

KLINISKT STUDIEPROTOKOLL

Studietitel:

Skyddar NSAID mot Post-ERCP Pankreatit (PEP)?

Studiedesign: En öppen, randomiserad, fas IV multicenterstudie

Sponsor Projektnummer: Post-ERCP-01

EudraCT nummer: 2017-04250-42

Prövningsprodukt: Diklofenak

Sponsor: Region Västmanland

**Sponsorrepresentant/
Koordinerande prövare:** Staffan Eriksson, Överläkare
021-173000,
staffan.eriksson@regionvastmanland.se

The clinical study will be conducted, and essential documentation archived, in compliance with the ICH Guideline for Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration.

The following amendment(s) is/are accompanying the protocol:

1. Date:	Contact Person (<i>initials</i>):
2. Date:	Contact Person (<i>initials</i>):

SAMMANFATTNING

Titel: Skyddar NSAID mot Post-ERCP Pankreatit (PEP)?	
Sponsor: Västmanlands Läns Landsting	
Prövare och kliniker: Västerås (Staffan Eriksson), Huddinge (Urban Arnelo), Uppsala (Arne Eklund), Sunderbyn (Lars Enochsson) och Mora (Johanna Österberg)	
Planerad studieperiod: Q3 2018-Q3 2020	Fas: IV
Mål: Studiens primära mål är att utvärdera om profylax med Diklofenak i dosen 100 mg rektalt givet i omedelbar anslutning till ERCP skyddar mot PEP.	
Studiedesign: Öppen, randomiserad, två parallella grupper, jämförelse av Diklofenak mot ingen profylaktisk behandling i samband med ERCP.	
Planerat antal patienter 1000	
Diagnos: Hinder i gallgångarna som skall åtgärdas med ERCP	
Inklusionskriterier: För att ingå i studien måste följande kriterier vara uppfyllda: <ul style="list-style-type: none">• > 18 år• Patienter (akuta och elektiva) som genomgår ERCP• Givet skriftligt samtycke till att delta i studien	

SAMMANFATTNING

Exklusionskriterier:

För att ingå i studien får inget av följande kriterier vara uppfyllt:

- Patienter som genomgår enstegs rendezvous ERCP i samband med kolecystektomi (ERCP peroperativt över trancystisk ledare till duodenum där man på peroperativt kolangiografi upptäckt sten i djupa gallvägarna)
- Patienter överkänsliga mot NSAID.
- Patienter med regelbunden/daglig NSAID-medicinering
- Patienter med grav hjärtsvikt (ASA klassificering >4), njursvikt (GFR <30 ml/min) eller grav koagulationsrubbnig, alternativt tidigare/pågående ulcusblödning.
- Patienter som efter tidigare kirurgi saknar analkanal och därmed omöjliggörande av rektal administrering av läkemedel.
- Kvinnor som är gravida eller ammande.
- Patienter som inte behärskar svenska språket.

Studieläkemedel, dos och administrering:

Diklofenak, 100 mg suppositorier

Behandlingsperiod:

I samband med ERCP, 30-dagars uppföljning

Kontroll, dos och administrering:

1x100 mg administrerat rektalt

Utvärdering:

Effekt:

Antal fall av PEP i respektive grupp (profylax/ingen profylax).

Säkerhet:

Antal medicinska händelser (Adverse Events) som kan relateras till NSAID -behandlingen

Antal dödsfall i respektive grupp (profylax/ingen profylax)

Statistiska metoder:

Tidigare studier har visat på att risken för PEP minskar från 5% till 2% om NSAID ges inför ingreppet. För att bekräfta motsvarande effekt krävs sammanlagt 461 patienter i vardera armen för att uppnå 80% chans att påvisa en signifikant skillnad på nivån $p < 0.05$. För att kompensera för bortfall planerar vi att inkludera minst 1000 patienter. Analyserna utförs med chi-två test.

1 INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	SID
1 INNEHÅLLSFÖRTECKNING	4
2 LISTA ÖVER ANVÄNDA FÖRKORTNINGAR.....	6
3 STUDIEORGANISATION.....	7
4 SIGNATURER	8
5 BAKGRUND	9
5.1 RATIONAL FÖR STUDIEN	10
5.2 TIDSPÄN	11
6 MÅL.....	11
6.1 PRIMÄRT MÅL.....	11
6.2 SEKUNDÄRA MÅL.....	11
7 EFFEKTVARIABLER I STUDIEN	11
7.1 PRIMÄR EFFEKTVARIABLER.....	11
7.2 SEKUNDÄRA EFFEKTVARIABLER	11
8 STUDY DESIGN.....	12
8.1 STUDIEDESIGN OCH GENOMFÖRANDE	12
8.2 STUDIESCHEMA	13
9 STUDIEPOPULATION	14
9.1 INKLUSIONSKRITERIER.....	14
9.2 EXKLUSIONSKRITERIER	14
9.3 FÖRTIDA AVSLUT AV STUDIEN (WITHDRAWAL).....	15
9.4 SCREENING- OCH IDENTIFIERINGSSLISTA	15
10 BEHANDLING	15
10.1 ADMINISTERING AV STUDIELÄKEMEDEL.....	15
10.2 BESKRIVNING AV STUDIELÄKEMEDEL	16
10.3 FÖRPACKNING OCH MÄRKNING AV STUDIELÄKEMEDEL.....	16
10.4 FÖRVARING OCH HANTERING	16
10.5 RANDOMISERING OCH BLINDNING	16
10.6 SAMTIDIG BEHANDLING (CONCOMITANT TREATMENT).....	16
10.7 FÖLJSAMHET.....	16
10.8 ACCOUNTABILITY OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS	16
10.9 FORTSATT BEHANDLING	17
11 MÄTNING AV EFFEKT	17
12 SÄKERHETSVÄRDERING	17
12.1 DEFINITION AV ADVERSE EVENTS	17
12.2 METODER FÖR ATT RAPPORTERA ADVERSE EVENTS.....	17
12.3 BEDÖMNING AV INTENSITET	17
12.4 BEDÖMNING AV ORSAKSSAMBAND.....	18
12.5 DEFINITION AV SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)	18
12.6 RAPPORTERING AV SAE OCH SUSAR.....	18
12.7 UPPFÖLJNING AV ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENTS	19

Protocol version and date

12.8	ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING (DSUR)	19
12.9	PROCEDUR VID AKUT NÖDSITUATION	19
12.10	LABORATORIE-ANALYSER	19
13	DATAHANTERING OCH STATISTIK	20
13.1	DATAHANTERING	20
13.2	STATISTISK ANALYS	20
13.3	BERÄKNING AV POPULATIONSSTORLEK	20
14	KVALITETSUPPFÖLJNING	21
14.1	TILLGÅNG TILL KÄLLDATA	21
14.2	PATIENTJOURNALDATA	21
14.3	MONITORERING	21
15	ETIK	22
15.1	ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	22
15.2	ETISKA ÖVERVÄGANDEN	22
15.3	RISK - NYTTA	22
15.4	PATIENTINFORMATION OCH SAMTYCKE	22
16	DATAHANTERING OCH JOURNALFÖRING	23
16.1	STUDIADATA	23
16.2	ARKIVERING AV STUDIADATA	24
17	FÖRSÄKRING	24
18	PUBLIKATIONSPLAN	24
19	TILLÄGG	24
19.1	ÄNDRINGAR AV STUDIEPROTOKOLLET	24
19.2	ANSÖKNING TILL LÄKEMEDELSVERKET	24
19.3	INFORMATION TILL STUDIEPERSONAL	24
19.4	KRITERIER FÖR ATT AVSLUTA STUDIEN	25
20	REFERENSER	25
21	SIGNATURSIDA FÖR DELTAGANDE KLINIKER	28
22	BILAGOR	28
22.1	HELSINGFORSDEKLARATIONEN	28
22.2	ADVERSE EVENT/SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT FORM	28

2 LISTA ÖVER ANVÄNDA FÖRKORTNINGAR

AE	Adverse Event
CKF	Centrum för Klinisk Forskning
DSUR	Development Safety Update Report
ERCP	Endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi
GCP	Good Clinical Practice
NSAID	Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs
PEP	Post-ERCP Pancreatitis
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

3 STUDIEORGANISATION

<i>Sponsorrepresentant/ Koordinatorande prövare</i>	Staffan Eriksson
	Centrum för klinisk forskning, Ingång 29
	Västmanlands sjukhus
	721 89 Västerås
	Tel 021 17 30 00
	staffan.eriksson@regionvastmanland.se
<i>Ansvarig prövare/ Västerås</i>	Eva-Lena Syrén
<i>Ansvarig prövare/ Karolinska Huddinge</i>	Urban Arnelo
<i>Ansvarig prövare/ Uppsala</i>	Arne Eklund
<i>Ansvarig prövare/ Sunderbyn</i>	Lars Enochsson
<i>Ansvarig prövare/ Mora</i>	Johanna Österberg
<i>Statistiker/ CKF Västerås</i>	Andreas Rosenblad

4 SIGNATURER

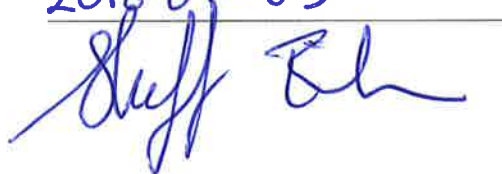
Protokollet är granskat och innehåller all nödvändig information för att genomföra studien.

SPONSORREPRESENTANT/KOORDINERANDE PRÖVARE

Sponsor

Staffan Eriksson
staffan.eriksson@regionvastmanland.se

Signature and date:

2018-07-09


5 BAKGRUND

Endoskopisk retrograd kolangio-pancreatikografi (ERCP) är en vanligt förekommande behandlingsmetod för att åtgärda hinder i gallgångarna och är idag den vanligaste metoden att åtgärda sten i djupa gallvägarna. Nära 8000 ERCP-undersökningar utförs varje år i Sverige. ERCP är behäftad med flera allvarliga komplikationer där PEP är den vanligast förekommande. I GallRiks årsrapport från 2015 rapporteras att incidensen PEP är 4.4% och den har varit konstant under de senaste 5 åren (1). PEP kan i vissa fall bli mycket allvarlig och innebära långa vårdtider och ibland till och med död för patienten.

I stora internationella prospektiva studier har ännu högre incidens av PEP rapporterats, upp till 6.7% (2). Riskfaktorer för PEP innefattar kvinnligt kön, yngre patienter, svår kanylering, kontrastinjektion i pankreasgång, tidigare PEP, normalt bilirubinvärde, ballongdilatation av sfinkter och sfinkter Oddi dysfunktion (3, 4). PEP graderas vanligen enligt Cotton: mild PEP - behov av att söka sjukhus eller förlängd slutenvård upp till 3 dagar, moderat PEP - slutenvård 4-10 dagar, allvarlig PEP_ slutenvård i mer än 10 dagar eller nekros/pseudocysta eller perkutant dränering/kirurgisk intervention (5).

För att minska risken att patienten drabbas av PEP rekommenderas i ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) guidelines från 2014 försiktig kanyleringsteknik med så få kanyleringsförsök som möjligt, att man undviker att spruta kontrast i pankreasgången, och att man vid behov installerar en tunn stent (3-5 Fr) i pankreasgången. Vidare rekommenderas att 100 mg diklofenak eller indometacin ges rektalt i omedelbar anslutning till ERCP-undersökningen (6). NSAID är potenta hämmare av Fosfolipas A2, vilken har betydelse i patogenesen för akut pankreatit.

Den första randomiserade studien som visade en skyddande effekt av NSAID mot PEP utfördes av Murray et al 2003. Studien inkluderade 220 patienter som antingen randomiserades till rektalt diklofenak 100 mg eller placebo omedelbart efter undersökning. 24 patienter fick pankreatit; 7 i diklofenakgruppen och 17 i placebogruppen (7).

I flera senare randomiserade studier har rektalt administrerat indometacin i dosen 100 mg och i omedelbar anslutning till ERCP visat sig kraftigt minska incidensen för PEP jämfört med placebo, framför allt hos högriskpatienter för PEP (8, 9, 10). Det finns dock även prospektiva randomiserade studier där man ej kunnat visa någon preventiv effekt av NSAID mot PEP (11).

En del studier har utförts där man givit NSAID i annan administreringsform än rektalt. Cheon och medarbetare utförde 2007 en randomiserad dubbelblindad studie där 207 patienter gavs 50 mg peroralt diklofenak alternativt placebo 30-90 minuter

innan, samt 4-6 timmar efter ERCP. Incidensen och allvarlighetsgraden av pankreatit skilde sig ej åt mellan grupperna (12).

2009 utförde Altug Senol och medarbetare en prospektiv, placebo-kontrollerad studie där 80 patienter som genomgick ERCP randomiserades till 75 mg intramuskulärt given diklofenak alternativt placebo i kombination med isoton koksalt omedelbart efter ERCP. Incidensen pankreatit skilde sig ej signifikant mellan grupperna. Dock visade subgruppsanalysen att patienter utan sfinkter Oddi dysfunktion som fått diklofenak hade en signifikant lägre incidens pankreatit (13).

En japansk prospektiv randomiserad studie från 2012 har visat att även lägre doser av rektalt givet diklofenak (25-50 mg) kan ge en skyddande effekt mot PEP (14). Tre meta-analyser från 2008-2009 med samlade data från 4 randomiserade studier indikerar att 100 mg rektalt administrerat diklofenak eller indometacin omedelbart före eller efter ERCP ger reducerad risk för PEP (15, 16, 17). Detta har också bekräftats i senare metaanalyser innehållande upp till 11 randomiserade studier (18, 19, 20, 21). En svaghet i de metaanalyser som finns är att de är en sammanställning av studier med relativt få patienter i varje studie, och studiedesignen skiljer sig åt vad gäller t.ex. administreringsätt för NSAID och tiden läkemedlet ges. Proportionen högriskpatienter är också olika mellan studierna.

5.1 RATIONEL FÖR STUDIEN

Olika metoder att förebygga PEP finns beskrivna i litteraturen, där profylax med vissa typer av NSAID i rektal beredningsform, givet i anslutning till ERCP visats skydda mot, och i vissa fall halvera incidensen PEP i randomiserade studier (7, 8, 9). Dock finns även studier där NSAID rektalt ej visat någon skyddande effekt mot PEP (11). Det finns därmed ett behov av fler randomiserade studier för att klarlägga om NSAID innebär en minskad risk för PEP. I vårt land ger vissa enheter rutinmässigt NSAID till patienterna i samband med ERCP medan andra sjukhus ej ger läkemedlet på denna indikation.

Studien designas som en prospektiv randomiserad multicenterstudie och bygger på data i det nationella kvalitetsregistret GallRiks 2018-06-01-2020-06-01. Den syftar till att utvärdera om profylax med Diklofenak i dosen 100 mg, rektalt givet i omedelbar anslutning inför ERCP, skyddar mot PEP. Genom att inkludera en obehandlad kontrollgrupp hoppas vi bättre kunna klargöra hur stor nytta är av att ge läkemedlet kontra riskerna för att förebygga PEP.

Studien kommer att genomföras i enlighet med Helsingforsdeklarationen, regelverket GCP, samt nationella lagar och riktlinjer. Förhoppningsvis kan denna studie ytterligare bidra till kunskapsläget i denna fråga och bidra till att en nationell enhetlig rutin skapas för våra ERCP-patienter.

5.2 TIDSPLAN

Studien beräknas att genomföras på klinikerna under perioden 2018 09 01 – 2020 09 01.

6 MÅL

6.1 PRIMÄRT MÅL

Studiens primära mål är att utvärdera om profylax med Diklofenak i dosen 100 mg rektalt givet i omedelbar anslutning till ERCP skyddar mot PEP.

6.2 SEKUNDÄRA MÅL

Studiens sekundära mål är att visa att:

- NSAID-preparat på denna indikation kan ges utan betydande risk för komplikationer.
- NSAID-profylax minskar mortaliteten efter ERCP.

7 EFFEKTVARIABLER I STUDIEN

7.1 PRIMÄR EFFEKTVARIABEL

Antal fall av PEP i respektive grupp (profylax/ingen profylax).

7.2 SEKUNDÄRA EFFEKTVARIABLER

Antal medicinska händelser (Adverse Events) som kan relateras till NSAID - behandlingen.

Antal dödsfall i respektive grupp (profylax/ingen profylax).

8 STUDY DESIGN

8.1 STUDIEDESIGN OCH GENOMFÖRANDE

Studien designas som en prospektiv öppen randomiserad multicenterstudie och bygger på data i det nationella kvalitetsregistret GallRiks. Deltagande centra är Huddinge (ca 900 ERCP/år), Uppsala (ca 300 ERCP/år), Västerås (ca 300 ERCP/år), Sunderbyn (drygt 200 ERCP/år) och Mora (knappt 100 ERCP/år).

Inför ERCP registreras bakgrundsdata i GallRiks. Patienten har innan ERCP blivit muntligt och skriftligt informerad om studien och har fyllt i ett samtyckesformulär där hon/han givit samtycke till att delta i studien. Formuläret kan antingen fyllas i på avdelningen/mottagningen i förväg eller i omedelbar anslutning till undersökningen. Med fördel kan samtyckesformuläret skickas till patienten i samband med kallelsen till ERCP vad gäller de elektiva patienterna.

Genom en randomiseringsfunktion, som framträder när ansvarig undersökare loggat in och lagt in studiepatienten i GallRiks-registret besvaras frågan:

Ska patienten inkluderas i PEP profylax studien?

1. Ja
2. Nej, uppfyller inte inklusionskriterierna
3. Nej, avböjer deltagande
4. Nej, patienten inte tillfrågad

Om ovanstående fråga besvaras med ja görs randomiseringen i databasen och besked om vilken grupp patienten allokeras till sker direkt online. De två grupperna är:

- 1) Ingen profylax
- 2) Profylax med 100 mg Diklofenak rektalt

Om patienten randomiseras till att få läkemedel ges detta preoperativt innan sedering/narkos och innan undersökningsstart (inom 30 minuter innan ERCP). Profylax med Diklofenak kan ges oberoende av om patienten får annan läkemedelsprofylax innan undersökningen, t.ex. antibiotika. Här följer varje enhet/sjukhus sina egna rutiner.

Tillhör patienten gruppen ingen profylax sker ingenting utöver normal klinisk rutin.

Efter ingreppet registreras alla åtgärder i GallRiks enligt gängse rutin. Efter 30 dagar utförs sedvanlig uppföljning av GallRiks koordinators på respektive enhet. Uppföljningen sker i form av retrospektiv journalgenomgång och då registreras pankreatit och andra komplikationer i form av blödning, återinläggning på sjukhus, förlängd vårdtid etc.

För de patienter som inkluderats i studien och drabbats av pankreatit kommer även en journalgenomgång och gradering av allvarlighetsgraden av pankreatit enligt Cotton att utföras av studieansvarig på respektive enhet.

De allvarliga medicinska händelser/biverkningar som uppmärksammas i samband med 30-dagars uppföljningen och som kan misstänkas vara relaterade till studieläkemedlet samlas in och registreras (se avsnitt 12.2).

När 500 patienter inkluderats kommer data från 30-dagars uppföljningen i GallRiks att gås igenom avseende frekvensen av PEP samt mortalitet i vardera av de två grupperna (profylax/ingen profylax). Hos de patienter som drabbats av PEP kommer patientjournalen att granskas avseende allvarlighetsgraden av PEP enligt Cotton's kriterier. Efter studieavslut sker samkörning med Socialstyrelsens dödsorsaksregister.

8.2 STUDIESCHEMA

Tabell 1 Studieaktiviteter

	Baseline	30 dagar
	Patientjournal/ GallRiks register	Journalgenomgång
Demografi (ålder, kön)	x	
ASA-klass	x	
Rökning	x	
Comorbiditet ¹	x	
Inklusions/exklusions- kriterier ²	x	
Datum för signerat samtycke	x	
Randomisering i GallRiks profylax/icke-profylax	x	
Indikation för ERCP	x	
Akut/elektiv ERCP	x	
Dagkirurgi/Inneliggande	x	
Uppgift om tidigare ERCP:er/gallkirurgi	x	
Pågående pankreatit ja/nej	x	
Procedurrelaterade data ERCP ³	x	
Administrering av diklofenak eller inte	x	
Samtidig medicinering, t.ex antibiotika	x	x

Adverse events misstänkt relaterade till diklofenak (30-dagars uppföljning)	x	x
Outcome – PEP (30-dagarsuppföljning) ⁴	x	x
Förlängd vårdtid/återinläggning	x	x
Bedömning - PEP Cotton´s kriterier		x
Outcome - mortalitet		x

1. Hjärtkärlsjukdom, lungsjukdom, diabetes, obesitas
2. Inklusive klassificering av eventuell hjärtsvikt (ASA-klassificering) och njursvikt (GFR-mätning)
3. Inkluderande information om undersökningstid, om det var "svår kanylning", om precut utfördes, om man var inne i pancreasgången, om man utfört dilatation, om px togs, om man lade stent i pancreasgången, om man utförde "specialundersökning", t.ex. peroral kolangiografi samt sederingsform och undersökningstid, Samtliga dessa data registreras i GallRiks i anslutning till ERCP-proceduren..
4. Journaluppföljning, analyser av data sker efter 500 patienter.

9 STUDIEPOPULATION

9.1 INKLUSIONSKRITERIER

För att ingå i studien måste följande kriterier vara uppfyllda:

- > 18 år
- Patienter (akuta och elektiva) som genomgår ERCP
- Givet skriftligt samtycke till att delta i studien

9.2 EXKLUSIONSKRITERIER

För att ingå i studien får inget av följande kriterier vara uppfyllt:

- Patienter som genomgår enstegs rendezvous ERCP i samband med kolecystektomi (ERCP peroperativt över transcystisk ledare till duodenum där man på peroperativ kolangiografi upptäckt sten i djupa gallvägarna)
- Patienter överkänsliga mot NSAID.
- Patienter med regelbundet/dagligt intag av NSAID-medicinering.

- Patienter med grav hjärtsvikt (ASA klassificering >4), njursvikt (GFR <30 ml/min) eller grav koagulationsrubbnig, alternativt tidigare/pågående ulcusblödning.
- Patienter som efter tidigare kirurgi saknar analkanal och därmed omöjliggörande av rektal administrering av läkemedel.
- Kvinnor som är gravida eller ammande.
- Patienter som inte behärskar svenska språket.

9.3 FÖRTIDA AVSLUT AV STUDIEN (WITHDRAWAL)

Patienten har alltid möjlighet att avsluta studien i förtid utan att det får några konsekvenser för t ex framtida vård. Om patienten väljer att gå ur studien kommer inga ytterligare data om patienten att samlas in.

Ansvarig prövare kan väja att avsluta patientens deltagande av medicinska eller andra skäl. Patienter som utgår kommer inte att ersättas av andra patienter.

Sponsor kan avsluta studien i förväg, exempelvis pga för låg patientinklusion. Om studien avslutas i förtid kommer LäkeMedelsverket att meddelas inom 15 dgr, och informationen kommer att registreras i de offentliga databaser där studien finns registrerad.

9.4 SCREENING- OCH IDENTIFIERINGSSLISTA

Patienter som uppfyller inklusionskriterierna, men inga exklusionskriterier kommer att tillfrågas om deltagande. Ingen screening log kommer att föras. Däremot listas samtliga patienter som randomiseras i studien på en identifieringslista, där persondata kommer att användas för att följa upp patienterna i GallRiks.

10 BEHANDLING

10.1 ADMINISTERING AV STUDIELÄKEMEDEL

Om patienten randomiseras till att få läkemedel ges detta preoperativt innan sedering/narkos och innan undersökningsstart (inom 30 minuter innan ERCP). Profylax med Diklofenak kan ges oberoende av om patienten får annan läkemedelsprofylax innan undersökningen, t.ex. antibiotika. Här följer varje enhet/sjukhus sina egna rutiner.

10.2 BESKRIVNING AV STUDIELÄKEMEDEL

Diklofenak, 100 mg suppositorier är ursprungligen tillverkat under varumärket Voltaren (tillverkare Novartis), men finns också som generikapreparat under varumärket Diklofenak Mylan. (tillverkare Mylan) Klinikerna kan använda båda sorterna. Man kan även välja att ge 2 stycken supp 50 mg i stället för 1 supp 100 mg.

10.3 FÖRPACKNING OCH MÄRKNING AV STUDIELÄKEMEDEL

Diklofenak kommer att distribueras i sin originalförpackning ifrån klinikens läkemedelsförråd. Ingen tilläggsmärkning kommer att göras.

10.4 FÖRVARING OCH HANTERING

Läkemedlet förvaras i klinikens läkemedelsförråd enligt gängse rutiner.

10.5 RANDOMISERING OCH BLINDNING

Genom en randomiseringsfunktion, inlagd i GallRiks och som framträder när ansvarig undersökare loggat in och lagt in studiepatienten i registret inför start av ERCP randomiseras patienten antingen till:

- 1) Ingen profylax alls
- 2) Profylax med 100 mg Diklofenak rektalt

10.6 SAMTIDIG BEHANDLING (CONCOMITANT TREATMENT)

Profylax med Diklofenak kan ges oberoende av om patienten får annan läkemedelsprofylax innan undersökningen, t.ex. antibiotika. Varje enhet/sjukhus följer sina egna rutiner.

10.7 FÖLJSAMHET

Behandlingen ges endast vid ett tillfälle i samband med undersökningen, därför behövs ingen uppföljning av följsamheten.

10.8 ACCOUNTABILITY OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS

Administreringen noteras i patientjournalen. Tomma förpackningar kastas efter användning.

10.9 FORTSATT BEHANDLING

Inte aktuellt då behandling endast ges i samband med ERCP.

11 MÄTNING AV EFFEKT

Inga mätningar kommer att genomföras i studien. Om patienten drabbas av PEP kommer den att behandlas och journalföras enligt klinisk rutin, och allvarlighetsgraden bedömas enligt Cottons kriterier. Information om PEP kommer att föras över från journal till Gallriks-registret enligt rutin.

12 SÄKERHETSVÄRDERING

Samtliga allvarliga medicinska händelser kommer att rapporteras till sponsor (se 12.5 och 12.6). Om händelsen klassas som mindre allvarlig kommer endast händelser som har en möjlig relation till användningen av diklofenak att rapporteras.

12.1 DEFINITION AV ADVERSE EVENTS

En medicinsk oönskad händelse (adverse event) behöver inte nödvändigtvis ha ett orsakssamband med studieläkemedlet. Det kan vara ett ogynnsamt kliniskt tecken, symtom, medicinskt klagomål eller kliniskt relevant förändring av laboratorievärden eller kliniska tester. Olyckor, kirurgiska ingrepp som ej planerats tidigare, förändringar i medicinering eller försämring i sjukdom kan klassas som en medicinskt oönskad händelse.

12.2 METODER FÖR ATT RAPPORTERA ADVERSE EVENTS

Om en oönskad händelse (adverse event) inte klassas som allvarlig (se 12.5) kommer endast händelser som har en möjlig relation till användningen av diklofenak att rapporteras. Registrering sker på formulär för biverkningar (AE-formulär). Formulären skickas en gång om året till sponsor för registrering i en AE-databas.

12.3 BEDÖMNING AV INTENSITET

Prövaren skall bedöma intensiteten på biverkan enligt följande

- Mild: Patientens normala funktion påverkas inte.
- Moderate: Patientens normala funktion påverkas i viss mån.
- Severe: Patientens normala funktion påverkas väsentligt.

12.4 BEDÖMNING AV ORSAKSSAMBAND

Prövaren skall bedöma om den medicinska händelsen kan tänkas ha ett samband med studieläkemedlet eller ej. Orsakssambandet skall klassificeras enligt följande:

- Icke-relaterad; Mycket liten eller ingen möjlighet till ett samband mellan studieläkemedel och händelse.
- Eventuellt relaterad: Sambandet mellan studieläkemedel och händelse är okänt, dock är det inte uppenbart att händelsen har en annan orsak.
- Förmodligen relaterad: Det finns ett rimligt orsakssamband mellan studieläkemedel och händelse. Baserat på Prövarens kliniska erfarenhet är orsakssambandet troligt.

Om händelsen inte är en SAE (se 12.5) och klassificeras som icke-relaterad kommer den ej att rapporteras.

12.5 DEFINITION AV SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)

En allvarlig oönskad medicinsk händelse (Serious Adverse Event) definieras enligt följande:

- Resulterar i död
- Är livshotande vid tidpunkten för händelsen
- Kräver sjukhusinläggning
- Kräver förlängning av sjukhusinläggning
- Resulterar i beständigt eller signifikant handikapp/oförmåga
- Är en medfödd missbildning

12.6 RAPPORTERING AV SAE OCH SUSAR

Prövarens rapportering till Sponsor skall täcka alla allvarliga medicinska händelser, oavsett om de kan relateras till studieläkemedlet eller ej. Rapporteringen skall ske inom 24 tim efter att Prövaren fått vetskap om händelsen. Rapporteringen görs på ett scannat SAE-formulär till Sponsor (Staffan Eriksson/Västmanlands sjukhus, staffan.eriksson@regionvastmanland.se). Om ej fullständig information finns att tillgå skall en uppföljningsrapport skickas inom 4 dagar.

Prövaren skall också informera Sponsor om andra säkerhetsproblem såsom ökad frekvens och/eller svårighetsgrad av biverkningar.

Om en SAE klassas som en oväntad händelse, misstänkt relaterad till läkemedlet, dvs en Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR), skall den rapporteras till Läkemedelsverket och, om tillämpligt Etikprövningsnämnden. Rapporteringen

skall ske så snart som möjligt, dock senast inom 7 dagar från att Sponsor har fått vetskap om händelsen. Senast inom ytterligare 8 dagar skall rapporten så långt det är möjligt kompletteras med ytterligare information. Rapportering av övriga ej livshotande SUSARs skall ske inom 15 dagar från det att Sponsor fått vetskap om händelsen. Det är Sponsors ansvar att klassificera och rapportera SUSARs.

Rapporteringen sker på CIOMS-formulär för vidare rapportering i den elektroniska databasen EudraVigilance, vilket sköts av Läkemedelsverket efter att ansökan om denna service godkänts.

12.7 UPPFÖLJNING AV ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENTS

En allvarlig medicinsk händelse eller en biverkan relaterad till studieläkemedlet kommer att följas upp efter 30 +/-5 dagar genom ett besök på kliniken, eller ett telefonsamtal till patienten.

12.8 ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING (DSUR)

En årlig säkerhetsrapportering (en sk DSUR) kommer att skickas till Läkemedelsverket. Den kommer innehålla en lista över samtliga SAE som inträffat i studien tillsammans med en uppdaterad riskbedömning.

12.9 PROCEDUR VID AKUT NÖDSITUATION

Ansvarig prövare skall försäkra sig om att det finns en organisation för att hantera akuta nödsituationer i samband studien.

Om en sådan inträffar skall sponsor/koordinerande medprövare kontaktas snarast möjligt.

Kontaktperson: Eva-Lena Syrén
Telefon nr: 0703629034

E-mail: eva.lena.syren@regionvastmanland.se

12.10 LABORATORIE-ANALYSER

Analys av pankreasamylas, CRP, lever- och njurstatus kommer att ske i enlighet med klinisk rutin. Analysresultaten kommer att hämtas från patientjournalerna.

13 DATAHANTERING OCH STATISTIK

13.1 DATAHANTERING

Varje centra/sjukhus kommer att gå in i sina egna patienters journaler och därefter rapportera data till studien. Således kommer patientens journal ej att vara tillgänglig för alla deltagande centra i studien, men övriga uppgifter och data som kan avläsas i GallRiks kommer att kunna ses av samtliga deltagande centra.

För de patienter som inkluderats och som drabbas av PEP planerar vi att redovisa allvarlighetsgrad enligt Cotton som en extra variabel i GallRiks.

Registerdata och journaldata uttages efter godkända ansökningar till Läkemiddelsverket och Etikprövningsnämnden. All spårbar data kommer att insamlas, analyseras och förvaras på särskild forskningsdator (låst fil) och vara åtkomliga endast för de personer som arbetar med/är ansvariga för studien. De data som redovisas kommer att vara kodade. Lagar och bestämmelser om behandling av personuppgifter, sårbarhet, arkivering och sekretess kommer att följas strikt. Databearbetning kommer att ske tillsammans med statistiker knuten till CKF (Centrum för Klinisk Forskning i Västerås). Resultaten från studien kommer att skickas in till vetenskaplig tidskrift, peer-review, för publicering.

13.2 STATISTISK ANALYS

Databearbetning kommer att ske tillsammans med statistiker knuten till CKF (Centrum för Klinisk Forskning i Västerås) i enlighet med en statistisk analysplan (SAP).

Samtliga patienter som randomiserats till studien kommer att ingå i analyspopulationen. Bortfall av patienter i studien kommer att redovisas.

13.3 BERÄKNING AV POPULATIONSTORLEK

Tidigare studier har visat på att risken för PEP minskar från 5% till 2% om NSAID ges inför ingreppet. För att bekräfta motsvarande effekt krävs sammanlagt 461 patienter i vardera armen för att uppnå 80% chans att påvisa en signifikant skillnad på nivån $p < 0.05$. För att kompensera för bortfall planerar vi att inkludera minst 1000 patienter.

14 KVALITETSUPPFÖLJNING

14.1 TILLGÅNG TILL KÄLLDATA

Prövare/kliniker kommer att tillåta studierelaterad monitorering, audits och regulatoriska inspektioner genom att ge tillgång till källdata/patientjournaler. Sponsor försäkras om att alla patienter har gett sitt skriftliga samtycke till att personal från sponsor och eventuellt regulatoriska myndigheter får tillgång till hans/hennes patientjournal.

14.2 PATIENTJOURNALDATA

Följande studiedata skall registreras i patientjournalen.

- Studienummer och titel
- Patientnummer
- Datum för signerat samtycke
- Diagnos
- Uppfyller inklusionskriterier
- Datum för behandling och 30-dagarsuppföljning
- AE relaterade till studieläkemedlet
- SAE
- Studieavslut (i förtid eller enligt protokoll)

14.3 MONITORERING

I enlighet med Good Clinical Practice (GCP) kommer monitorering av studien att organiseras av Sponsor. Under studien har monitorn regelbunden kontakt med deltagande kliniker för att försäkra sig om att studien genomförs och dokumenteras i enlighet med studieprotokollet, ICH-GCP och andra tillämpliga regelverk. Studiekliniken kan också bli föremål för ytterligare kvalitetsgranskning genom audit av sponsor eller inspektion av Läkemedelsverket. Prövare och studiepersonal måste vara närvarande och avsätta tillräckligt med tid under såväl monitoreringsbesök som eventuella audits eller inspektioner.

Varje studieklinik kommer att ha ett startmöte, antingen på kliniken eller via telefon/dator. Monitoreringen kommer att skötas av särskilt utsedd forskningssjuksköterska och monitoreringsplan kommer att upprättas.

Prövare och övrig studiepersonal skall tillhandahålla ett curriculum vitae (CV) för att visa att man har kompetensen för att utföra de studieuppgifter man har ansvar för. Studiepersonalen skall, tillsammans med de uppgifter man har i studien, finnas på studiens signatur-och delegeringslista.

15 ETIK

15.1 ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN

Det är Prövarens ansvar att studieprotokollet och patientinformationen är godkända av Etikprövningsnämnden (EPN) innan någon patient inkluderas i studien.

Sponsor kommer att rapportera alla allvarliga händelser som kan relateras till läkemedlet (inkluderande SUSARs) till EPN. Då studien avslutats (i förtid eller enligt protokoll), måste EPN informeras.

15.2 ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Studien kommer att genomföras i enlighet med protokollet, tillämpliga regulatoriska krav, GCP och Helsingforsdeklarationen (Appendix 21.5).

15.3 RISK - NYTTA

En riskanalys av studien identifierade de risker som listas i tabellen nedan. Även de åtgärder som vidtas för att minimera riskerna listas.

	Risk	Åtgärd
1.	Njursvikt av diklofenak	Bedöma njurfunktion med hjälp av kreatinin och/eller GFR inför ERCP. Minimera risk för dehydrering genom uppvätskning. Om njurfunktionsnedsättning uppträder monitoreras GFR och medicinska åtgärder insättes.
2.	Blödande magsår upptäcks vid ingreppet eller efteråt.	Magsårsterapi sätts in
3.	Allergisk reaktion/anafylaxi	Följa sedvanliga rutiner för att larma anestesi. Kortisoninjektion/intubering vid behov enligt klinisk rutin.
4.	Hjärtsvikt/kardiovaskulär incident	Monitorering av puls och vitalparametrar under undersökningen. EKG-registrering innan enligt klinisk rutin.

Nytta är möjligheten att hitta en behandling för att minska frekvensen av PEP och därmed minskad morbiditet och mortalitet i samband med ERCP.

15.4 PATIENTINFORMATION OCH SAMTYCKE

Det är Prövarens ansvar att ge varje patient fullständig och adekvat information om studien vad det gäller syftet, vilka procedurer patienten skall genomgå och möjliga risker och fördelar med att delta i studien. Alla patienter skall ges möjlighet att ställa

frågor om studien och ska ges tillräcklig tid att ta beslut om att delta eller ej. Den skriftliga patientinformationen får inte ändras utan att sponsor och etikprövningsnämnd godkänt det.

Deltagarna kommer att informeras om att de deltar frivilligt och att de kan besluta om att avbryta studien när som helst utan att ge någon närmare förklaring. De informeras också om att utgå ur studien inte påverkar deras rättigheter och framtida behandling.

Prövaren är även ansvarig för att skriftligt samtycke hämtas in från samtliga deltagare innan de inkluderas i studien.

Samtycket innefattar:

- Deltagande i studien
- Att studiepersonal samt monitor och ev myndighetspersoner får tillgång till deltagarnas patientjournaler för att kvalitetsgranskning av studiedata
- Att studiedata får registreras, samlas in, bearbetas och lagras i en databas
- Möjligheten att överföra information om studien även utanför Europeiska Unionen (EU)

Det anges att all data kodas för att inte röja deltagarnas identitet och att dataskyddsförordningen (GDPR) efterföljs.

En kopia av patientinformationen och det signerade samtycket ges till patienten. Prövaren (eller medprövaren som delegerats uppgiften) kommer att spara signerade samtycken i prövarpärlen.

16 DATAHANTERING OCH JOURNALFÖRING

16.1 STUDIEDATA

Studiedata kommer att hämtas från GallRiks samt patientjournalen. All spårbar data kommer att insamlas, analyseras och förvaras på särskild forskningsdator (låst fil) och vara åtkomliga endast för de personer som arbetar med/är ansvariga för studien. De data som redovisas kommer att vara "icke-spårbara". Lagar och bestämmelser om behandling av personuppgifter, sårbarhet, arkivering och sekretess kommer att följas strikt. Databearbetning kommer att ske tillsammans med statistiker knuten till CKF (Centrum för Klinisk Forskning i Västerås).

Rapportering om biverkningar och andra allvarliga händelser kommer att sammanställas enligt beskrivning i 12.2 och 12.6.

Sponsor äger data och är ansvarig för att data i registret håller en god kvalitet. Mer information om GallRiks-registret återfinns under adressen www.gallriks.se.

16.2 ARKIVERING AV STUDIEDATA

För att i efterhand kunna göra granska studiedata under audits eller inspektioner skall Prövaren lagrar data man extraherat från GallRiks i minst 10 år efter studieavslut. Detta inkluderar även annan data relaterad till studien, inklusive provrörparmen med identifieringslistan och påskrivna samtycken.

17 FÖRSÄKRING

Alla patienter täcks av Patientskadeförsäkringen och Läkemedelsförsäkringen.

18 PUBLIKATIONSPLAN

Efter att studien avslutats kommer analys av data att göras av Sponsor/koordinerande provare i samarbete med statistiker. Resultaten kommer att presenteras för övriga provare och kommer även att meddelas Läkemedelsverket. Manuskript för publikation i vetenskaplig tidskrift kommer att sammanställas.

Om deltagande provare önskar publicera något rörande studien skall Sponsor/Koordinerande provare först få möjlighet att granska och kommentera manuskriptet innan det skickas in.

19 TILLÄGG

19.1 ÄNDRINGAR AV STUDIEPROTOKOLLET

Inga ändringar av studieprotokollet kommer att tillåtas utan att det diskuterats med Sponsor/Koordinerande provare (undantaget akutsituationer då patientsäkerhet står på spel). Väsentliga ändringar måste godkännas av LV och/eller EPN innan de kan träda i kraft.

19.2 ANSÖKNING TILL LÄKEMEDELSVERKET

Innan studien kan starta kommer Sponsor att ansöka om tillstånd att genomföra studien hos Läkemedelsverket. Om det blir nödvändigt att genomföra väsentliga ändringar av protokollet, kommer tillstånd för dessa att begäras av Läkemedelsverket innan de implementeras.

19.3 INFORMATION TILL STUDIEPERSONAL

Det är Prövarens ansvar att försäkra sig om att all studiepersonal är informerad om studien i tillräcklig grad för att kunna genomföra den enligt studieprotokollet. Detta kan även inkludera praktisk träning för att kunna genomföra studien på ett korrekt sätt.

19.4 KRITERIER FÖR ATT AVSLUTA STUDIEN

Sponsor har rätt att avsluta studien i förtid om omständigheterna kräver så. Efter ett sådant beslut skall samtliga deltagande kliniker och patienter informeras om detta beslut. Studiedata skall kompletteras så långt det är möjligt.

Studien kan avslutas i förtid beroende på något av följande alternativ:

- Öväntat många biverkningar av studieläkemedlet
- Nya omständigheter som påverkar risk/nytta-förhållandet
- Studieprotokollet går ej att följa
- För låg rekrytering av patienter
- Problem med tillgången av läkemedel
- Kritiska förändringar rörande studiepersonalen eller nya vetenskapliga rön
- Inga studieresultat är att vänta

20 REFERENSER

- 1) 2013-2015 års årsrapport för Svenskt kvalitetsregister för gallstenskirurgi och ERCP (GallRiks).
- 2) Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ, et al. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):296-301
- 3) Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jul;70(1):80-8.
- 4) Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2001 Oct;54(4):425-34.
- 5) Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383-393.

- 6) Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014 Sep;46(9):799-815.
- 7) Murray B, Carter R, Imrie C, et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *C.Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1786-91.
- 8) Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1414-22.
- 9) Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *Gastroenterol*. 2015 Jul 21;15:85.
- 10) Döbrönte Z, Toldy E, Márk L, et al. Effects of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP acute pancreatitis. 2012 Jun 24;153(25):990-6.
- 11) Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, et al. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):10151-7.
- 12) Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1126-32.
- 13) Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 28;15(32):3999-4004.

- 14) Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012 Aug;47(8):912-7.
- 15) Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):11-6.
- 16) Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1262-7.
- 17) Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1632-3.
- 18) Puig I, Calvet X, Baylina M, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 27;9(3)
- 19) Li X, Tao LP, Wang CH. Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 14;20(34):12322-9
- 20) Shi N, Deng L, Altaf K, et al. Rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol*. 2015 May;26(3):236-40.
- 21) Rustagi T, Njei B. Factors Affecting the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):859-67.

21 SIGNATURSIDA FÖR DELTAGANDE KLINIKER

Undertecknad har läst och förstått studieprotokollet, och anser att det innehåller all nödvändig information för att fullgöra studien.

Jag accepterar att utföra studien enligt protokollet och enligt de etiska principer som har sitt ursprung i Helsingforsdeklarationen, och som följer Good Clinical Practice samt nationella lagar och föreskrifter.

Ansvarig Prövare:

Staffan Eriksson

Klinik:

Västmanlands sjukhus Kir klin

Datum:

2018-07-09

Signatur:

Staff Eriksson

22 BILAGOR

22.1 HELSINGFORSDEKLARATIONEN

22.2 ADVERSE EVENT/SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT FORM

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
and amended by the:

- 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
- 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
- 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
- 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
- 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
- 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)
- 55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)
- 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008
- 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."

4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.

5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.

6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.

8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.

9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.

10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

11. Medical research should be conducted in a manner that minimises possible harm to the environment.
12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.
13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.

Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation.

Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18. Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed.

When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm.

All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.

22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol.

The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.

In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

Privacy and Confidentiality

24. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information.

Informed Consent

25. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.

After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention

and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-Trial Provisions

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.

