsmerter, vægtøgning, følelse af ændret kropstemperatur og allergisk reaktion. I forbindelse med administration af progesteron i skeden er der gener fra skedeåbningen pga. udflåd. Dette er væsentligt mindre i forbindelse med administration i endetarmen. Derimod kan der være lette gener ved indføring af medicinen i endetarmen, diarre, øget luftafgang og irritation fra endetarmen.

I forbindelse med blodprøvetagning kan der opstå kortvarigt ubehag svarende til indstiksstedet og ud over tidsforbrug er der ingen gener i forbindelse med opsamling af urin.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor om at fortælle, hvis du oplever bivirkninger og problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Der er ikke tidligere lavet studier med tilbagelægning af optøede æg, hvor progesteron kun har været anvendt via endetarmen. Man ved derfor ikke hvilket progesteronniveau i blodet der er det optimale ved denne behandling og man vil derfor ikke få tilført ekstra progesteron, hvis man kun får tilført progesteron via endetarmen (forsøgsgruppen). Blodprøvesvar i forsøgsgruppen vil kun blive brugt i studiet. Det kan ikke udelukkes, at der er en teoretisk risiko for, at graviditetschancen reduceres hos patienter, som kun får tilført progesteron gennem endetarmen. Risikoen vurderes imidlertid at være minimal, da progesteronniveauet i blodet efter administration gennem endetarmen generelt er højere end efter administration gennem skeden.

Journaloplysninger

Dit samtykke til at deltage i studiet giver de forsøgsansvarlige og deres repræsentanter lov til at anvende journaloplysninger fra din fertilitetsbehandling og graviditetsudkommet med henblik på at gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget og om nødvendigt indhente manglende informationer i Sundhedsjournalen. Alle indhentede informationer videregives til projektet. Samtykket omfatter også adgang til videregivelse og behandling af nødvendige oplysninger om bl.a. dit helbred, hormonniveauer og andre fortrolige oplysninger, men vil forinden blive

anonymiseret. Dette indebærer at personfølsomme oplysninger ikke vil kunne relateres til din person eller dit CPR-nummer. Ligeledes vil alt biologisk materiale blive mærket med et anonymiseret studienummer. Der vil ikke blive givet personhenførbare oplysninger til personer eller institutioner uden for Fertilitetsklinikken i Skive.

I tilfælde af at urinen skal analyseres uden for Danmark, vil materialet blive anonymiseret og databeskyttelsesforordningen kapitel V vil blive overholdt.

Relevante myndigheder såsom Lægemiddelstyrelsens inspektører og GCP-enheden har adgang til hele din journal i forbindelse med forsøget med henblik på den lovpligtig inspektion af kliniske forsøg.

Under forsøget vil dansk databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen blive overholdet.

Andre behandlingsmuligheder

En standard hormonbehandling i forbindelse med tilbagelægning af æg består af Estradiol tabletter og vaginalt administreret progesteron og evt. ekstra progesteron i endetarmen, hvis progesteronniveauet er lavt. Forsøgsbehandlingen adskiller sig fra en standard behandling på den måde, at kvinder i forsøgsgruppen vil administrere progesteron i endetarmen i stedet for i skeden.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Alle kvinder der opfylder inklusions- og eksklusionskriterierne kan deltage i forsøget, men man kan kun deltage én gang. I tilfælde af at man under forsøget udvikler svære bivirkninger, ikke længere opfylder inklusions- eller eksklusionskriterierne eller ikke følger protokollens forskrifter, vil forsøget blive afbrudt. Den videre behandling vil blive varetaget af fertilitetsklinikkenes læger og afbrydelsen vil ikke have nogen konsekvens for dit videre behandlingsforløb.

Oplysninger om økonomiske forhold

Gedeon Richter støtter forsøget med 564 000 kr som dækker udgifterne til forsøget og analyser. Derudover leverer de forsøgsmedicinen (Cyclogest). De forsøgsansvarlige har ingen økonomisk gevinst ved projektet og der gives ikke vederlag til forsøgspersonerne.

Adgang til forsøgsresultater

Forsøgsresultaterne vil blive publiceret i et internationalt tidsskrift. Desuden vil der et år efter afslutningen, blive sendt et resume af studiet til det europæiske Clinical Trials Information System.

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt", som du har fået udleveret eller kan tilgå via følgende link.

Link: https://nationaltcenterforetik.dk/Media/637997088999665897/Fr_du_beslutter_digpdf.pdf

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte studiepersonalet på klinikken.

Kontaktpersoner

På hverdage kl. 8:00-15:00

Overlæge Birgit Alsbjerg og Studiepersonale

Reservevej 25, 7800 Skive

Tlf. +45 78445718

E-mail: fertilitetsklinikken@midt.rm.dk

Med venlig hilsen

Professor Peter Humaidan og Overlæge Birgit Alsbjerg