



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**«Σχεδιασμός πρωτοκόλλων για περιοχικές επεμβατικές τεχνικές (regional interventional treatment) σε ογκολογικούς ασθενείς με υποκείμενη νόσο κίρρωση»**

**“Protocol design for regional interventional treatment for cirrhotic oncologic patients”**

**Όνομα: ΕΛΕΝΗ ΠΡΟΚΑΚΗ**

**Αρ. μητρώου: 20190074**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ΜΔΕ:**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΜΑΛΑΓΑΡΗ**

**Καθηγήτρια Ακτινολογίας-Επεμβατικής Ακτινολογίας**

**Ιατρικής Σχολής**

**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**ΑΘΗΝΑ**

**2021**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**«Σχεδιασμός πρωτοκόλλων για περιοχικές επεμβατικές τεχνικές (regional interventional treatment) σε ογκολογικούς ασθενείς με υποκείμενη νόσο κίρρωση»**

**“Protocol design for regional interventional treatment for cirrhotic oncologic patients”**

**Όνομα: ΕΛΕΝΗ ΠΡΟΚΑΚΗ**

**Αρ. μητρώου: 20190074**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής**

**Μαλαγάρη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)**

**Κελέκης Αλέξιος-Χρυσόστομος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Κουλουρίας Βασίλειος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**2021**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο τρίτο εξάμηνο, Σεπτέμβριος 2020-Φεβρουάριος 2021.

Αντικείμενο της εργασίας αποτελεί η συγγραφή πρωτοκόλλων για μία πολύ συγκεκριμένη και ιδιαίτερη μορφή θεραπείας του ΗΚΚ. Το πρωτόκολλο είναι από τα βασικά έγγραφα για την ορθή διεξαγωγή κλινικών μελετών. Εκτός των βασικών ιατρικών και επιστημονικών ερωτημάτων, για τα οποία δίνεται έμφαση στην συγγραφή των πρωτοκόλλων κλινικών μελετών, πιστεύω ότι σημαντικό ρόλο έχει και η ηθική πλευρά των κλινικών μελετών. Η ανήθικη μεταχείριση ή/και κακομεταχείριση ζώων και ανθρώπων για οποιαδήποτε επιστημονική ανακάλυψη, πιστεύω ότι όχι μόνον δεν πρέπει να επιτρέπεται και να ενθαρρύνεται καθ' οιονδήποτε τρόπο αλλά πρέπει και να τιμωρείται νομικά. Για τους παραπάνω λόγους, στην παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, εκτός των ιατρικών-επιστημονικών πληροφοριών, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση και στα ιατρικά ηθικά δилήματα, στην βιοηθική και στην εν γένει ηθική που πρέπει να διέπει κάθε κλινική μελέτη.

Ευχαριστώ θερμά την Επιβλέπουσα, κα Αικατερίνη Μαλαγάρη, Καθηγήτρια Ακτινολογίας-Επεμβατικής Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράσταση της στην συγγραφή της παρούσας εργασίας. Οι γνώσεις της στις περιοχικές επεμβατικές τεχνικές ήταν πολύτιμες και σίγουρα απαιτήθηκε μεγάλη υπομονή από μέρος της για να εξηγήσει τόσες ιατρικές πληροφορίες σε εμένα που δεν είμαι γιατρός. Την ευχαριστώ πολύ γιατί ήταν και η πρώτη που με «μύησε» στις κλινικές μελέτες πριν από πολλά χρόνια και, από τότε, έχουμε μια άριστη συνεργασία.

Ευχαριστώ θερμά και τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, τον κ. Αλέξιο-Χρυσόστομο Κελέκη, Καθηγητή Ακτινολογίας-Επεμβατικής Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ και τον κ. Βασίλειο Κουλουλία, Καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, για την πολύτιμη στήριξη και βοήθεια τους όχι μόνον στην παρούσα εργασία αλλά και σε όλη την επαγγελματική πορεία μου στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας.

Ας μου επιτραπεί να εκφράσω ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στον κ. Δημήτριο Κελέκη, Ομότιμο Καθηγητή Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, ο οποίος, παρόλο που δεν συμμετείχε στην παρούσα εργασία, μου έδωσε την δυνατότητα, προ πολλών ετών, να «γνωρίσω» την Επεμβατική Ακτινολογία από την θέση της γραμματέως του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επεμβατική Ακτινολογία» και αυτό με βοήθησε στην μετέπειτα επαγγελματική μου εξέλιξη.

Ευχαριστώ πολύ την Επιστημονική Επιτροπή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» για την ευκαιρία, που μου έδωσε, να παρακολουθήσω & να ολοκληρώσω το Πρόγραμμα. Ευχαριστώ πολύ και την κα Χρυσάνθη Κοταμπάση, γραμματέα του Προγράμματος, για την βοήθεια της.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένεια μου για την υπομονή και βοήθεια τους.

Αφιερωμένο στον πατέρα μου, που «έφυγε» νωρίς από καρκίνο, όταν οι κλινικές μελέτες ήταν σχεδόν μια «άγνωστη λέξη» στην Ελλάδα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>Περίληψη</b>	<b>07</b>
<b>Summary</b>	<b>08</b>
<b>Ενότητα Α-Εισαγωγή</b>	<b>09</b>
Γενικοί Ορισμοί	09
<b>Ενότητα Β-Γενικές Αρχές</b>	<b>10</b>
Β.1.Κλινικές Μελέτες & Ιατρικά Ηθικά Ζητήματα	10
Β.2.Προβληματισμοί για τύπους νεοπλασματικών ασθενών & υπόβαθρο σε ευπαθείς ομάδες	15
Β.2.1.Ευπαθείς πληθυσμοί	15
Β.2.2.Ευπαθείς πληθυσμοί & κλινικές μελέτες	15
Β.2.3.Νεοπλασματικοί ασθενείς & κλινικές μελέτες	16
Β.2.4.Ποιότητα ζωής	17
Β.2.5.Συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης (ICF)	19
Β.2.6.Ο ρόλος των κριτηρίων επιλεξιμότητας στις κλινικές μελέτες	19
Β.2.7.Ο ρόλος του screening	22
<b>Ενότητα Γ-Μεθοδολογία</b>	<b>25</b>
Γ.1.Περιοχικές Επεμβατικές Τεχνικές	25
Γ.1.1.Τι είναι οι περιοχικές επεμβατικές τεχνικές	25
Γ.1.2.Διεθνείς οδηγίες από SIR	25
Γ.1.3.Ασφάλεια-Αναφορά Ανεπιθύμητων Συμβάντων	27
Γ.1.4.Αναφορά αποτελεσμάτων	29
Γ.2.Επεμβατική Ογκολογία & ΗΚΚ	30
Γ.3.Χημειοεμβολισμός	34
Γ.4.Τεχνικές ΧΜΕ	36
Γ.4.1.Κλασσικός ΧΜΕ	36
Γ.4.2.ΧΜΕ με σφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά	37
Γ.5.Αποτελέσματα χρήσης των τεχνικών TACE	42
Γ.5.1.Προγνωστικοί παράγοντες	42
Γ.5.2.Εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία	43
<b>Ενότητα Δ-Σχεδιασμός πρωτοκόλλων</b>	<b>46</b>
Δ.1.Εισαγωγή	47
Δ.2.Υπό δοκιμή προϊόν	47
Δ.2.1.Συστατικά	47
Δ.2.2.Υπόβαθρο	47
Δ.3.Σκοπός της μελέτης	47
Δ.3.1.Study Rationale	47
Δ.3.2.Αξιολόγηση ρίσκου-οφέλους	48
Δ.3.3.Καταληκτικοί στόχοι	48
Δ.4.Σχεδιασμός	49
Δ.4.1.Φάσεις κλινικών μελετών	49
Δ.4.2.Κέντρα διεξαγωγής	50
Δ.4.3.Πληθυσμός κλινικής μελέτης	50
Δ.4.4.Σχήμα μελέτης	51
Δ.5.Χρονοδιάγραμμα κλινικής μελέτης	53
Δ.6.ΑΕ/SAE	58
Δ.7.Ολοκλήρωση της μελέτης	61
Δ.8.Τερματισμός της μελέτης	61
Δ.9.Στατιστική ανάλυση	61
Δ.10. References	65
Δ.11.Protocol amendment history	65
<b>Ενότητα Ε-Συμπεράσματα</b>	<b>66</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>67</b>
<b>Παράρτημα Α</b>	<b>75</b>
<b>Παράρτημα Β</b>	<b>82</b>

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

[Πίνακας 1] Essential Elements of Ethics: Points to Consider Checklist	11
[Πίνακας 2] Patient Experience Captured by QoL Measurement in Oncology C T	18
[Πίνακας 3] Benefits & risks of expanded eligibility criteria	21
[Πίνακας 4] Potential trial designs & considerations	21
[Πίνακας 5] Stages in early detection of disease	22
[Πίνακας 6] Principles of screening	23
[Πίνακας 7] The efficiency of a screening test	23
[Πίνακας 8] Guidelines for Establishing a Quality Improvement Program in Vascular and IR	26
[Πίνακας 9] Standards development lifecycle	26
[Πίνακας 10] New SIR Adverse Event Classification System	27
[Πίνακας 11] Updated methodology for evidence grading & assessment of strength of recommendation	29
[Πίνακας 12] Comparison of the current international guidelines on the management of HCC	30
[Πίνακας 13] Diagnostic algorithm for HCC	32
[Πίνακας 14] BCLC staging and treatment strategy	33
[Πίνακας 15] EASL recommendations	34
[Πίνακας 16] HAP prognostic score	42
[Πίνακας 17] Ολική εκτίμηση ανταπόκρισης RECIST	43
[Πίνακας 18] Ανταπόκριση ανά βλάβη RECIST1.1	44
[Πίνακας 19] Κατηγορίες ανταπόκρισης mRECIST	45
[Πίνακας 20] Ολική ανταπόκριση mRECIST	45
[Πίνακας 21] Kaplan Meier ανταπόκριση κατά mRECIST	45
[Πίνακας 22] Ορισμοί ΑΕ από διεθνείς οργανισμούς	58
[Πίνακας 23] Ορισμός SAE	59
[Πίνακας 24] Εκτίμηση βαρύτητας ΑΕ σύμφωνα με το New SIR AE Classification System	60
[Πίνακας 25] Παράδειγμα στατιστικής ανάλυσης επιπέδων δοξορουβικίνης	62
[Πίνακας 26] Παράδειγμα στατιστικής ανάλυσης 2 χημειοθεραπευτικών	63
[Πίνακας 27] Παράδειγμα ανάλυσης OS & PFS	64
[Πίνακας 28] Παράδειγμα Planned Interim Analysis μετά από κάθε κύκλο ΧΜΕ	65
[Πίνακας 29] Παράδειγμα ιστορικού τροποποιήσεων πρωτοκόλλου	65

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

[Εικόνα 1] Παράδειγμα που δεν επιτρέπει χημειοεμβολισμό	35
[Εικόνα 2] Παράδειγμα εμβολισμού με Lipiodol-TACE technique	37
[Εικόνα 3] c-TACE	37
[Εικόνα 4] Καλή νέκρωση μετά χημειοεμβολισμό με DCBead	38
[Εικόνα 5] Παράδειγμα DEBDOX TACE	38
[Εικόνα 6] Η διαδικασία της φόρτισης των σφαιριδίων και η μεγάλη αραίωση	39
[Εικόνα 7] Εικόνα ασθενούς που εμβολίσθηκε με Heasphere	39
[Εικόνα 8] CEUS μετά τον εμβολισμό με Heasphere	40
[Εικόνα 9] Χημειοεμβολισμός με Liferpearl	40
[Εικόνα 10] LUMI	41
[Εικόνα 11] TANDEM	41

<b>Χρονοδιάγραμμα διαδικασιών &amp; επισκέψεων-συγκεντρωτικός πίνακας</b>	<b>57</b>
---	-----------

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΕΕΑ- Ελληνική Εταιρεία Επεμβατικής Ακτινολογίας  
ΠΟΥ- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας  
WHO – World Health Organisation  
BCLC- Barcelona Clinic Liver Cancer  
CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences  
FDA or USFDA- The United States Food and Drug Administration  
NIH- National Institutes of Health  
SIR - Society of Interventional Radiology  
ΗΚΚ- Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα  
HCC - Hepatocellular Carcinoma  
CT- Computed Tomography  
MRI- Magnetic Resonance Imaging  
PET - Positron Emission Tomography  
TACE- Transarterial chemoembolization  
ΧΜΕ-Χημειοεμβολισμός  
EASL- European Association for the Study of the liver  
AASLD- American Association for the Study of Liver Diseases  
OS – Overall Survival  
CR – Complete Response  
PR- Partial Response  
SD – Stable Disease  
PD – Progressive Disease  
PFS - Progression-Free Survival  
TTP- Time-To-Progression  
ORR- Objective Response Rate  
LR- Local Recurrence,  
LRR- Local Recurrence Rate,  
TTnP- Time-To-Nodule Progression  
RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
mRECIST - modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
AE- Adverse Event  
SAE- Serious Adverse Event  
ΧΜΘ-Χημειοθεραπεία  
DEB - Drug-Eluting Beads  
DEM – Drug Eluting Microspheres  
LRT - LocoRegional Therapy  
HAP score - Hepatoma Arterial-embolisation Prognostic score  
ESMO – European Society for medical Oncology  
PI-Principal Investigator  
IB-Investigator's Brochure  
CRF-Case Report Forms (eCRF-electronic Case Report Forms)  
V-Visit  
FU-Follow up  
LTFU-Lost to Follow up  
SFU-Survival Follow up  
EMeA-European Medicines Agency  
NCI-National Cancer Institute

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του ήπατος είναι το 5<sup>ο</sup> πιο συχνό νεόπλασμα και η 2<sup>η</sup> πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Το Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα– ΗΚΚ (Hepatocellular Carcinoma-HCC) αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος και συνιστά ένα τεράστιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. (EASL, 2018)

Το ΗΚΚ έχει αναγνωρισθεί ως η κύρια αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς ασθενείς και τα περιστατικά αναμένεται να αυξηθούν στο μέλλον. (Forner A. et al, 2018). Περίπου 80% των ΗΚΚ περιστατικών εμφανίζεται σε κίρρωτικό ήπαρ. Τα περιστατικά ΗΚΚ είναι ψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες. Η μέση ηλικία εμφάνισης ΗΚΚ είναι τα 66 έτη. (Walton M, et al, 2019)

Στο ενδιάμεσο στάδιο Β (*Intermediate stage B*) της νόσου, εφόσον διατηρείται η ηπατική λειτουργία, η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι ο χημειοβολισμός (*chemoembolization*) ή διακαθητηριακός χημειοβολισμός (*Transarterial chemoembolization -TACE*). (EASL, 2018)

Οι περιοχικές επεμβατικές θεραπείες εξελίσσονται συνεχώς και παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην θεραπεία του ΗΚΚ. Γενικά η διαδικασία TACE είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) για ασθενείς στο ενδιάμεσο στάδιο ΗΚΚ (*BCLC stage B*), οι οποίοι έχουν καλώς αντιπροσώπηση κίρρωση αλλά και σε μεγάλες βλάβες με πολυζώδη απεικόνιση χωρίς όμως να έχουν θρόμβωση της πυλαίας ή εξωηπατικές μεταστάσεις. (Piscaglia F, Ogasawara S, 2018) Το ιδανικό σχήμα TACE θα πρέπει να περιλαμβάνει την μεγαλύτερη και παρατεταμένη συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου μέσα στον όγκο με την μικρότερη συστηματική έκθεση σε συνδυασμό με την απόφραξη των φλεβών του όγκου (Lencioni R, et al, 2010)

Οι τεχνικές TACE περιλαμβάνουν τον κλασσικό ΧΜΕ (Lipiodol-TACE or c-TACE) και ΧΜΕ με σφαιρίδια (εμβολοσφαιρίδια) που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά (DEB TACE, Hepasphere TACE, Drug eluting microspheres Liferpearl, Lumi, DC Bead, TANDEM)

Τα πρωτόκολλα των κλινικών δοκιμών γενικά ακολουθούν συγκεκριμένη διάταξη για να διευκολύνεται η ανάγνωση και κατανόηση από τις εκάστοτε ρυθμιστικές αρχές ώστε να δοθεί η έγκριση για την διεξαγωγή τους. Διευκολύνεται και η διόρθωση ή/και προσθήκη κάποιων διαδικασιών που είτε θα ζητηθούν από τις ρυθμιστικές αρχές πριν την έγκριση είτε θα κριθούν αναγκαίες κατά την διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής. Επίσης βοηθάει τους ερευνητές στην διεξαγωγή της μελέτης και μειώνει τον κίνδυνο αμφισβήτησης των αποτελεσμάτων

Το πρωτόκολλο των κλινικών δοκιμών οφείλει να έχει Επιστημονική Εγκυρότητα, Κοινωνική Αξία, Θετικό Λόγο Οφέλους-Κινδύνου, Δίκαιη Επιλογή Συμμετεχόντων, Σεβασμό προς τους συμμετέχοντες, Συναίνεση κατόπιν Πληροφόρησης και Ανεξάρτητη Αξιολόγηση. Οφείλει να διενεργηθεί σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH-GCP) καθώς και όλους του τοπικούς, κοινοτικούς και διεθνείς νόμους και κανόνες που διέπουν την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Μια ηθική κλινική μελέτη πρέπει να εμπεριέχει επιστημονική ακεραιότητα, κοινωνική αξία και να συνεισφέρει στην ιατρική γνώση. Στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου μιας κλινικής μελέτης, είναι χρήσιμο να υπάρχει χωριστή ηθική ενότητα, όπου θα περιγράφεται η αξία της μελέτης.

## SUMMARY

Liver cancer is the fifth most common cancer and the second most frequent cause of cancer-related death globally. Hepatocellular carcinoma represents about 90% of primary liver cancers and constitutes a major global health problem. (EASL, 2018)

Hepatocellular carcinoma has been recognised as a leading cause of death among patients with cirrhosis, and its incidence is expected to increase in the future. (Forner A. et al, 2018). Approximately 80% of cases of HCC develop in a cirrhotic liver. The incidence of HCC is higher in men than women. The average age of patients at HCC diagnosis is 66 years (Walton M, et al, 2019)

Transarterial chemoembolisation (TACE) is the most widely used primary treatment for unresectable HCC and was the recommended first-line therapy for patients with intermediate-stage disease (EASL, 2018)

Loco-regional interventional treatments continue to evolve and to play a major role in the therapeutic management of hepatocellular carcinoma (HCC). Transarterial chemoembolization (TACE) is the standard of care for patients with multinodular disease at the intermediate stage (BCLC stage B) who have well-preserved liver function and large or multinodular HCC without portal vein tumor thrombosis or extrahepatic metastasis. (Piscaglia F, Ogasawara S, 2018) The ideal TACE scheme should allow maximum and sustained concentration of chemotherapeutic drug within the tumor with minimal systemic exposure combined with tumoral vessel obstruction. (Lencioni R, et al, 2010)

TACE techniques include: conventional TACE (Lipiodol-TACE or c-TACE) and embolic microspheres loaded with chemotherapeutic agents (DEB TACE, Hepasphere TACE, Drug eluting microspheres Lifepearl, Lumi, DC Bead, TANDEM)

A common protocol structure and organization will facilitate protocol review by oversight entities. Its use will also help investigators think through the scientific basis of their assumptions, minimize uncertainty in the interpretation of outcomes, and prevent loss of data.

A clinical trial protocol should have Scientific Validity, Social Value, Favorable Risk-Benefit Ratio, Fair Subject Selection, Respect for Subjects, Informed Consent, Independent Review. It should be conducted in accordance with ICH-GCP, local, federal and international laws and regulations. An ethical research study must have scientific integrity, social value, and contribute to medical knowledge. In the protocol design of a clinical trial, it is useful to introduce a specific ethical section with a summary of the value of the study.



## ΕΝΟΤΗΤΑ Α ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΓΕΝΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

«Κλινική Μελέτη»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει α) στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων, β) στον προσδιορισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων φαρμάκων, ή γ) στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμάκων, με στόχο τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των εν λόγω φαρμάκων (ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΕΕ αριθ. 536/2014)

«Κλινική Δοκιμή»: μια κλινική μελέτη που πληροί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες προϋποθέσεις: α) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, β) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη, ή γ) διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής εφαρμόζονται στους συμμετέχοντες (ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΕΕ αριθ. 536/2014)

«Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας» (ΦΕΚ 287 Α 2005): αποτελείται από κανόνες νομικά αναγνωρισμένους διεθνώς που ρυθμίζουν τις σχέσεις ιατρού-ασθενή. Σε μια πιο ευρεία έννοια, οι κανόνες της Ιατρικής Δεοντολογίας ρυθμίζουν και τις σχέσεις κάθε επιστήμονα υγείας με κάθε λήπτη υπηρεσιών υγείας, συμπεριλαμβανομένων υγείων ατόμων. Ενώ ο ιατρός έχει την ευθύνη για την προστασία της υγείας του ασθενούς και είναι υπεύθυνος για την ενημέρωση του σχετικά με την ασθένεια και την θεραπεία, εν τούτοις οφείλει να σεβαστεί την απόφαση του ασθενούς για την λήψη ή άρνηση της θεραπείας. Γι' αυτό και ο ιατρός είναι ηθικά και δεοντολογικά υπεύθυνος για την ενημέρωση του ασθενούς με κάθε κατανοητό τρόπο και οφείλει να λάβει την ελεύθερη και έλλογη συναίνεση του πριν προχωρήσει σε οποιαδήποτε ιατρική πράξη.

«Trial protocols» are documents that describe the objectives, design, methodology, statistical considerations and aspects related to the organization of clinical trials. Trial protocols provide the background and rationale for conducting a study, highlighting specific research questions that are addressed, and taking into consideration ethical issues. Trial protocols must meet a standard that adheres to the principles of Good Clinical Practice, and are used to obtain ethics approval by local Ethics Committees or Institutional Review Boards. (Cipriani A, Barbui C, 2010)

«Protocol»: A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments. (ICH E6(R2)-GCP)

## ΕΝΟΤΗΤΑ Β ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

### **B.1.Κλινικές Μελέτες & Ιατρικά Ηθικά Ζητήματα**

*«It is not considered ethical behavior to use individuals solely as means to an end» (NIH)*

Οι κλινικές μελέτες εγείρουν πολλά ηθικά ζητήματα σχετικά με την συμμετοχή ατόμων. Οι ερευνητές καθώς και όλοι όσοι προετοιμάζουν μια κλινική μελέτη οφείλουν να σεβαστούν πρώτα απ' όλα τα δικαιώματα των συμμετεχόντων.

Οι βασικές ηθικές αρχές για την προστασία των συμμετεχόντων τέθηκαν αρχικά στο ***The Belmont Report - Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (1979)*** και συνεχίζουν να ισχύουν μέχρι σήμερα με κάποιες επιπρόσθετες τροποποιήσεις (***NIH - PHRP: Protecting Human Research participants***):

#### **-Αρχή της αυτονομίας ή σεβασμού του ατόμου.**

Κάθε άτομο είναι αυτόνομο να σκέφτεται και να αποφασίζει για τον εαυτό του. Σαν δεύτερο σκέλος της παραπάνω αρχής είναι και το δικαίωμα των ατόμων με περιορισμένη αυτονομία για ειδική μεταχείριση και προστασία.

“

To respect autonomy is to give weight to the autonomous person's considered opinions and choices while refraining from obstructing his or her actions...

- Belmont Report

”

### **Respect for Persons**

*The principle of respect for persons can be broken down into two basic ideas:*

1. *Individuals should be treated as autonomous agents*
2. *Persons with diminished autonomy are entitled to additional protections*

#### **-Αρχή της ωφέλειας ή μη-βλάβης**

Τα οφέλη που θα αποκομίσει το άτομο με την συμμετοχή του πρέπει να είναι περισσότερα από την οποιαδήποτε βλάβη μπορεί να υποστεί. Ο ερευνητής οφείλει να κάνει ότι είναι δυνατόν όχι μόνον για να ωφεληθεί ο συμμετέχων αλλά και να μην τον βλάψει.

“

Persons are treated in an ethical manner not only respecting their decisions and protecting them from harm, but by making efforts to secure their well-being. Such treatment falls under the principle of beneficence. The term beneficence is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation.

- Belmont Report

”

### **Beneficence**

*Two general rules have been articulated as complementary expressions of beneficent actions:*

1. *Do no harm*
2. *Maximize possible benefits and minimize possible harms*

*Investigators and members of their institutions are obliged to give forethought to the maximization of benefits and the reduction of risk that might occur from the research investigation.*

## -Αρχή της δικαιοσύνης

Τα κριτήρια επιλογής κάθε συμμετέχοντα να είναι δίκαια και η κατανομή των αποτελεσμάτων να είναι δίκαια κατανεμημένη σε όλα τα μέλη του πληθυσμού που συμμετέχει

“

Just as the principle of respect for persons finds expression in the requirements for consent, and the principle of beneficence in risk/benefit assessment, the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects.

”

- Belmont Report

## Justice

The definition of justice has two parts:

- Fair procedures and outcomes are used to **select** research participants, and
- There is a fair distribution of benefits and burdens to populations who **participate** in research

Μια ηθική κλινική μελέτη πρέπει να εμπεριέχει επιστημονική ακεραιότητα, κοινωνική αξία και να συνεισφέρει στην ιατρική γνώση («*An ethical research study must have scientific integrity, social value, and contribute to medical knowledge*», “*Essential elements of ethics*”, *The Global Health Network*). Μια κλινική μελέτη που δεν εμπεριέχει και τα τρία παραπάνω στοιχεία μπορεί να εκθέσει τους συμμετέχοντες σε κίνδυνο χωρίς όφελος. Τα οφέλη (*benefits*) πρέπει να υπερτερούν του κινδύνου (*risk*) για τους συμμετέχοντες.

Στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου μιας κλινικής μελέτης, για να είναι ηθικά αποδεκτή, πρέπει να υπάρχει χωριστή ηθική ενότητα (*ethical section*) όπου θα περιγράφεται ξεκάθαρα το ερώτημα προς διερεύνηση (*relevant question*) για την διεξαγωγή της μελέτης καθώς και μια περίληψη από τα οφέλη και τους κινδύνους, που γνωρίζουν από παρόμοιες μελέτες, για κάθε επέμβαση και για τις εναλλακτικές θεραπείες («*[d]escription of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies examining benefits and harms for each ‘intervention’ and an ‘[e]xplanation for choice of comparators’*”. “*Essential elements of ethics*”, *The Global Health Network*).

The Global Health Network έχει εκδώσει το «*Essential Elements of Ethics: Points to Consider Checklist*», [Πίνακας 1] ένα έντυπο με ερωτήματα που βοηθούν τον ερευνητή και τον συγγραφέα του πρωτοκόλλου στην σύνταξη του («*This document contains all the points to consider for each Essential Element and should be used as a workbook for researchers ..... with a specific protocol in mind. Protocol writers should consider and answer the applicable questions ....., which will assist in drafting their protocols and increase potential for expeditious review by their Institutional Review Board or Ethics Committee. Not all Essential Elements will apply to every protocol.*).

<b>Essential Element 1: Addressing Relevant Question</b>
-Why is the development of this therapy needed? What is the unmet need?
-Is the question defined by the Objectives (and hypotheses) relevant and useful? Does it contribute to the development program or add to medical knowledge?
-Explain the justification for this particular study.
<b>Essential Element 2: Choice of Control and Standard of Care</b>
When choosing a control (comparator) arm for a clinical study, the following are points to consider:
<b>Active Control</b>
-Is the active control an established effective intervention? If not, why is this ethically justified?
-Is there potential bias in the selection of the active control such that there will be an unfair advantage for the investigational treatment? For example, is the active control treatment known to be significantly less effective in this study population than another treatment? If so, why is this control being used over another option?
-Is the requisite sample size for an active control study ethically justified with regard to the number of participants who will be

<i>exposed to the risk(s) of the study?</i>
<i>-Will use of an active control threaten the scientific validity of the study? (e.g. diminished ability to determine assay sensitivity, inability to assess absolute effect size, greater difficulty measuring safety outcomes)</i>
<i>-For multiregional clinical trials, is the active control available to all study sites and will the active control be accessible to research participants at the close of the study?</i>
<b>Placebo</b>
<i>-Are there scientifically sound methodological reasons to use placebo?</i>
<i>-Are there no established effective interventions for the treatment of the disease or condition under study? For example: Existing evidence raises legitimate doubt within the relevant medical community regarding the effectiveness of available treatments; or Currently available treatments are highly toxic or cause intolerable side effects; or There are contraindications that prevent some participants from being treated.</i>
<i>-Are there medically sound reasons to use placebo? For example: The patient population is known to be resistant to available therapies by virtue of genetic characteristics, past treatment history or known medical history.</i>
<i>-Could withholding an established effective intervention result in an acute emergency, death, irreversible disease progression, prolonged non-trivial disability, or undue suffering?</i>
<i>-Are methods for reducing risk incorporated into the study design? For example: Research participants will receive appropriate background care; or Placebo will be administered in combination with an active comparator; or The study design includes a rescue arm; or The study utilizes a cross-over design such that participants will receive an active control at a pre-specified time point in the study.</i>
<i>-Will research participants be part of a robust informed consent process, including being informed of the probability of receiving an inactive intervention and therefore little-to-no benefit?</i>
<b>Standard of Care</b>
<i>-Describe the care that all subjects in the study will receive, regardless of what arm they are randomized to.</i>
<i>-If the care provided in the study does not conform to the local standard of care, explain why.</i>
<i>-Does the local standard of care differ from the global standard of care?</i>
<i>-If the study is being conducted in a low-resource environment, does the care provided to the control group match the local standard of care, or the global standard of care?</i>
<i>-If the care provided is the local standard of care rather than the global standard, explain the ethical acceptability of the study. Issues to consider include avoidance of exploitation, and the intended population that will receive benefit from the research results.</i>
<b>Essential Element 3: Choice of Study Design</b>
<i>-Is the chosen study design adequate to answer the question defined by the stated objectives and hypotheses?</i>
<i>-Are the total number of assessments—and each assessment in a given visit—necessary and not overly burdensome?</i>
<i>-Although scientifically valid, does the design in any way compromise the individual or expose the subject to harm? If so, explain and justify.</i>
<b>Essential Element 4: Choice of Subject Population</b>
<b>Population Selection</b>
<i>-Explain the scientific basis for targeting the specific study population.</i>
<i>-Are healthy subjects to be studied? This always requires acknowledgement in the ethical section.</i>
<i>-Is the subject population being exposed for the first time? A first-in-human (FIH) study whether in healthy subjects or with patients as subjects always carries special risks that should be justified. Other groups eligible for a therapy will have to be studied for the first time and may need special consideration (e.g., women of child-bearing years, the elderly, individuals with significant co-morbidities).</i>
<i>-Is there substantial understanding of the use of the drug or therapy in the proposed population? Is the proposed subject population already well-studied? No discussion in the ethical section may be necessary.</i>
<i>-Are the subjects selected to participate in the research representative of the population most likely to benefit from the research?</i>
<i>-If either vulnerable populations or special / unusual populations are included, their inclusion should be justified.</i>
<b>Vulnerable Populations</b>
<i>-What is the scientific justification for including the specific vulnerable group?</i>
<i>-What are the inclusion and exclusion criteria specific to the vulnerable population and their rationale?</i>
<i>-Explain how the vulnerable group is appropriate for answering the scientific question.</i>
<i>-What are the steps taken to protect individuals who may be subject to undue influence due to diminished capacity to consent to participation?</i>
<i>-Explain the risks and potential for direct benefits to participants.</i>
<i>-Is the targeted group of subjects already burdened by poverty, illness, institutionalization or age? While the regulations establish a minimum, additional considerations must be addressed to ensure ethical conduct of research.</i>
<i>-If so, are there procedures in place to ease those burdens by providing housing or medical care for example?</i>
<i>-Will measures be taken to minimize risks for vulnerable subjects? For example, if an elderly population is targeted for a study of the benefits of moderate exercise, will measures be taken to ensure the safety of the exercise equipment?</i>
<b>Recruitment</b>
<i>-Will it be effective in attracting the targeted group?</i>
<i>-Will it be effective in attracting a representative group of volunteers?</i>
<i>-Efficiency, often cited as a key factor in country selection, is not considered an ethical justification for selection of a population, country or region.</i>
<b>Essential Element 5: Potential Benefits and Harms</b>
<i>-What are the risks to human research participants that are beyond minimal risk or that require specific attention?</i>
<i>-What steps have been taken to minimize or to mitigate risks?</i>
<i>-What risks will immediate others or the community be exposed to from the conduct of the research, if any?</i>

-What benefits accrue to the research participants, if any? If there will be no benefits, what justifies asking the potential subjects to participate?
-What benefits will the community receive from the conduct of the research, if any?
<b>Essential Element 6: Informed Consent</b>
-Describe the informed consent process including whether there are any special challenges or considerations, especially if there is a significant potential for coercion or undue influence of study subjects.
-If translation of consent document(s) is required, describe the process including whether family member can serve as an interpreter.
-Does the Protocol allow for the requirement of obtaining informed consent to be waived? If so, please describe the justification/rationale.
-Indicate if there are any challenges foreseen with regard to the documentation of informed consent:
-If many or most of the study participants are expected to be illiterate, please describe how consent will be documented.
-Does the Protocol allow for the requirement for documentation of consent to be waived? If so, please describe the rationale.
-Will short form consent be utilized?
-Will local ethics review board approval(s) of the consent document be required, in addition to review by a central IRB/EC?
-If the study is being conducted in a region where there is no local independent ethics review committee available or planned to be involved in the Study, has there been consideration about using a Community Advisory Board (CAB) to review the consent process? If so, what is the role and composition of the CAB?
-If the research involves individuals incapable of giving their informed consent, describe whether the protocol contemplates special procedures, such as surrogate consent for the participants.
-If the research will target or involve children, please indicate whether child assent is required and whether the permission of one parent is sufficient or both parents must give their permission.
-If the study involves recruiting "vulnerable" populations (such as a cognitively impaired population or an illiterate population, or an economically deprived population), describe additional requirements for ensuring their willingness to participate in a research study may not be unduly influenced.
-If the research will involve the use of biological specimens, a separate consent may be needed, especially when secondary use of these samples is a possibility. Please indicate if the need for a separate consent has been considered and if one is to be used.
<b>Essential Element 7: Community Engagement</b>
-Identify relevant community(ies) and local partners in research.
-Describe plans for community consultation in protocol development.
-Describe plans for community involvement in consent process and drafting of informed consent document.
-Describe plans for community involvement in research conduct.
-Discuss plans for access to data and samples.
-Describe plans for agreement with the community on dissemination and publication of trial results.
<b>Essential Element 8: Return of Research Results and Management of Incidental Findings</b>
-Address any planned disclosure of general (aggregated) research results (GRRs), e.g., such as posting of research results on <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> .
-Address any planned disclosure of individual research results (IRRs) to subjects and the criteria or framework under which IRRs will be evaluated for returnability (or justify a "no return" approach, if applicable).
-Address any planned disclosure of incidental findings (IFs) to subjects and the criteria or framework under which incidental findings (IFs) will be evaluated for returnability (or justify a "no return" approach, if applicable).
-If appropriate, include any proposed referral policies (i.e., for confirmation of the IRR or IF and/or any necessary clinical care that might flow from the finding).
-Describe whether participants will have the ability to opt-in or opt-out of receiving IRRs and/or IFs, and any circumstances in which a participant's stated general preference to receive results will govern and/or a participant's preference not to be informed of IRRs and/or IFs will be overruled.
<b>Essential Element 9: Post Trial Access</b>
-What are the plans, if any, to provide study subjects with continued access to study interventions or continued access to other types of healthcare treatment or benefits after the study ends?
-What are the plans, if any, to provide individuals other than subjects with access to study interventions or continued access to other types of healthcare treatment or benefits after the study ends?
<b>Essential Element 10: Payment for Participation</b>
-Is the compensation being offered beyond reimbursement for expenses? What is the justification?
-Is there reason to be concerned that the decision to participate is overly influenced by the compensation offered?
-Is the compensation approach adequate to allow participation of groups that might be underrepresented? Are minor children acknowledged for their participation?
<b>Essential Element 11: Study Related Injury</b>
-In determining how to handle study-related injury or impairment, consider: What are the local legal requirements?
-What is the institutional policy?
-What are the funder requirements/permissions?
-What are the ethical considerations?
-What will count as a qualified harm (e.g., physical, psychological, economic, social, or other injury)?
-Is it necessary to distinguish between injury (short-term, resolvable) and impairment (often longer-term, potentially manageable but not resolvable)?
-What injuries will be considered "related" to study participation, on what standard, and who is responsible to decide?
-How will compensable injuries be distinguished from harms that might be linked to the subject's underlying medical condition? Will there be any appeals process?
-Will accommodation be made regardless of fault?

-Will accommodation cover only the provision of/referral for medical treatment, or also free care (i.e., payment for treatment)?
-If free care is provided, what limits are there (e.g., time limits, monetary limits, etc.)?
-Will accommodation cover only medical care or also additional compensation, e.g., for lost wages, dependent care, pain and suffering, etc.?
-If accommodation is provided, who is responsible for payment, e.g., research institution, sponsor, etc.?
-Must the injured subject utilize existing insurance coverage first?
-What process should a subject follow in the event of injury?
<b>Πίνακας 1</b> ΠΗΓΗ: <b>Essential Elements of Ethics: Points to Consider Checklist (The Global Health Network).</b>

Οι ερευνητές οφείλουν να ακολουθούν τα πρότυπα της ηθικής της έρευνας. Είναι πολύ σημαντικό να συμμορφώνονται με τις ηθικές αρχές ώστε να προστατεύσουν την αξιοπρέπεια, τα δικαιώματα και την ευημερία των συμμετεχόντων στην έρευνα. (*Research ethics govern the standards of conduct for scientific researchers. It is important to adhere to ethical principles in order to protect the dignity, rights and welfare of research participants, WHO*)

Για την προστασία των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες, οι ερευνητές οφείλουν να τηρούν 7 βασικές αρχές (NIH-“*Research ethics: How to Treat People who Participate in Research*” *An introduction to seven principles for ethical research*): (Emanuel E, et al., 2006)

1. Κοινωνική Αξία (Social value): Η μελέτη πρέπει να οδηγεί σε αποτελέσματα που βελτιώνουν την υγεία ή την ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων είτε με άμεσα αποτελέσματα ίασης είτε με έμμεσα αποτελέσματα που οδηγούν σε νέες μελέτες

2. Επιστημονική Εγκυρότητα (Scientific Validity): Μια κλινική μελέτη πρέπει να σχεδιάζεται για να απαντήσει σε μια συγκεκριμένη επιστημονική ερώτηση. Πρέπει να υπάρχει μια καλά τεκμηριωμένη υπόθεση για να απαντηθεί που να οδηγεί σε περαιτέρω επιστημονική γνώση. Στον σχεδιασμό πρέπει να αποφεύγεται το συστηματικό σφάλμα (*Bias*). Κανένα πείραμα δεν είναι 100% έγκυρο, αλλά οι ερευνητές οφείλουν να σχεδιάζουν τα πειράματά τους να είναι όσο το δυνατόν πιο έγκυρα.

3. Δίκαιη Επιλογή Συμμετεχόντων (Fair Subject Selection): Οι ερευνητές πρέπει να κάνουν δίκαιη επιλογή συμμετεχόντων. Οφείλουν να συμπεριλαμβάνουν όλες τις ομάδες ατόμων, που μπορεί να ωφεληθούν από μια συγκεκριμένη μελέτη και να δικαιολογούν επιστημονικά τα άτομα που απορρίπτονται. Επίσης οφείλουν να αποφεύγουν να «χρησιμοποιούν» ομάδες ατόμων μόνον επειδή είναι ευάλωτες (πχ έγκλειστους σε ιδρύματα).

4. Θετικός Λόγος Οφέλους-Κινδύνου (Favorable Risk-Benefit Ratio): Τα οφέλη που αποκομίζουν οι συμμετέχοντες ή/και η κοινωνία πρέπει να υπερτερούν του οποιουδήποτε κινδύνου στην υγεία των συμμετεχόντων. Ακόμα και αν δεν υπάρχει άμεσο όφελος των συμμετεχόντων, οι μελέτες θα πρέπει να αποφέρουν σημαντικά οφέλη στον κοινωνικό περίγυρο τους. Οι ερευνητές οφείλουν να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο και να προστατεύουν τους συμμετέχοντες.

5. Ανεξάρτητη Αξιολόγηση (Independent Review): Για να θεωρηθεί ηθική μια κλινική μελέτη, πρέπει να έχει αξιολογηθεί και εγκριθεί από μια Ανεξάρτητη Αρχή Δεοντολογίας. Με αυτό τον τρόπο, αποφεύγονται συστηματικά σφάλματα (*Bias*) και η μελέτη γίνεται πιο εύκολα αποδεκτή από τον πληθυσμό.

6. Συναίνεση κατόπιν Πληροφόρησης (Informed Consent): Κανένα άτομο δεν μπορεί να συμμετάσχει σε κλινική μελέτη αν δεν υπογράψει πρώτα το έντυπο συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης. Ο ερευνητής οφείλουν να ενημερώσουν τον συμμετέχοντα για την κλινική μελέτη, τους κινδύνους και τα οφέλη που μπορεί να αποκομίσει, τις υποχρεώσεις του και τυχόν άλλες επιλογές. Ο συμμετέχων πρέπει να κατανοήσει καλά όσα αναφέρονται στο έντυπο, να κάνει ερωτήσεις και να πάρει όλες τις απαντήσεις, και τέλος να υπογράψει το έντυπο. Η συμμετοχή είναι εθελοντική και ο συμμετέχων μπορεί να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή από την μελέτη χωρίς να στερηθεί των δικαιωμάτων του για άλλη θεραπεία. Αν ο συμμετέχων δεν είναι ικανός να κατανοήσει το έντυπο ή είναι ανήλικος, τότε η συναίνεση δίνεται από το άτομο/α που έχει/ουν την επιμέλεια ή έχουν οριστεί

δικαστικά εφόσον και ο συμμετέχων δώσει την έγκριση του στο μέτρο που είναι δυνατόν να κατανοήσει.

7.Σεβασμός προς τους συμμετέχοντες (Respect for Subjects): Οι ερευνητές σέβονται τους συμμετέχοντες εφόσον: -προστατεύουν συνεχώς την υγεία τους, -προστατεύουν τα προσωπικά τους δεδομένα, -τους επιτρέπουν να αποσυρθούν οποιαδήποτε στιγμή, -τους ενημερώνουν συνεχώς για νέα δεδομένα που προκύπτουν κατά την διεξαγωγή της μελέτης, -μοιράζονται μαζί τους τα αποτελέσματα της μελέτης

## **B.2. Προβληματισμοί για τύπους νεοπλασματικών ασθενών & υπόβαθρο σε ευπαθείς πληθυσμούς**

*Βασική προϋπόθεση: Να αποφευχθεί ο στιγματισμός ατόμων ή ομάδας ατόμων από την κοινωνία ή/και από τον γενικό πληθυσμό όπου ανήκουν. Να αποφευχθούν στερεότυπα ή «ετικέτες» (labeling) σχετικά με ομάδες πληθυσμών, π.χ. μειονότητες ή πληθυσμοί σε αναπτυσσόμενες χώρες, που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες.*

### **B.2.1. Ευπαθείς πληθυσμοί**

Με τους όρους «ευπαθείς ομάδες» και «ευπαθείς πληθυσμοί» στις κλινικές μελέτες συνήθως αναφερόμαστε σε υπο-ομάδες μιας κοινωνίας ή ενός πληθυσμού που έχουν ανάγκη από ειδική φροντίδα και προστασία είτε επειδή δεν μπορούν να προστατεύσουν οι ίδιοι τον εαυτό τους, είτε επειδή δεν είναι ελεύθεροι να αποφασίσουν.

Οι βασικές κατηγορίες, στις οποίες αναφέρονται, είναι κατά κύριο λόγο οι παρακάτω:

- Ανήλικοι, παιδιά, βρέφη, έμβρυα (ακόμα και κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση)
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εγκυμονούσες και θηλάζουσες
- Ηλικιωμένοι και υπερήλικες
- Άτομα με ειδικές ανάγκες, μειωμένης φυσικής ή/και πνευματικής ικανότητας
- Άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου
- Άτομα σε επείγουσες καταστάσεις, σε κώμα, με χρόνιες ανίατες ασθένειες ή σε τελικό στάδιο
- Νομάδες, μετανάστες, πρόσφυγες, άτομα κοινωνικά απομονωμένα-στιγματισμένα λόγω φύλου, σεξουαλικών προτιμήσεων ή άλλων ιδιαιτεροτήτων
- Άστεγοι, άνεργοι, άτομα με χαμηλό εισόδημα ή που λαμβάνουν προνοιακά επιδόματα
- Φυλακισμένοι, άτομα σε ορφανοτροφεία, γηροκομεία και γενικά σε μέρη που στερούνται ατομικής ελευθερίας
- Άτομα σε εξάρτηση από κάποιον επαγγελματία υγείας είτε από το κύρος του είτε από φόβο ότι, αν αρνηθούν, θα στερηθούν κάθε ιατρική βοήθεια και θεραπεία
- Φοιτητές, υπάλληλοι, στρατιώτες και γενικά άτομα εξαρτώμενοι από ανώτερα ιεραρχικά στελέχη
- Υγιείς εθελοντές

Κάθε μία από τις παραπάνω κατηγορίες μπορεί να χωριστεί σε υπο-ομάδες σε έναν ατελείωτο κατάλογο από περιστασιακές καταστάσεις όπου κάθε άτομο είναι δυνατόν να θεωρηθεί «ευπαθές» σε κάποια συγκεκριμένη στιγμή της ζωής τους (*circumstance Vulnerability, also referred to as "situational Vulnerability"*)

### **B.2.2. Ευπαθείς πληθυσμοί και κλινικές μελέτες**

Δυστυχώς οι ευπαθείς πληθυσμοί συνήθως αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες με αποτέλεσμα να υπάρχει έλλειψη αποτελεσμάτων σχετικά με την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία ασθενειών που μπορεί να τους επηρεάσουν. Σαν αποτέλεσμα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στις ενδείξεις έγκρισης κάποιας θεραπείας, πέφτουν στην κατηγορία «*off label use*» και εξαιρούνται από οφέλη της Δημόσιας Υγείας. Για αυτό και τελευταία οι οδηγίες της CIOMS (*Council for International*



*Organizations of Medical Sciences*) τονίζουν ότι «ο αποκλεισμός ειδικών ευπαθών πληθυσμών πρέπει να αιτιολογείται» (*the exclusion of especially vulnerable populations must be justified*) και η αιτιολογία αποκλεισμού να βασίζεται σε καλά τεκμηριωμένο επιστημονικό λόγο

Κάθε ευπαθής ομάδα έχει τις δικές της ιδιαιτερότητες και ανάγκες, οι οποίες πρέπει να ληφθούν υπόψη τόσο κατά τον σχεδιασμό μιας κλινικής μελέτης όσο και κατά την εκτέλεση της. Αξίζει να τονιστεί ότι η προστασία των ευπαθών πληθυσμών στις κλινικές μελέτες είναι ευθύνη όλων των ατόμων που έρχονται είτε σε άμεση είτε σε έμμεση επαφή μαζί τους σχηματίζοντας μια «αλυσίδα προστασίας» (“*chain of protection*”) (Mermet-Bouvier, Whalen, 2020), η οποία συμπεριλαμβάνει:

- Τον Χορηγό, για τον ευαίσθητο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού ώστε να απευθύνονται στον πραγματικό κόσμο
- τον CRO, που είναι υπεύθυνος/η να ενημερώσει τα ερευνητικά κέντρα εκ μέρους του χορηγού
- την Επιτροπή Δεοντολογίας, που θα εγκρίνει το πρωτόκολλο και την διαδικασία προσέγγισης ευπαθών πληθυσμών
- το Ερευνητικό Κέντρο για τις διαδικασίες προσέγγισης ευπαθών πληθυσμών.

Η συμμετοχή των ευπαθών πληθυσμών στις κλινικές μελέτες είναι πολύτιμη και δεν πρέπει να θεωρείται ως εμπόδιο. Η αξία της συμμετοχής τους παρέχει στις κλινικές μελέτες: Επιστημονική Αξία (*εγκυρότητα κοόρτης-cohort*), Κοινωνική Δικαιοσύνη (*ένταξη αντιπροσωπευτικού δείγματος πληθυσμού*), Ηθική Αξία (*ανθρώπινη αντιμετώπιση*)

### **B.2.3. Νεοπλασματικοί ασθενείς και κλινικές μελέτες**

Οι ογκολογικοί ασθενείς χρήζουν ειδικής ηθικής μεταχείρισης στις κλινικές μελέτες. Το βασικό θέμα ερώτησης είναι κατά πόσον θα προλάβει να ωφεληθεί ο ίδιος ο συμμετέχων από τα αποτελέσματα της μελέτης. Στην πλειοψηφία των ογκολογικών κλινικών μελετών οι συμμετέχοντες υποβάλλονται σε υψηλό ρίσκο (άγνωστες παρενέργειες, υψηλή τοξικότητα, κλπ) έναντι των ωφελειών και κυρίως χρησιμοποιούνται ως μέσο για να απαντηθεί ένα επιστημονικό ερώτημα. Για το λόγο αυτό, πριν ζητήσουμε από τους ογκολογικούς ασθενείς να συμμετάσχουν σε οποιαδήποτε κλινική μελέτη, πρέπει να είμαστε σίγουροι ότι το ερώτημα αξίζει να διερευνηθεί και ότι έχουμε λάβει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να περιορίσουμε στο ελάχιστο δυνατόν το κίνδυνο παρενεργειών και τοξικότητας στους συμμετέχοντες ασθενείς. Επίσης η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίζεται και μετά το τέλος της μελέτης είτε οι ασθενείς έχουν ολοκληρώσει την μελέτη είτε έχουν αποσυρθεί για διάφορους λόγους (απόφαση ασθενούς, απόφαση ερευνητή, αλλαγή θεραπείας, κ.α.) Τα ηθικά διλλήματα και η προστασία των ασθενών πρέπει να τηρούνται με ευλάβεια από τον σχεδιασμό, κατά την διάρκεια και μετά το τέλος της κλινικής μελέτης. Ο ερευνητής έχει ηθική υποχρέωση να εκτιμήσει την ασφάλεια του ασθενούς και να τερματίσει ακόμα και την κλινική μελέτη αν κινδυνεύει η ζωή του εξαιτίας του δοκιμαζόμενου σκευάσματος.

***Καμία κλινική μελέτη δεν μπορεί να είναι υπεράνω της ίδιας της ζωής.***

Η φάση I των ογκολογικών κλινικών μελετών διαφέρει από τις άλλες γιατί πραγματοποιείται σε ασθενείς και όχι σε υγιείς εθελοντές. Αναγνωρίζεται ως «τεστ τοξικότητας» (“*toxicity tests*”), και θεωρείται ότι γενικά δεν προσφέρει οφέλη στους συμμετέχοντες εκτός από το να ορίσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του σκευάσματος υπό δοκιμή. Η ιδιαιτερότητα των ογκολογικών ασθενών καθιστά πολύ δύσκολο να καθορισθεί η Μέγιστη Ανεκτή Δόση (*Maximum Tolerated Dosage-MTD*) κυρίως λόγω της διαφοράς ανταπόκρισης των ασθενών στο υπό δοκιμή σκεύασμα. Κάποιες φορές μια απότομη αύξηση της δόσης μπορεί να αποβεί ακόμα και μοιραία για κάποιους ασθενείς. Γι’ αυτό και οι ερευνητές οφείλουν να είναι πολύ προσεκτικοί και να προχωρούν αργά και με σύνεση στην σταδιακή αύξηση της δόσης κάτι που μπορεί να προκαλέσει καθυστερήσεις στην σταθεροποίηση της συνιστώμενης δόσης (*Recommended Dosage -RD*) για την επόμενη φάση II.

Στην φάση II παίρνουμε τα πρώτα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας του υπό δοκιμή σκευάσματος («*a phase II trial to obtain preliminary evidence of efficacy*») και φυσικά συνεχίζεται



ο έλεγχος τοξικότητας. Στις ογκολογικές κλινικές μελέτες, ο ρυθμός απόκρισης του υπό δοκιμήν σκευάσματος άρα και η αποτελεσματικότητα του συνήθως εξαρτάται από το στάδιο της νόσου των ασθενών («*the response rate is usually very dependent on the disease severity of the population of patients*»). Τα πρότυπα ανταπόκρισης δεν μπορούν να γενικευθούν στους ογκολογικούς ασθενείς και αυτό δημιουργεί προβλήματα ως προς τον χρόνο λήξης των κλινικών μελετών καθώς και ως προς την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους.

Μεγάλο δίλημμα στις κλινικές μελέτες με ογκολογικούς ασθενείς αποτελούν οι RCTs (φάση III), όπου οι ασθενείς χωρίζονται τυχαία σε ομάδες. Η επιστημονική κοινότητα διχάζεται σχετικά με την ηθική χρήση των RCTs στις ογκολογικές κλινικές μελέτες. Ο όρος που είναι γενικά αποδεκτός και συνήθως χρησιμοποιείται στην δομή μιας ογκολογικής RCT, είναι η «κλινική ισορροπία» («*clinical equipoise*») δηλ. ότι υπάρχει αβεβαιότητα αν το δοκιμαζόμενο σκεύασμα είναι ανώτερο, κατώτερο ή ισοδύναμο με την ενδεδειγμένη θεραπεία οπότε θεωρείται ηθικό να τυχαιοποιηθούν ασθενείς σε οποιαδήποτε ομάδα (Hamilton, E. & Peppercorn, J, 2011). Πώς όμως μπορείς να έχεις ισοδύναμες ομάδες σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, την εθνότητα και φυσικά το στάδιο της νόσου; Τι γίνεται με τις παρενέργειες και την τοξικότητα; Και τι γίνεται αν δεν υπάρχει ήδη ενδεδειγμένη θεραπεία (*standard of care*); Μπορεί να χρησιμοποιηθεί placebo σαν control group; Ο μόνος τρόπος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί το placebo στο control group στις ογκολογικές μελέτες είναι σαν συμπληρωματικό στο *standard of care*. **Η χρήση μόνον του placebo σαν control group θεωρείται ανήθικη στις ογκολογικές κλινικές μελέτες.**

Πολλοί επιστήμονες προτείνουν να γίνονται ογκολογικές κλινικές μελέτες τύπου φάσης I/II ή II/III για να λυθούν κάποια από τα παραπάνω προβλήματα. Κάποιοι μάλιστα προτείνουν να ξεκινούν οι RCTs από την φάση II και με ενδιάμεσες αναλύσεις (*interim analyses*) των καταληκτικών σημείων σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα να προχωρούν σε RCTs φάσης III ώστε να υπάρχουν περισσότερα δεδομένα καθώς και να μειωθεί το υψηλό κόστος διεξαγωγής τους. Η ανάπτυξη των βιοδεικτών και των σκευασμάτων προηγμένων θεραπειών (*ATMPs*) θα επιφέρει πολλές αλλαγές στον σχεδιασμό και στην διεξαγωγή των ογκολογικών κλινικών μελετών, αλλά είναι πολύ νωρίς για εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα.

Η φάση IV ή αλλιώς «*Phase IV clinical trials: What else do we need to know?*» (American Cancer Society, Types and Phases of Clinical Trials ) των ογκολογικών κλινικών μελετών διενεργείται μετά την έγκριση από τις Ρυθμιστικές Αρχές του νέου σκευάσματος. Ακόμα και μετά την έγκριση του πολλά ερωτήματα μένουν να απαντηθούν. Η αποτελεσματικότητα (*effectiveness*) του σε πραγματικές συνθήκες (*real world evidence*) σε μεγαλύτερο μέρος πληθυσμού με διάφορα άλλα συνοδά νοσήματα και όχι στο προστατευμένο περιβάλλον των κλινικών μελετών. Η ανάδειξη σπανίων παρενεργειών που ανακαλύπτονται με την πάροδο του χρόνου. Και το κυριότερο όλων, μπορεί να μετρηθεί η αποτελεσματικότητα του στην ποιότητα ζωής των ασθενών μέσα στο ίδιο τους το περιβάλλον, την κοινότητα, τον πολιτισμό και τις αξίες τους.

#### **B.2.4. Ποιότητα ζωής**

Από το 1998 (επικαιροποιήθηκε το 2012), ο ΠΟΥ εξέδωσε το εγχειρίδιο **WHOQOL User Manual** σαν οδηγό μέτρησης διεθνώς της ποιότητας ζωής των ασθενών, με σεβασμό στις ιδιαιτερότητες των διάφορων λαών & φυλών, καλύπτοντας το κενό των μετρήσεων στην υγεία ("*the missing measurement in health*"). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η φροντίδα της υγείας είναι μια ανθρωπιστική συναλλαγή όπου η ευζωία του ασθενούς είναι ο πρωταρχικός σκοπός. Ορίζει την ποιότητα ζωής σαν «προσωπική αντίληψη της ζωής σε σχέση με τον πολιτισμό και τις αξίες στο περιβάλλον που ζουν και σε συνάρτηση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα, τις ανησυχίες τους» ( *Quality of life is defined by the WHO as "individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns"* ). Με αυτό το εγχειρίδιο, ο ΠΟΥ δίνει επίσης έμφαση στον ορισμό του για την υγεία : «*A state of physical, mental and social well-being, not merely the absence of*

*disease and infirmity»*

Κυρίως στις ογκολογικές κλινικές μελέτες, η ποιότητα ζωής των ασθενών που συνδέεται με την υγεία («*Health-related quality of life-QoL*») είναι πολύ σημαντική ειδικά όταν μια ογκολογική κλινική μελέτη δεν αποσκοπεί σε ίαση της ασθένειας αλλά σε παράταση του προσδόκιμου της ζωής. Δυστυχώς στις περισσότερες ογκολογικές μελέτες η ποιότητα ζωής μετριέται μόνον κατά την διάρκεια της θεραπείας και για κάποιο μικρό χρονικό διάστημα μετά την θεραπεία. Συνήθως δεν μετριέται όταν υπάρχουν μεταστάσεις ή/και μέχρι τον θάνατο με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ολική ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών.

Table 1. Characteristics of 149 Studies That Included Quality of Life in 3 High-Impact Medical Journals, July 2015 Through June 2018

Characteristic	Studies, No. (%)	
Total articles, No.	On Metastatic, Advanced, or Incurable Cancer	On Nonmetastatic Cancer (or Not Applicable)
Journal <sup>a</sup>	74	75
Lancet Oncology	40 (54.0)	25 (33.3)
Journal of Clinical Oncology	31 (41.9)	42 (56.0)
JAMA Oncology	3 (4.0)	8 (10.7)
Years of publication		
2015	13 (17.6)	16 (21.3)
2016	20 (27.0)	24 (32.0)
2017	26 (35.1)	22 (29.3)
2018	15 (20.3)	13 (17.3)
Quality-of-life assessments		
During intervention <sup>b</sup>		
Yes	66 (89.2)	38 (50.7)
No	8 (10.8)	37 (49.3)
At the end of intervention		
Yes	33 (44.6)	35 (46.7)
No	41 (55.4)	40 (53.3)
After end of intervention, during follow-up <sup>c</sup>		
Yes	32 (43.2)	49 (65.3)
No	42 (56.8)	26 (34.7)
At progression <sup>d</sup>		
Yes	22 (29.7)	6 (8.0)
No	52 (70.3)	68 (90.7)
Not indicated	0	1 (1.3)
Until death <sup>e</sup>		
Yes	1 (1.4)	4 (5.3)
No	71 (95.9)	33 (44.0)
Not indicated	2 (2.7)	38 (50.7)
Quality of life as primary end point		
Yes	2 (2.7)	9 (12.0)
No	72 (97.3)	66 (88.0)
Results <sup>f</sup>		
Positive	44 (59.4)	40 (53.3)
Negative	24 (32.4)	31 (41.3)
Indeterminate		4 (5.3)
Intervention type <sup>g</sup>		
Drug	68 (91.9)	33 (44.0)
Behavior	0	21 (28.0)
Chemotherapy combination	1 (1.3)	8 (10.7)
Radiation	3 (4.1)	9 (12.0)
Surgery	1 (1.3)	1 (1.3)
Other	1 (1.3)	3 (4.0)
Overall survival outcome <sup>h</sup>		
Primary	29 (39.2)	8 (10.7)
Secondary	39 (52.7)	26 (34.7)
Not a main outcome	2 (2.7)	2 (2.7)
Not indicated	4 (5.4)	39 (52.0)

<sup>a</sup> P = .03.

<sup>b</sup> P < .001.

<sup>c</sup> P = .007.

<sup>d</sup> P = .003.

<sup>e</sup> Numbers for not indicated was too great to derive meaningful comparisons.

<sup>f</sup> A positive result indicates that patient's quality of life was better in the intervention group.

Στην cross-sectional analysis “Patient Experience Captured by Quality-of-Life Measurement in Oncology Clinical Trials” (Haslam A., et al, 2020), από τις 74 μελέτες σε μεταστατικό, προχωρημένο ή αθεράπευτο καρκίνο, που δημοσιεύθηκαν σε 3 High - Impact Medical Journals,

(Ιούλιος 2015-Ιούνιος 2018) μόνον στις 22 (29,7%) μετρήθηκε η ποιότητα ζωής στην πρόοδο της νόσου και μόνον σε 1 (1,4%) μετρήθηκε μέχρι τον θάνατο σε αντίθεση με την μέτρηση της ποιότητας ζωής κατά την διάρκεια της θεραπείας (66 μελέτες, ποσοστό 89,2%). [ Πίνακας 2] Στην ίδια ανάλυση, αναφέρεται ότι περίπου οι μισές από τις μελέτες σε μεταστατικούς συμπαγείς όγκους (φάση 3, μεταξύ 2010-2015) δεν περιείχαν καθόλου αποτελέσματα από την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αν και είναι μόνο μία cross-sectional analysis και περιορίζεται σε αναφορές συγκεκριμένων περιοδικών και συγκεκριμένων τύπων μετρήσεων, τα αποτελέσματα είναι απογοητευτικά. Σίγουρα χρειάζονται και άλλες αναλύσεις στο μέλλον για να έχουμε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα.

### **B.2.5. Συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης (Informed Consent Form-ICF)**

*Βασική προϋπόθεση: ο ερευνητής οφείλει να ενημερώσει πλήρως τον ασθενή για όλους τους κινδύνους και τα πιθανά οφέλη της κλινικής μελέτης, τις εναλλακτικές θεραπείες, τα δικαιώματα του και να είναι σίγουρος ότι ο ασθενής συναινεί να συμμετάσχει με ελεύθερη βούληση χωρίς το άγχος και τον φόβο πιθανής απόρριψης.*

Η ηθική αξία των κλινικών μελετών σε ογκολογικούς ασθενείς βασίζεται στην ελεύθερη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών. Το έντυπο συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης (*Informed Consent Form-ICF*) είναι βασικό έντυπο ώστε να θεωρηθεί ως ηθική η συμμετοχή ογκολογικών ασθενών σε μια κλινική μελέτη. Η ιδιαιτερότητα κάποιων ασθενών είναι η απελπισία ότι δεν υπάρχει θεραπεία, ο φόβος της «εγκατάλειψης» από τον ιατρό, αν αρνηθεί, και η ελπίδα ότι θα τύχει καλύτερης ιατρικής βοήθειας, αν συμμετάσχει. Κρίσιμο σημείο για τον κάθε ερευνητή είναι να αποφύγει να «χρησιμοποιήσει» ασθενείς τελικού σταδίου ως μέσο απλά και μόνον για προσωπική του επιτυχία.

Σύμφωνα με τον FDA (*INFORMATION SHEET, Informed Consent, Draft Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors*), το έντυπο συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης δεν είναι απλά συνώνυμο του να πάρει κάποιος την υπογραφή του συμμετέχοντος. Αυτό είναι μόνο μέρος της όλης διαδικασίας. Το έντυπο συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης σημαίνει να δώσεις στον υπογνήφιο συμμετέχοντα ακριβείς και αναλυτικές πληροφορίες για την κλινική μελέτη, να διευκολύνεις την κατανόηση των πληροφοριών, να του δώσεις την ευκαιρία να κάνει ερωτήσεις και να πάρει σαφείς απαντήσεις, να του δώσεις χρόνο να σκεφτεί αν επιθυμεί να συμμετάσχει και να συνεχίσεις να του δίνεις νέες πληροφορίες που προκύπτουν κατά την διάρκεια της μελέτης. Κυρίως ο συμμετέχων πρέπει να καταλάβει ότι η συναίνεση του να συμμετάσχει οφείλεται στην ελεύθερη βούληση του και μπορεί να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμεί χωρίς επιπτώσεις ως προς την συνεχιζόμενη θεραπεία του.

Η Research Ethics Review Committee (ERC), WHO, έχει εκδώσει υποδείγματα ICFs ώστε όλες οι κλινικές μελέτες να ακολουθούν υψηλά ηθικά πρότυπα. [ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Α]

### **B.2.6. Ο ρόλος των κριτηρίων επιλεξιμότητας στις κλινικές μελέτες (Eligibility criteria)**

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας είναι ένα κρίσιμο μέρος των κλινικών δοκιμών καθώς προσδιορίζουν τον υπό μελέτη πληθυσμό των ασθενών. (*«Eligibility criteria are a critical component of clinical trials, as they define the patient population under investigation»*, USFDA, 2018). Τα κριτήρια εισαγωγής προσδιορίζουν τα χαρακτηριστικά για την εισαγωγή των ασθενών στην κλινική δοκιμή όπως πχ συγκεκριμένα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της υπό μελέτη νόσου, ηλικία συμμετεχόντων κ.α. Τα κριτήρια αποκλεισμού καθορίζουν τα χαρακτηριστικά για τον αποκλεισμό ασθενών από την κλινική δοκιμή όπως συνοδά νοσήματα, ήδη χορηγούμενη θεραπεία, κ.α. (USFDA, 2018). Πολύ στενά κριτήρια επιλεξιμότητας μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος αποτελέσματα σχετικά με την κατανόηση της σχέσης ρίσκου-οφέλους του υπό μελέτη

σκευάσματος λόγω της ομογένειας των συμμετεχόντων και του αποκλεισμού ειδικών ομάδων που θα χρησιμοποιήσουν το σκεύασμα στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Πολύ εκτεταμένα κριτήρια επιλεξιμότητας μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τερματισμό της κλινικής δοκιμής λόγω αδυναμίας εξαγωγής σαφών αποτελεσμάτων για την αποτελεσματικότητα του υπό μελέτη σκευάσματος.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας εγείρουν πολλά ηθικά διλήμματα σχετικά με την συμμετοχή ευπαθών ή/και ειδικών ομάδων ασθενών (κυρίως παιδιών, εγκύων, γηριατρικών ασθενών και χρόνια πασχόντων) και η πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών τείνει προς τον αποκλεισμό τους. Όμως άτομα από τις παραπάνω ομάδες θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσουν κάποια από τα σκεύασμα, όταν εγκριθούν, χωρίς να υπάρχει γνώση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους (δοσολογία, ανεπιθύμητες ενέργειες, κ.α) στους συγκεκριμένους πληθυσμούς. Για να μειωθεί όσο το δυνατόν αυτός ο κίνδυνος, κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση (“*case by case*”) από ειδικές επιτροπές ηθικής και δεοντολογίας με την συμμετοχή εξειδικευμένου επιστημονικού προσωπικού θέτοντας ίσως ειδικούς όρους για την συμμετοχή τους (όπως διαφορετική δοσολογία, ειδικά έντυπα συναίνεσης, ειδικά φυλλάδια κατανόησης της διεξαγωγής, κ.α) και τυχόν αποκλεισμός συγκεκριμένων ομάδων ατόμων να δικαιολογείται βασιζόμενος σε επιστημονικά αποδεδειγμένα κριτήρια. Επίσης αναπροσαρμογή των κριτηρίων επιλεξιμότητας πρέπει να γίνεται καθ’ όλη την διάρκεια της κλινικής δοκιμής εφόσον υπάρχουν δεδομένα που το επιβάλλουν.

Άλλοι λόγοι αποκλεισμού ατόμων από κλινικές δοκιμές είναι η έλλειψη επαρκούς ενημέρωσης, ο φόβος του «πειραματόζωου» βασιζόμενος είτε σε κοινωνικές πεποιθήσεις είτε σε προηγούμενες «σκοτεινές» κλινικές δοκιμές, η έλλειψη εύκολης πρόσβασης στα κέντρα διεξαγωγής, η έλλειψη οικονομικών πόρων, η δυσκολία παροχής άδειας από την εργασία, η έλλειψη συνοδών (*caregiver*) των ασθενών καθώς και η «κούραση» κάποιων ασθενών κυρίως χρονίως πασχόντων. Ο νομοθέτης οφείλει να διευκολύνει τους ασθενείς σε κάποιες από τις παραπάνω περιπτώσεις όπως π.χ. η παροχή βοήθειας ή/και συνοδών, η διευκόλυνση πρόσβασης με παροχή δωρεάν μέσων μεταφοράς-διαμονής, παροχή ειδικών αδειών από την εργασία, κ.α. Από την πλευρά του προσωπικού των κλινικών δοκιμών είναι σημαντικό να υπάρχει διαφάνεια σχετικά με τους λόγους διεξαγωγής και καλή επικοινωνία με τους υποψήφιους συμμετέχοντες σχετικά με την συμμετοχή τους ή μη, τα δικαιώματά τους, την προστασία των δεδομένων τους, τους τυχόν κινδύνους και τα οφέλη από τα αποτελέσματα, ώστε να αποκτήσουν την εμπιστοσύνη τους αλλά και να κατανοήσουν τους λόγους τυχόν άρνησης συμμετοχής.

Στον σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής πρέπει να υπάρχει μια ισορροπία των κριτηρίων εισαγωγής-αποκλεισμού ώστε να ωφεληθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος του γενικού πληθυσμού και να αποφευχθεί τυχόν μελλοντικό «κενό γνώσης» (“*knowledge gap*”) σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του νέου σκευάσματος.

Οι ογκολογικές κλινικές δοκιμές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της πολυπλοκότητας των περισσότερων μορφών καρκίνου, της ιδιομορφίας του υπό μελέτη πληθυσμού και των υποομάδων του, τα διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, την αυξημένη τοξικότητα και το προφίλ της ασφάλειας. Δυστυχώς ακόμα και στις ογκολογικές κλινικές μελέτες αποκλείονται ογκολογικές υποομάδες λόγω του αυξημένου κινδύνου από την συμμετοχή τους.

Οι American Society of Clinical Oncology, Friends of Cancer Research και US Food and Drug Administration συνεργάστηκαν το 2017 και προσδιόρισαν τους καρκίνους που αποκλείονται συχνότερα από τις κλινικές μελέτες: *brain metastases, minimum age for enrollment, HIV infection, and organ dysfunction and prior and concurrent malignancies.*(Kim et al, 2017). Από την παραπάνω ομάδα εργασίας αναγνωρίστηκαν πιθανά οφέλη και κίνδυνοι διευρυμένων κριτηρίων επιλεξιμότητας στις ογκολογικές κλινικές μελέτες **[Πίνακας 3]** . Επίσης προσδιόρισαν πιθανά σχήματα κλινικών δοκιμών που θα μείωναν πιθανούς κινδύνους από τα διευρυμένα κριτήρια

επιλεξιμότητας [Πίνακας 4]. Ο USFDA εξέδωσε πρόσφατα (2019-2020) και νέες συστάσεις-οδηγίες σχετικά με κριτήρια επιλεξιμότητας ασθενών σε ογκολογικές κλινικές μελέτες με τους παραπάνω τύπους καρκίνου, που σημαίνει ότι κάποιες ομάδες υψηλού κινδύνου συνεχίζουν να εξαιρούνται χωρίς να αναγνωρίζεται πιθανό όφελος από κάποιο υπό δοκιμή σκεύασμα (Βιβλιογραφία 29,30,31,32,33)

Benefit and Risk	Patients and Physicians	Sponsors and Investigators
<b>Benefits</b>	<p>Earlier access to investigational agents and expanded trial and treatment options</p> <p>More complete safety data, which can inform clinical use and enable safe delivery if investigational agent becomes commercially available</p> <p>Availability of efficacy and safety data can inform weighing of commercially available treatment options across a broader array of patients and increase confidence in therapy selection</p> <p>Earlier identification of drugs that may not be efficacious in a particular patient population or that may cause more harm than good</p>	<p>Ability to generalize to real-world patients and potentially reduce postmarketing requirements</p> <p>Faster accrual; more patients may be eligible at each site, which may reduce the overall number of sites needed to successfully complete accrual</p> <p>Identification of potential safety issues during clinical trials may facilitate early development of mitigation strategies, enabling broader uptake after approval</p> <p>Efficacy in traditionally understudied population could potentially result in expanded marketing claims and provide a differentiating factor between drugs of same class</p>
<b>Risks</b>	<p>Limited data from small cohorts may not be adequate for clinical decision making</p> <p>Patients who are inherently sicker may have higher risk of experiencing an adverse event as a result of the drug or disease</p> <p>Additional procedures for increased safety monitoring in some situations may incur additional costs to patients and/or the study</p> <p>Additional resources may be required to ensure clinical and research staff are capable of managing the additional patients on study</p>	<p>More variability in outcomes: may require larger sample sizes and inferences may not be as precise</p> <p>Potential safety concerns: may require separate cohorts or analysis plans and early stopping rules for excess toxicity</p> <p>May complicate attribution of adverse events: consider randomization and data from other drugs in class</p> <p>Increased costs associated with additional cohorts, statistical requirements, additional testing, or special expertise to manage specific patient needs</p>

[Πίνακας 3] ΠΗΓΗ: Kim, E., et al., 2017, <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/1117/4-JournalClinicalOncology.pdf>

Trial Designs and Considerations
<p><b>Early-phase trials</b></p> <p>Expansion cohort restricted to a specific patient population (eg, pediatric and elderly populations, patients with poor performance status, or patients with active brain metastases).</p> <p>Maximum-tolerated dose, dose-limiting toxicities, and pharmacokinetics may be assessed separately in that population.</p> <p>Serious safety issues could prompt the cohort to be closed without compromising the entire drug development program.</p> <p>Results in early phase can inform the decision as to whether and how to include (or not) the patient population in later phase trials.</p>
<p><b>Later phase trials</b></p> <p>Simply expand eligibility criteria to include a specific patient population (may be appropriate for patients with prior and concurrent malignancies, brain metastases, or HIV).</p> <p>Allow broad enrollment while restricting primary analysis to defined patient population.</p> <p>Protects integrity of trial while enabling data collection in broader populations.</p> <p>Data may be helpful to inform safe clinical use in real-world patients.</p> <p>Expand trial eligibility to include a specific patient group, but stratify enrollment such that the traditional subset and the special subset are randomly assigned separately.</p> <p>May be appropriate when early-phase data show that special subset can tolerate drug but only at a lower dose or when life expectancy is shorter in special subset.</p> <p>Consider adaptive designs where trial is expanded or restricted based on initial data and recommendations from a data safety monitoring board.</p> <p>Initiate a companion protocol restricted to a specific patient population.</p> <p>Similar to expanded access protocols, may only include safety monitoring.</p>

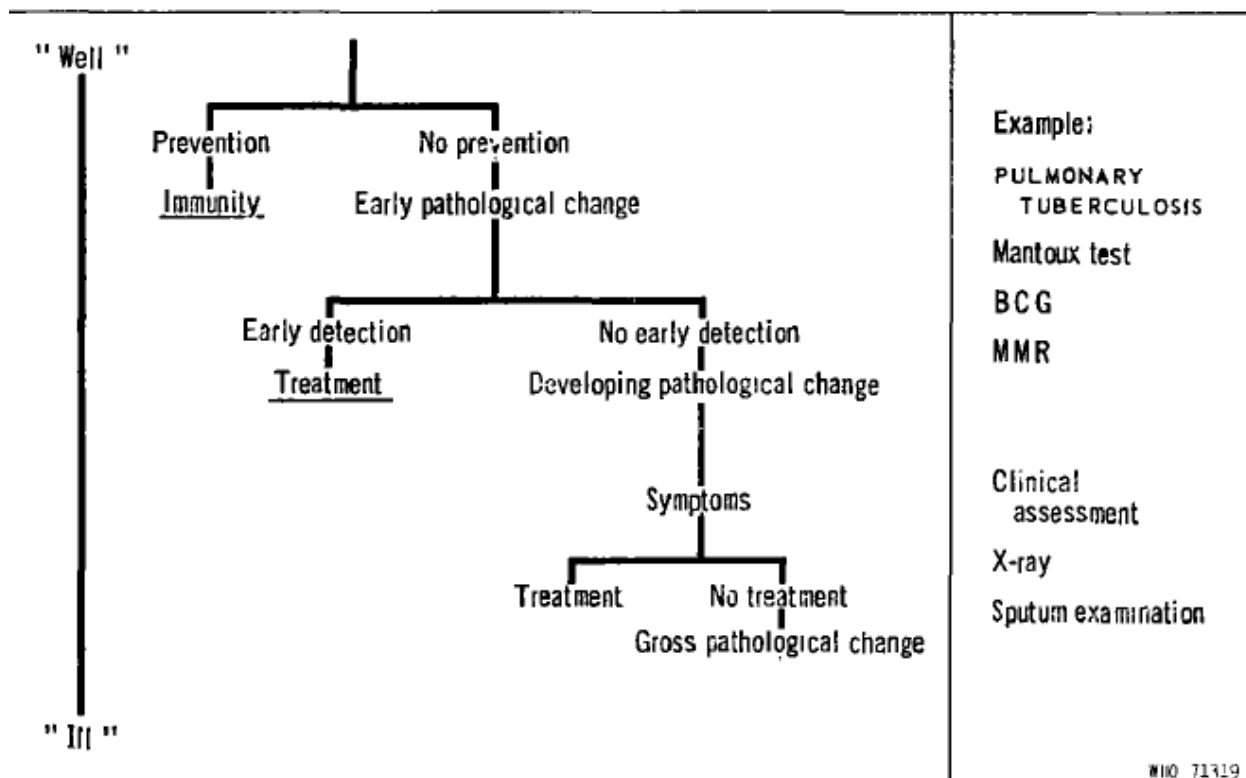
[Πίνακας 4] ΠΗΓΗ: Kim, E., et al., 2017, <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/1117/4-JournalClinicalOncology.pdf>

### B.2.7. Ο ρόλος του screening

Στο CCI (Commission on Chronic Illness) Conference on Preventive Aspects of Chronic Disease, (1951), δόθηκε ο ορισμός του screening ως *"the presumptive identification of unrecognized disease or defect by the application of tests, examinations, or other procedures which can be applied rapidly. Screening tests sort out apparently well persons who probably have a disease from those who probably do not. A screening test is not intended to be diagnostic. Persons with positive or suspicious findings must be referred to their physicians for diagnosis and necessary treatment."* (Chronic illness in the United States: Volume I. Prevention of chronic illness, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1957).

Το 1968 ο ΠΟΥ εξέδωσε το βιβλίο «PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE» (WILSON, J., & JUNGNER, G.) στην σειρά WHO, Public Health Papers, N.34, τα οποία απαντούν σε συγκεκριμένα ερωτήματα για την υγεία που ενδιαφέρουν μεγάλο εύρος αναγνωστών. Στο βιβλίο, ο ΠΟΥ δίνει τον θεωρητικό ορισμό του screening σαν «μια θαυμάσια μέθοδο καταπολέμησης της ασθένειας, εφόσον βοηθάει στην έγκαιρη ανίχνευση της και δίνει την δυνατότητα θεραπείας πριν να γίνει επικίνδυνη για την κοινότητα» («*In theory, therefore, screening is an admirable method of combating disease, since it should help detect it in its early stages and enable it to be treated adequately before it obtains a firm hold on the community*»). [Πίνακας 5] Η θεωρία βέβαια διαφέρει πολύ από την πραγματικότητα, όπως αναφέρεται παρακάτω στο βιβλίο, όταν αναφερόμαστε σε αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες, αλλά ακόμα και εκεί υπάρχουν στάδια όπως το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων, η έλλειψη επαρκούς γνώσης ή/και προσωπικού, η έλλειψη ενημέρωσης, κ.α.

**FIG. 1. STAGES IN EARLY DETECTION OF DISEASE**



[Πίνακας 5] ΠΗΓΗ: WHO, Public Health Papers, N.34  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO\\_PHP\\_34.pdf?sequence=17](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17)



Επίσης εκεί τέθηκαν και οι «αρχές» (“principles”) [Πίνακας 6] που πρέπει να ακολουθούνται από τους κλινικούς για την έγκαιρη ανίχνευση της ασθένειας.

(1) the condition should be an important health problem
(2) there should be an accepted treatment for patients with recognized disease
(3) facilities for diagnosis and treatment should be available
(4) there should be a recognizable latent or early symptomatic stage
(5) there should be a suitable test or examination
(6) the test should be acceptable to the population
(7) the natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood
(8) there should be an agreed policy on whom to treat as patients
(9) the cost of screening (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole
(10) case-finding should be a continuing process and not a ‘once and for all’ project.
Πίνακας 6] ΠΗΓΗ: WHO, Public Health Papers, N.34 <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17</a>

Η εκτίμηση των διαδικασιών screening πρέπει να έχει εγκυρότητα (*validity*), αξιοπιστία (*reliability*), να είναι αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα και να είναι οικονομικά συμφέροντα. Η αποτελεσματικότητα των screening tests [Πίνακας 7] εξαρτάται από την Ευαισθησία (*Sensitivity*) δηλ την αναλογία των ορθά θετικών ευρημάτων στο σύνολο των νοσούντων και την Ειδικότητα (*Specificity*) δηλ την αναλογία των ορθά αρνητικών ευρημάτων στο σύνολο των νοσούντων. Η επιλογή των screening tests πρέπει να γίνεται βάσει εγκεκριμένων κριτηρίων και μετρήσεων ώστε να αποφεύγεται η ψυχολογική και οικονομική ταλαιπωρία των συμμετεχόντων. Επίσης η εκτίμηση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με συνεκτίμηση της κλινικής εξέτασης και άλλων συμπτωμάτων για να αποφεύγεται, όσο το δυνατόν, η πιθανότητα των ψευδώς θετικών (άσχημες ψυχολογικές αντιδράσεις, έξτρα έξοδα σε περισσότερες εξετάσεις) ή των ψευδώς αρνητικών ( λάθος εφησυχασμός) αποτελεσμάτων.

TABLE 2. THE EFFICIENCY OF A SCREENING TEST\*

Screening result	True disease classification of apparently well population	
	Diseased persons	Persons without disease
Positive	With disease and with positive test (true positives)	Without disease but with positive test (false positives)
Negative	With disease but with negative test (false negatives)	Without disease and with negative test (true negatives)
Total	Total unknown cases of disease	Total persons without disease
Sensitivity <sup>a</sup> = $\frac{\text{Diseased persons with positive test}}{\text{All persons in population with disease}}$		
Specificity <sup>a</sup> = $\frac{\text{Non-diseased persons with negative test}}{\text{All persons in population without disease}}$		

<sup>a</sup> These values are often expressed as percentages.  
\* Adapted, by permission, from Remein & Wilkerson.<sup>14</sup>

[Πίνακας 7] ΠΗΓΗ: WHO, Public Health Papers, N.34 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO\\_PHP\\_34.pdf?sequence=17](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17)

Η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση του καρκίνου σώζει ζωές, ειδικά σε δυνητικά «θεραπεύσιμους» τύπους καρκίνου όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη, κ.α. Δυστυχώς όμως οι περισσότεροι τύποι καρκίνου δεν ακολουθούν πάντα μια «ευθύγραμμη επιδείνωση προς την θνητότητα και την θνησιμότητα» (“*linear progression toward morbidity and mortality*”, (Plutynski A, 2012). Ειδικά σε σπάνιους τύπους καρκίνου με χαμηλό επιπολασμό (*prevalence*) όπου μπορεί να επηρεαστεί η Θετική Διαγνωστική Αξία (*Positive Predictive Value – PPV*) των αποτελεσμάτων. Κάθε περίπτωση πρέπει να εξετάζεται ατομικά («*individual-based decision making*») και να υπολογίζονται και οι ηθικοί παράγοντες στην απόφαση. Πρέπει να υπολογίζεται η ωφέλεια των screening tests έναντι του κινδύνου τους και να αποφεύγεται υπερβολική έκθεση του ατόμου σε εξετάσεις (βιοψίες, ακτινοβολίες, κ.α) που δεν θα αποφέρουν κάποιο σημαντικό όφελος στην θεραπεία ή/και στην παράταση της επιβίωσης του. Επίσης οι ιατροί οφείλουν να ενημερώνουν λεπτομερώς τους ασθενείς για τα οφέλη και τους κινδύνους των screening tests και να τους επιτρέπουν να αποφασίζουν με ελεύθερη βούληση αν θα προχωρήσουν στην εξέταση ή όχι. Αφενός οι ιατροί οφείλουν να σέβονται τις αποφάσεις των ασθενών και να αποφεύγουν την «πατεernalιστική» προσέγγιση. Αφετέρου οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώνονται μόνον από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και να αποφεύγουν «γνώμες» από μη-ειδικούς που μπορεί να τους οδηγήσουν σε λάθος αποφάσεις.

Στο άρθρο «Screening for Early Detection of Cancer, Ethical Aspects» (Tornberg S, 1999), ο συγγραφέας αναφέρει 7 ηθικές αρχές στο cancer screening:

1. *Effectiveness is a necessary prerequisite for a screening activity to be ethical, although screening can be effective and still unethical*
2. *The need for balance between the advantages and disadvantages of screening for a target population and an individual, between social and economic costs, equity and individual rights and freedoms*
3. *The need for information about both the positive and the negative aspects of a screening programme*
4. *It is necessary to point out that the decision to participate in a screening programme should be taken freely. Also that the diagnoses and treatments that may follow a screening should require a free and separate consent, and that no pressure should be used to lead somebody to undergo any of these procedures*
5. *The right to integrity, i.e., that the results of the tests are not communicated to those who do not wish to be informed; the test results are collected, stored, and handled confidentially, and are adequately protected*
6. *The need for laws and regulations on any communication of personal data derived from screening to third parties*
7. *The need to point out that the decision to participate in a screening programme, provided as a service but also conducted for research purposes, should be taken freely, without undue pressure, while the decision not to take part in the research should not in any way prevent the individual from participating in the screening programme*

ΠΗΓΗ: Tornberg S, 1999, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/028418699431834>

Ένα screening test μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση μιας ασθένειας σε υγιή άτομα αλλά δεν είναι διαγνωστικό. Η διάγνωση γίνεται από εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό με εκτίμηση των αποτελεσμάτων και συνεκτίμηση άλλων παραμέτρων ώστε να επιτυγχάνεται, όσο το δυνατόν, υψηλή Ευαισθησία και υψηλή Ειδικότητα για την αποφυγή των ψευδώς θετικών ή/και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση και θεραπεία.



## ΕΝΟΤΗΤΑ Γ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### **Γ.1.Περιοχικές Επεμβατικές Τεχνικές (Regional or Loco-Regional Interventional Treatment)**

#### **Γ.1.1. Τι είναι οι περιοχικές επεμβατικές τεχνικές (regional interventional treatment)**

Η Επεμβατική Ακτινολογία (Interventional Radiology-IR) είναι μια εξειδίκευση της Ακτινολογίας «με αντικείμενο την εκτέλεση διαγνωστικών και θεραπευτικών πράξεων με την χρήση και υπό την καθοδήγηση των απεικονιστικών μηχανημάτων και με ελάχιστο επεμβατικό τρόπο» (ΦΕΚ 1020 Β/2012). «Οι ελάχιστα τραυματικές, διαδερμικές τεχνικές Επεμβατικής Ακτινολογίας έχουν αντικαταστήσει χειρουργικές επεμβάσεις, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερη νοσηλεία» (ΕΕΕΑ).

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία Επεμβατικής Ακτινολογίας (Society of Interventional Radiology - SIR) «*Interventional radiologists pioneered minimally invasive treatment, which reaches the source of a medical problem through blood vessels or directly through a tiny incision in the skin to deliver a precise, targeted treatment. Interventional radiology treatments performed by board-certified experts can deliver solutions with less risk, less pain and less recovery time than traditional surgery. These treatments are delivered in collaboration with the patients' care team. The specialty was founded in the early 1960s. Today interventional radiology is synonymous with modern medicine. The mission of the Society of Interventional Radiology is to improve lives through image-guided therapy*».

#### **Γ.1.2. Διεθνείς οδηγίες από Society of Interventional Radiology (SIR)**

Οι πρωταρχικοί στόχοι της Εταιρείας Επεμβατικής Ακτινολογίας (Society of Interventional Radiology - SIR) είναι να διασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών και η υψηλή ποιότητα των αποτελεσμάτων (Sacks et al, 2003). Για να βελτιωθούν οι παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας των ελάχιστα επεμβατικών πράξεων βασιζόμενες σε αυστηρά μεθοδολογικά κριτήρια και να διασφαλιστεί η διαφάνεια των μεθόδων, η SIR έχει δημιουργήσει τα «Standards Division».

Τα SIR «Standards Division» επικεντρώνονται σε δύο συνδεδεμένες διαδικασίες:

α) ανάπτυξη ενός ποιοτικού προγράμματος με οδηγίες για καλή κλινική πρακτική (SIR Quality Improvement Process) – περιέχει ενδείξεις, δείκτες επιτυχίας αποτελεσμάτων και κατάταξη επιπλοκών

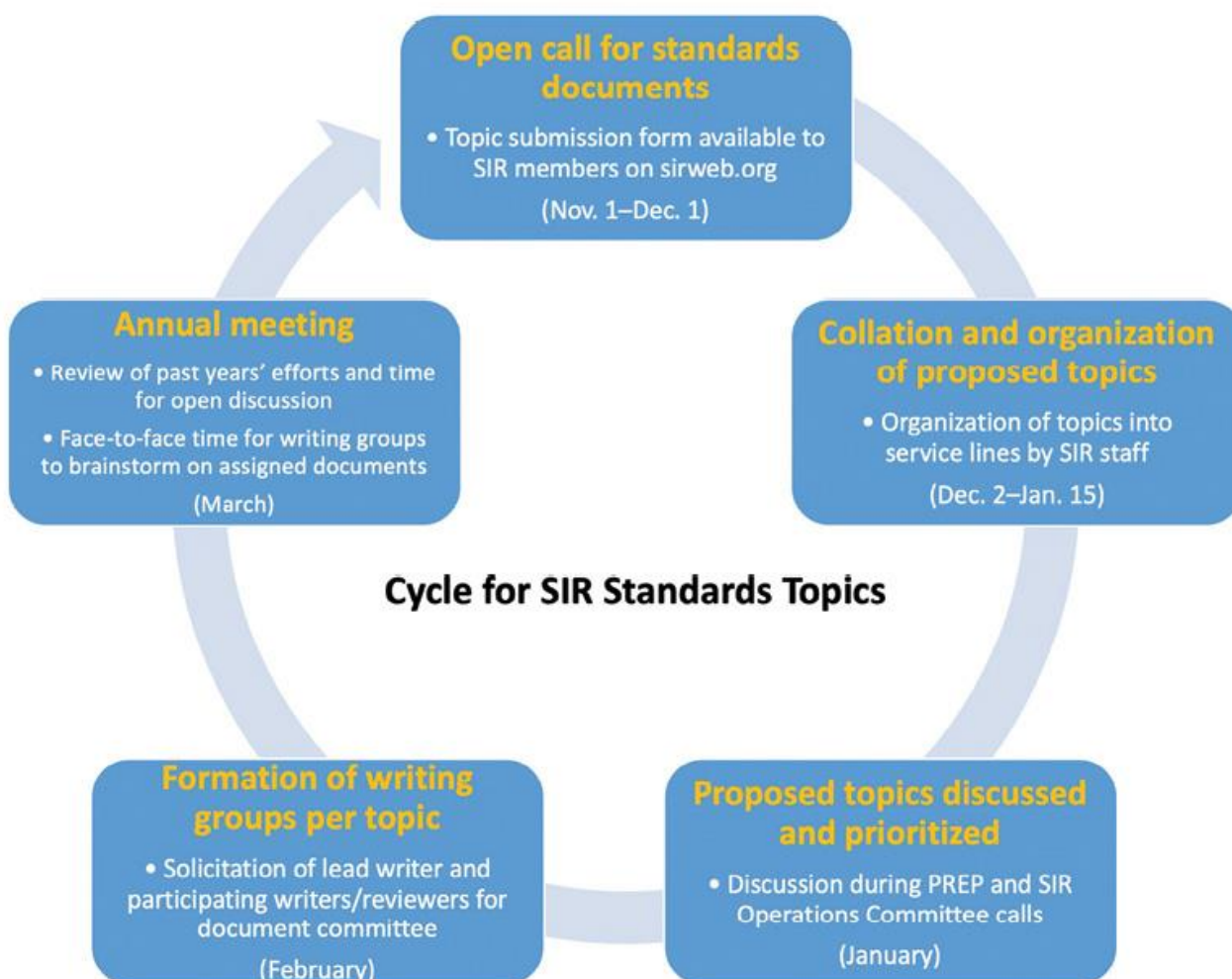
β) ανάπτυξη προτύπων αναφοράς για επεμβατικές τεχνικές και συσκευές (devices) ώστε οι συσκευές που χρησιμοποιούνται στην επεμβατική ακτινολογία είναι κατάλληλες και ασφαλείς για τον ασθενή – χρησιμεύουν ως οδηγίες στις κατασκευάστριες εταιρείες και στον USFDA για την αξιολόγηση νέων ενδοεπεμβατικών συσκευών (endovascular devices)

Διασφαλίζουν ότι κάθε ασθενής έχει πρόσβαση σε νέες τεχνικές (SIR Reporting Standards) Επιπλέον περιέχουν πρότυπα σχετικά με την εκπαίδευση, την ικανότητα και την πιστοποίηση των επαγγελματιών υγείας που πραγματοποιούν διαγνωστικές και επεμβατικές τεχνικές (διαδικασίες).

Το 1988 εγκαινιάστηκε το πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας με την δημιουργία των “Guidelines for Establishing a Quality Improvement Program in Vascular and Interventional Radiology”, το οποίο περιέχει οδηγίες και τύπους εντύπων [Πίνακας 8] - ίσως τα μόνα διεθνώς αποδεκτά στην Επεμβατική Ακτινολογία. Το 2018 καθιερώθηκε το *Annual Open Call for Topics* δίνοντας την δυνατότητα στα μέλη να προτείνουν θέματα για την επικαιροποίηση των «οδηγιών κλινικής πρακτικής» (CPG: clinical practice guideline) μέσω του «Standards development lifecycle» [Πίνακας 9] για την καλλίτερη ποιότητα θεραπευτικών υπηρεσιών προς τους ασθενείς.

- α) **Οδηγίες Ποιοτικής Βελτίωσης (*Quality Improvement Guidelines*)** – περιέχουν ορισμούς, ενδείξεις, αποτελεσματικότητα και ενδείξεις επιπλοκών – χρησιμοποιούνται από τους ιατρούς για την αποφυγή διαφωνιών ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της διαδικασίας και για να εξασφαλισθεί η ικανότητα και εμπειρία των επαγγελματιών που πραγματοποιούν τις επεμβάσεις.
- β) **Πιστοποιημένα Πρότυπα (*Credentialing Standards*)** – συστάσεις ως προς την συνεχή εκπαίδευση και ικανότητα
- γ) **Έντυπα Τεχνολογικής Αξιολόγησης (*Technology Assessment Documents*)** – πρότυπα για την αξιολόγηση και αναφορά διαδικασιών/συσκευών
- δ) **Πολιτική Δηλώσεων (*Policy Statements*)** – επεξηγήσεις σχετικά με τις θέσεις και την πολιτική του SIR

[Πίνακας 8] ΠΗΓΗ: Sacks et al, 2003, *Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines*



[Πίνακας 9] ΠΗΓΗ: «Standards development lifecycle», <https://www.sirweb.org/>

### **Γ.1.3. Ασφάλεια-Αναφορά Ανεπιθύμητων Συμβάντων**

Για την προστασία των ασθενών, κάθε ανεπιθύμητο συμβάν που τυχαίνει εντός 30 ημερών από την θεραπεία πρέπει να αναφέρεται σύμφωνα με το Νέο Σύστημα Κατηγοριοποίησης Ανεπιθύμητων Συμβάντων της SIR (*New SIR Adverse Event Classification System*) [Πίνακας 10] (Tam A, et al., 2018)

#### **[Πίνακας 10]**

##### **Part A: Adverse Event (AE) Description**

Descriptive narrative of adverse event (including sedation and anesthesia) and severity characterization. This part is suitable for scientific use (presentations, publications, etc) as well as for adverse event reviews within a practice, practice group, facility or specialty (13).

1. **Mild adverse event:** No therapy or nominal (non-substantial) therapy (post-procedural imaging performed and fails to show manifestation of adverse event); near miss (eg, wrong site of patient prepped, recognized and corrected prior to procedure, wrong patient information entered for procedure, etc)
2. **Moderate adverse event:** Moderate escalation of care, requiring substantial treatment, eg, intervention (description of intervention and result of intervention) under conscious sedation, blood product administration, extremely prolonged outpatient observation or overnight admission post outpatient procedure not typical for the procedure (excludes admission or hospital days unrelated to adverse event)
3. **Severe adverse event:** Marked escalation of care, ie, hospital admission or prolongation of existing hospital admission for > 24 h hospital admission that is atypical for the procedure, inpatient transfer from regular floor/telemetry to ICU or complex intervention performed requiring general anesthesia in previously non-intubated patient (generally excludes pediatrics or in circumstances where general anesthesia would primarily be used in lieu of conscious sedation, eg, in mentally challenged or severely uncooperative patients)
4. **Life-threatening or disabling event,** eg, cardiopulmonary arrest, shock, organ failure, unanticipated dialysis, paralysis, loss of limb or organ
5. **Patient death or unexpected pregnancy abortion**

\*The SIR Adverse Event Severity Scale is intended to approximate the surgical Clavien-Dindo scale and the NCI CTCAE scale. The SIR scale is tailored toward the procedures and adverse events encountered in IR practices. The grading of interventional oncology adverse events can selectively incorporate relevant adverse event grading definitions published in the current CTCAE for oncological interventions, which may be particularly relevant in the context of research publications. All adverse events occurring within 30 days of a procedure should be included in the adverse event description and analysis, regardless of causality, in the interest of objectivity. The adverse event scale itself does not assess operator performance.

Modifier: M = multiple adverse events, each of which is counted and evaluated separately if possible.

## **Part B: Adverse Event Analysis**

The following part pertains to adverse event analysis. It is designed to enable a confidential and constructive review of any adverse event within an IR practice or practice group. Applicability for scientific publications is limited and there is none for other public use. The following content is meant to provide a strictly confidential, legally non-discoverable, non-punitive, objective, consistent and clinically constructive analytic guide that may result in quality improvement measures to advance the quality of patient care in interventional radiology (13).

### **Causality**

Category 1. Adverse event not caused by the procedure

Category 2. Unknown whether adverse event was caused by the procedure

Category 3. Adverse event caused by the procedure

### **Patient and Procedural Risk Modifier**

Category 1. High risk patient AND technically challenging procedure

Category 2. High risk patient (eg, ASA 4, uncorrectable coagulopathy, poor functional status (ECOG 3 and 4), polypharmacy/polyintravenous therapy and transfusion, septicemia, hemodynamic instability, recent catastrophic event/ICU admission/major surgery or interventions) etc, OR low risk patient and technically challenging procedure (eg, TIPS with occluded portal vein, percutaneous biliary drain placement in non-dilated biliary system, etc)

Category 3. No modifier

### **Adverse Event Preventability**

Category 1: Rarely preventable: ie, well described and “typical” for the procedure and occurring despite adequate precautionary and preventive measures

Category 2: Potentially preventable

Category 3: Consistently preventable: eg, inappropriateness of procedural indication (may use checklist, see below)

### **Adverse Event Management**

Category 1: Most operators would have handled the adverse event similarly

Category 2: Some operators would have handled the adverse event differently

Category 3: Most operators would have handled the adverse event differently

### **Examples of Consistently Preventable Event**

- Wrong patient
- Absolute contraindication for procedure
- Wrong side for procedure
- Wrong procedure
- Wrong medication/contrast agent/blood product (dose/administration route)
- Exposure to known allergens
- Intra-arterial placement of catheter meant to be intravenous or non-venous placement of IVC filter
- Ferromagnetic devices contraindicating performance of MR imaging
- Failure to follow up or communicate laboratory, pathology, or radiology results
- Use of known malfunctioning equipment or patient monitor system
- Lack or inappropriate use of monitoring equipment during sedation

ASA = American Society of Anesthesiologists; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ICU = intensive care unit; IVC = inferior vena cava; NCI = National Cancer Institute; TIPS = transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

[Πίνακας 10] Πηγή: Tam A, et al., 2018, Standards 2.0: Methodology Update

Το Νέο Σύστημα Κατηγοριοποίησης Ανεπιθύμητων Συμβάντων της SIR (*New SIR Adverse Event Classification System*) χωρίζεται σε 2 μέρη:

Στο Μέρος Α (*Part A*) δίνεται η περιγραφική αναφορά του Ανεπιθύμητου Συμβάντος και



χρησιμοποιείται για επιστημονικές αναφορές. Χωρίζεται σε 5 κατηγορίες ανάλογα με τον βαθμό επικινδυνότητας: *Mild adverse event, Moderate adverse event, Severe adverse event, Life-threatening or disabling event, Patient death or unexpected pregnancy abortion.*

Στο Μέρος Β (*Part B*) δίνεται η ανάλυση του Ανεπιθύμητου Συμβάντος και χρησιμοποιείται σαν αυστηρά εμπιστευτικός οδηγός στην κοινότητα της Επεμβατικής Ακτινολογίας για την αναβάθμιση των μέτρων των υπηρεσιών υγείας. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα αξιολογούνται ανάλογα με τους παρακάτω παράγοντες: *Causality, Patient and Procedural Risk Modifier, Adverse Event Preventability, Adverse Event Management, Examples of Consistently Preventable Event*

#### **Γ.1.4.Αναφορά αποτελεσμάτων**

Στα πλαίσια της αναβάθμισης των υπηρεσιών υγείας, η SIR υιοθέτησε σε όλα της τα έντυπα το «*Updated methodology for evidence grading and assessment of strength of recommendation*» όπου κατηγοριοποιούνται τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σε επίπεδα ποιότητας σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των τεκμηρίων τους σύμφωνα με τα πρότυπα του *IOM - Institute of Medicine* [Πίνακας 11]

##### **LEVEL OF EVIDENCE**

##### **A HIGH QUALITY EVIDENCE**

###### **Types of Evidence**

Multiple RCTs

Systematic reviews or meta-analyses of high-quality RCTs

RCT data supported by high-quality registry studies

###### **Characteristics of Evidence**

Homogeneity of RCT study population

Intention-to-treat principle maintained

Appropriate blinding

Precision of data (narrow CIs)

Appropriate follow-up (consider duration and patients lost to follow-up)

Appropriate statistical design

##### **B MODERATE QUALITY EVIDENCE—Randomized Study Design**

###### **Types of Evidence**

≥ 1 RCTs

Systematic reviews or meta-analyses of moderate-quality RCTs

###### **Characteristics of Evidence**

RCTs with limitations (eg, < 80% follow-up, heterogeneity of patient population, bias, etc)

Imprecision of data (small sample size, wide CIs)

##### **C MODERATE QUALITY EVIDENCE—Nonrandomized Study Design**

###### **Types of Evidence**

Nonrandomized trials

Observational or registry studies

Systematic reviews or meta-analyses of moderate quality studies

###### **Characteristics of Evidence**

Nonrandomized controlled cohort study

Observational study with dramatic effect

Outcomes research

Ecological study

##### **D LIMITED QUALITY EVIDENCE**

###### **Types of Evidence**

Observational or registry studies with limited design and execution

Systematic reviews or meta-analyses of studies limited by design and execution

###### **Characteristics of Evidence**

Case series

Case-control studies

Historically controlled studies

##### **E EXPERT OPINION**

###### **Types of Evidence**

Expert consensus based on clinical practice

###### **Characteristics of Evidence**

Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, bench research, or “first principles”

##### **STRENGTH OF RECOMMENDATION**

###### **Strong Recommendation**

Supported by high quality evidence for or against recommendation

###### **Moderate Recommendation**

Supported by moderate quality evidence for or against recommendation; new research may be able to provide additional context

###### **Weak Recommendation**

Supported by weak quality evidence for or against recommendation; new research likely to provide additional context

###### **No Recommendation**

Insufficient evidence in the literature to support or refute recommendation

CI = confidence interval; RCT = randomized controlled trial.

[Πίνακας 11] Πηγή: *Tam A, et al., 2018, Standards 2.0: Methodology Update*

## Γ.2. Επεμβατική Ογκολογία & ΗπατοΚυτταρικό Καρκίνωμα-ΗΚΚ (HCC)

Στην Επεμβατική Ογκολογία διενεργούνται ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές σε μη χειρουργήσιμους και μη επιδέχοντες τοπικό καυτηριασμό όγκους με την χρήση υγρών, σωματιδίων ή μικροσφαιριδίων είτε για να διακοπεί η παροχή αίματος στον όγκο (ήπιος εμβολισμός) είτε για να ελευθερωθούν χημειοθεραπευτικά φάρμακα απευθείας στον όγκο (χημειοεμβολισμός) είτε για να νεκρώσουν επιλεκτικά κύτταρα του όγκου με σωματίδια που περιέχουν δόσεις ακτινοβολίας (ραδιοεμβολισμός). Οι θεραπείες έχουν ως στόχο την συρρίκνωση και νέκρωση του όγκου (EEEA).

Ο καρκίνος του ήπατος είναι το 5<sup>ο</sup> πιο συχνό νεόπλασμα και η 2<sup>η</sup> πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Το Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα– ΗΚΚ (Hepatocellular Carcinoma-HCC) αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος και συνιστά ένα τεράστιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. (EASL, 2018). Οι EASL ( European Association for the Study of the liver) και AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) έχουν εκδώσει οδηγίες για την επιτήρηση, διάγνωση και θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς με ΗΚΚ. Και οι AASLD guidelines και οι EASL-CPGs (Clinical Practice Guidelines) ακολουθούν το Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) format. Αν και διαφέρουν σε ορισμένα σημεία αυτές οι οδηγίες δίνουν στους κλινικούς γιατρούς μια σφαιρική εικόνα των διαθέσιμων στοιχείων ώστε να προσφέρουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα (*state of the art care*) στους ασθενείς τους (Foerster F., Galle P., 2019). [Πίνακας 12]

Stage (BCLC)	Very early (0)	Early (A)	Intermediate (B)	Advanced (C)	Terminal (D)
Criteria	Single <2 cm	Single or 2-3 nodules <3 cm	Multinodular Unresectable	Portal invasion Extrahepatic spread	End stage
AASLD	1. Resection 2. Ablation 3. LT	1. Resection 2. Ablation 3. LT	Locoregional therapy	Systemic therapy	Best supportive care
EASL	1. Ablation 2. Resection 3. LT	1. Ablation 2. Resection 3. LT	Locoregional therapy	• 1 <sup>st</sup> line: sorafenib or lenvatinib • 2 <sup>nd</sup> line: regorafenib or cabozantinib	Best supportive care

**Summary of stage-dependent recommendations on the treatment of HCC by the international guidelines.**

[Πίνακας 12] ΠΗΓΗ: Foerster F., Galle P., 2019, *Comparison of the current international guidelines on the management of HCC*

Το ΗΚΚ έχει αναγνωρισθεί ως η κύρια αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς ασθενείς και τα περιστατικά αναμένεται να αυξηθούν στο μέλλον (Forner A. et al, 2018). Τα περιστατικά ΗΚΚ είναι ψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες. Η μέση ηλικία εμφάνισης ΗΚΚ είναι τα 66 έτη (Walton M, et al, 2019)

Περίπου 80% των ΗΚΚ περιστατικών εμφανίζεται σε κίρρωτικό ήπαρ. Στην Ασία και την Αφρική, ο πιο συνηθισμένος αιτιολογικός παράγοντας για κίρρωση είναι η Ηπατίτιδα Β, ενώ στην Ιαπωνία, Ευρώπη και Αμερική οφείλεται κατά 80% στην Ηπατίτιδα C. Άλλοι συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι ο αλκοολισμός, η ηπατική στεάτωση, αιμοχρωμάτωση, και πρωτοπαθής χολική κίρρωση (Willatt J, et al., 2012). Νέες μελέτες αποδεικνύουν ως παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ το μεταβολικό σύνδρομο, τον διαβήτη, το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Η θνησιμότητα από ΗΚΚ προλαμβάνεται με την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου. Όμως, αν υπάρξει κίρρωση από

Ηπατίτιδα Β ή C, τότε ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ παραμένει παρόλη την αντιική (*antiviral*) θεραπεία. Ο υγιεινός τρόπος ζωής, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και η πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ (Forner A. et al, 2018).

Η ανάπτυξη του ΗΚΚ είναι μια πολύπλοκη πολυεπίπεδη διαδικασία που περιλαμβάνει τεράστια μοριακή ετερογένεια. Η παρακολούθηση κίρρωτικών ασθενών μέσα από συγκεκριμένα προγράμματα παρακολούθησης είναι ως επί το πλείστον πολυδάπανα. Η διάγνωση του ΗΚΚ σε αρχικό στάδιο είναι πολύ σημαντική και η αύξηση του μεγέθους του όγκου καθορίζει την εξέλιξη. Η αρχική ανίχνευση των οζιδίων (*nodules*) με υπερηχογράφημα (*ultrasonography*) αποτελεί μεγάλη κλινική πρόκληση καθώς η απεικονιστική τεχνική screening είναι αυτή που βοηθάει στην έγκαιρη ανίχνευση της νόσου. Γι' αυτό τον λόγο ακολουθείται ένας αλγόριθμος για την σταδιοποίηση και εφαρμογή της κατάλληλης αντιμετώπισης. **[Πίνακας 13]** (Forner A. et al, 2018).

Αν το αρχικό μέγεθος των οζιδίων είναι <1 cm, τότε επαναλαμβάνεται το υπερηχογράφημα κάθε τρεις μήνες. Αν το μέγεθος των οζιδίων παραμένει σταθερό για διάστημα 18-24 μηνών, τότε ακολουθείται η καθιερωμένη παρακολούθηση. Αν το μέγεθος των οζιδίων μεγαλώσει, τότε η πορεία καθορίζεται από το είδος των βλαβών (*lesions*).

Αν το αρχικό μέγεθος των οζιδίων είναι >1 cm, τότε διενεργείται διαρτηριγγιακή υπερηχογραφία (MDTC) 4 φάσεων ή δυναμική Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Διενεργείται αρτηριακή υπεραγγείωση με γρήγορη έκπλυση (*Arterial hypervascularisation and venous or delayed phase washout*). Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό, τότε ακολουθείται θεραπεία για ΗΚΚ. Αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, ακολουθείται είτε βιοψία είτε άλλη απεικονιστική μέθοδος, όπως Αξονική Τομογραφία ή Μαγνητική Τομογραφία (CT or MRI). Αν τα αποτελέσματα τους είναι θετικά, τότε ακολουθείται θεραπεία για ΗΚΚ. Αν τα αποτελέσματα τους είναι αρνητικά, τότε επαναλαμβάνεται η βιοψία ή ακολουθείται η διαδικασία με υπερηχογράφημα κάθε τρίμηνο.

Η πρόωμη διάγνωση είναι ένα πολύ κρίσιμο βήμα στην διαχείριση των ασθενών με ΗΚΚ. Η προγνωστική εκτίμηση δεν εξαρτάται μόνον από το μέγεθος του όγκου, αλλά και από τον βαθμό της βλάβης στην λειτουργία του ήπατος (*the degree of liver function impairment*). Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να διαστρωματωθούν οι ασθενείς με ΗΚΚ σύμφωνα με το προβλεπόμενο αποτέλεσμα. Το *Barcelona Cancer of the Liver Clinic (BCLC) staging system* εκδόθηκε για 1<sup>η</sup> φορά το 1999 και συνεχώς αναθεωρείται **[Πίνακας 14]**. Το BCLC είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης, θεραπείας και αργότερα της πορείας του ΗΚΚ και έχει γίνει αποδεκτό από *the European Association for the Study of the liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*. Συνδέει με έναν αλγόριθμο τα 5 στάδια της νόσου με την αντίστοιχη θεραπεία πρώτης γραμμής συνδυάζοντας το μέγεθος του όγκου, το παραδοσιακό *Child-Pugh classification\** or *the Model of End-stage Liver Disease (MELD) score* και το *ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status\*\**. Τέλος εκτιμά το προσδόκιμο ζωής μετά την κάθε θεραπεία.

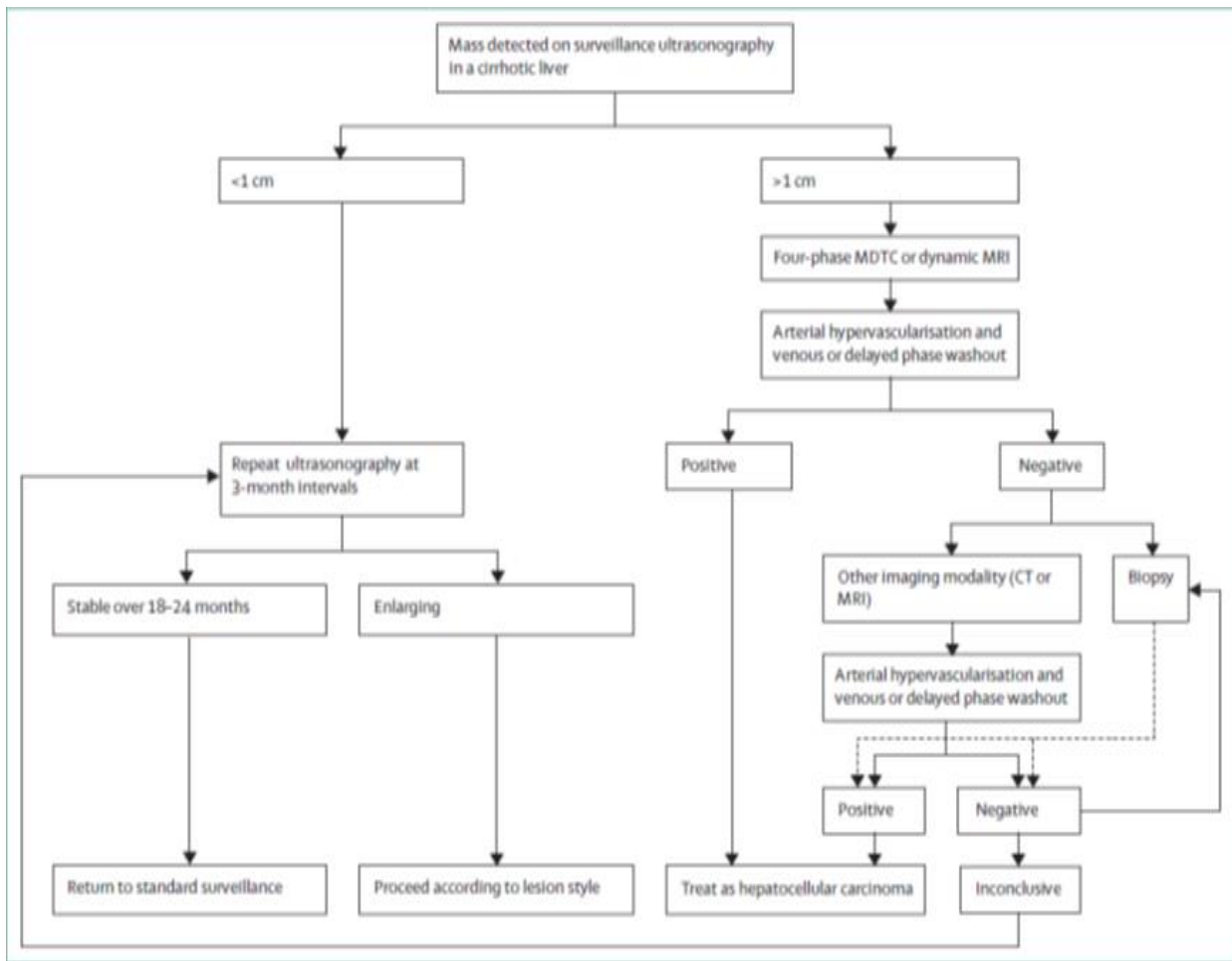


Figure 1: Diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma

MDCT=multidetector CT. Modified from reference 37 with permission of John Wiley and Sons.

[Πίνακας 13] ΠΗΓΗ: Former A., et al., 2018, <https://www.researchgate.net/publication/322267682>. Hepatocellular carcinoma

\*To Child-Pugh scoring system (also known as the Child-Pugh-Turcotte score) σχεδιάστηκε το 1964 από τους Child and Turcotte. Οι ασθενείς χωρίζονται σε 3 κατηγορίες: A - good hepatic function, B - moderately impaired hepatic function, and C - advanced hepatic dysfunction. Το αρχικό σύστημα αξιολόγησης χρησιμοποιούσε 5 κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για τον διαχωρισμό των ασθενών: serum bilirubin, serum albumin, ascites, neurological disorder, and clinical nutrition status. Το σύστημα μέτρησης τροποποιήθηκε αργότερα από Pugh et al., αντικαθιστώντας prothrombin time for clinical nutrition status. Επιπλέον, εισήγαγαν διάφορους βαθμούς για κάθε κριτήριο βασιζόμενους σε αυξημένη επικινδυνότητα:

Encephalopathy: None = 1 point, Grade 1 and 2 = 2 points, Grade 3 and 4 = 3 points

Ascites: None = 1 point, slight = 2 points, moderate = 3 points

Bilirubin: under 2 mg/ml = 1 point, 2 to 3 mg/ml = 2 points, over 3 mg/ml = 3 points

Albumin: greater than 3.5mg/ml = 1 point, 2.8 to 3.5mg/ml = 2 points, less than 2.8mg/ml = 3 points

Prothrombin Time\* (sec prolonged): less than 4 sec = 1 point, 4 to 6 sec = 2 points, over 6 sec = 3 points

\*Frequently INR will be used as a substitute for PT, with INR under 1.7 = 1 point, INR 1.7 to 2.2 = 2 points, INR above 2.2 = 3 points

The severity of cirrhosis:

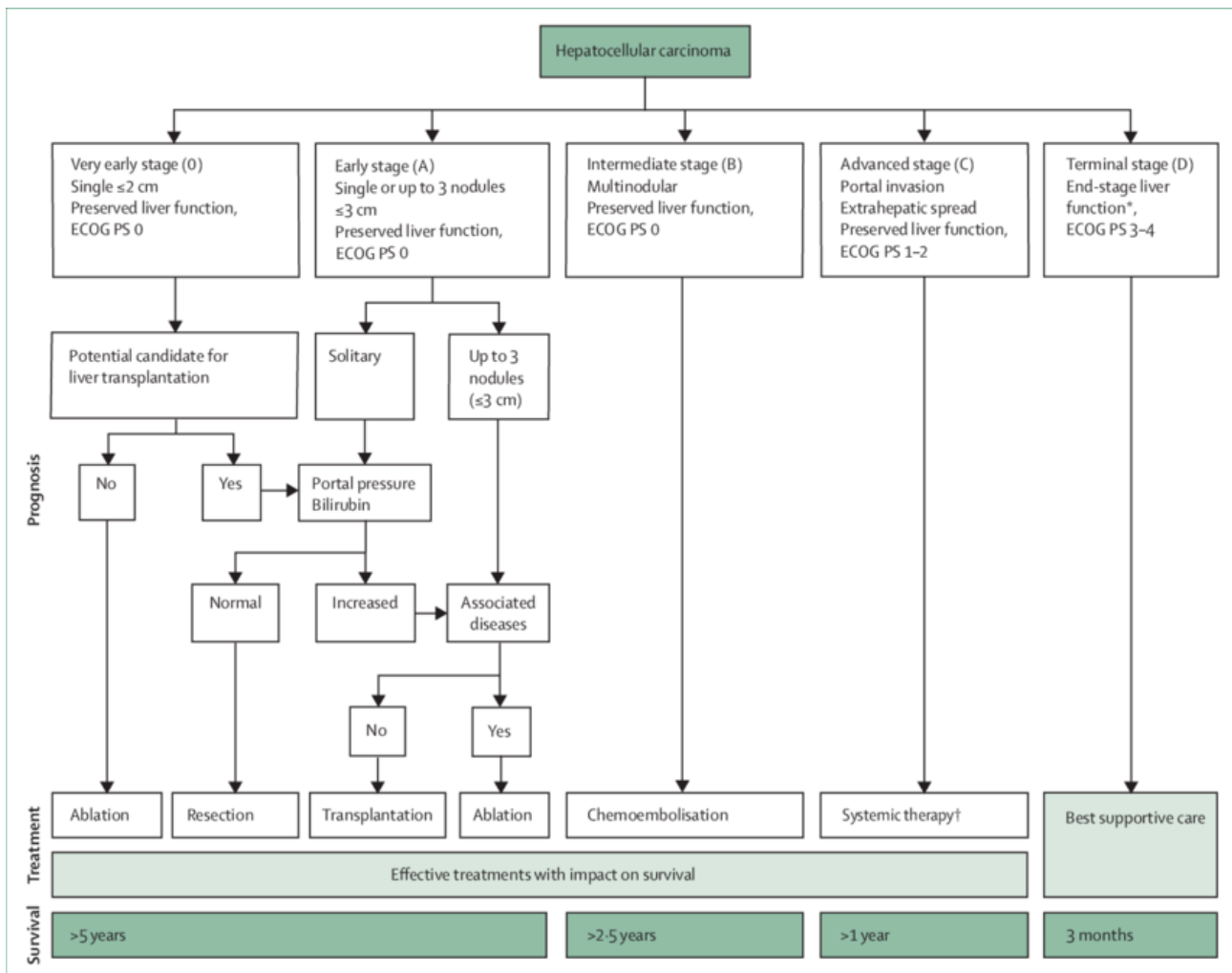
Child-Pugh A: 5 to 6 points

Child-Pugh B: 7 to 9 points

Child-Pugh C: 10 to 15 points

ΠΗΓΗ: Tsoiris A, Marlar C, 2020, Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease





**Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging and treatment strategy** The BCLC system establishes a prognosis in accordance with the five stages that are linked to first-line treatment recommendation. The expected outcome is expressed as median survival of each tumour stage according to the available scientific evidence. Note that liver function should be evaluated beyond the conventional Child-Pugh classification or the Model of End-stage Liver Disease (MELD) score. None of them serves to properly gauge the liver function status, and this evaluation should take into account biochemistry parameters as well as the compensated or decompensated status of the patient. Preserved liver function includes a group of patients with different degrees of liver function reserve that has to be carefully evaluated. For most treatment options, compensated liver disease (Child-Pugh stage A without ascites) is required to obtain optimal outcomes. The sole option that could be applied irrespective of liver function is liver transplantation. ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. \*Patients with end-stage cirrhosis due to heavily impaired liver function (Child-Pugh stage C or earlier stages with predictors of poor prognosis or high a MELD score) should be considered for liver transplantation. In these patients, hepatocellular carcinoma might become a contraindication if it exceeds enlistment criteria.

[Πίνακας 14] ΠΗΓΗ: [https://www.researchgate.net/figure/Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-BCLC-staging-and-treatment-strategy-The-BCLC-system\\_fig2\\_322267682](https://www.researchgate.net/figure/Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-BCLC-staging-and-treatment-strategy-The-BCLC-system_fig2_322267682)

\*\*Το **ECOG performance status** εκτιμά την επιδείνωση της νόσου του ασθενούς, εκτιμά πόσο η νόσος επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς και καθορίζει την αντίστοιχη πρόγνωση και θεραπεία

- grade 0: fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
- grade 1: restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
- grade 2: ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities, up and about more than 50% of waking hours
- grade 3: capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
- grade 4: completely disabled, cannot carry on any self-care, totally confined to bed or chair
- grade 5: dead

ΠΗΓΗ: Bell D, Di Muzio B, et al., ECOG performance status

### Γ.3. Χημειομβολισμός (chemoembolization) ή διακαθετηριακός χημειομβολισμός (Transarterial chemoembolization -TACE)

Στο ενδιάμεσο στάδιο Β (*Intermediate stage B*) της νόσου, εφόσον διατηρείται η ηπατική λειτουργία, η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι ο χημειομβολισμός (*chemoembolization*) ή διακαθετηριακός χημειομβολισμός (*Transarterial chemoembolization -TACE*). (EASL, 2018)

Συστάσεις σύμφωνα με EASL κριτήρια [Πίνακας 15]

Ο διακαθετηριακός χημειομβολισμός –TACE- συστήνεται σε ασθενείς σταδίου BCLC B και πρέπει να διενεργείται με εκλεκτικό τρόπο (υψηλή απόδειξη, ισχυρή σύσταση). Η χρήση μικροσφαιριδίων φορτωμένων χημειοθεραπευτικά (DEB TACE) έχει αποδειχθεί να αποφέρει ίδιο όφελος με τον κλασικό TACE (Lipiodol-TACE) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε από τους δύο τρόπους (υψηλή απόδειξη, ισχυρή σύσταση). Ο εμβολισμός TACE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, προχωρημένη ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία, μακροσκοπική διήθηση αγγείων ή εξωηπατική μετάσταση (υψηλή απόδειξη, ισχυρή σύσταση). Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις που να συστήνουν ισχαιμικό εμβολισμό, υπερεκλεκτικό ή χρήση λιπιδόλης με εμβολισμό, εκλεκτική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία και συνδυασμό ή όχι με καυτηριασμό (μέτρια απόδειξη) .

#### Recommendations

- TACE is recommended for patients with BCLC stage B and should be carried out in a selective manner (**evidence high; recommendation strong**). The use of drug-eluting beads has shown similar benefit to conventional TACE (cTACE; gelfoam-Lipiodol® particles) and either of the two can be utilised (**evidence high; recommendation strong**). TACE should not be used in patients with decompensated liver disease, advanced liver and/or kidney dysfunction, macroscopic vascular invasion or extrahepatic spread (**evidence high; recommendation strong**). There is insufficient evidence to recommend bland embolisation, selective intra-arterial chemotherapy and lipiodolisation (**evidence moderate**).

[Πίνακας 15] ΠΗΓΗ: EASL, 2018, Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

Η διαδικασία TACE είναι image-guided transcatheter tumour therapy, και περιλαμβάνει καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας με την έγχυση σφαιριδίων απλών ή σφαιριδίων που φορτίζονται χημειοθεραπευτικά και έτσι επιτυγχάνεται απόφραξη των αγγείων που αιματώνουν τον όγκο (*blockade of the arterial blood supply*). Σε πολύ μικρούς όγκους γίνεται υπερεκλεκτικός (*superselective*) καθετηριασμός με την χρήση μικροκαθετήρων. Είναι περιοχική θεραπεία (*Regional or LRT=LocoRegional Therapy*), πραγματοποιείται από εξειδικευμένο Επεμβατικό Ακτινολόγο σε αίθουσα Αγγειογράφου.

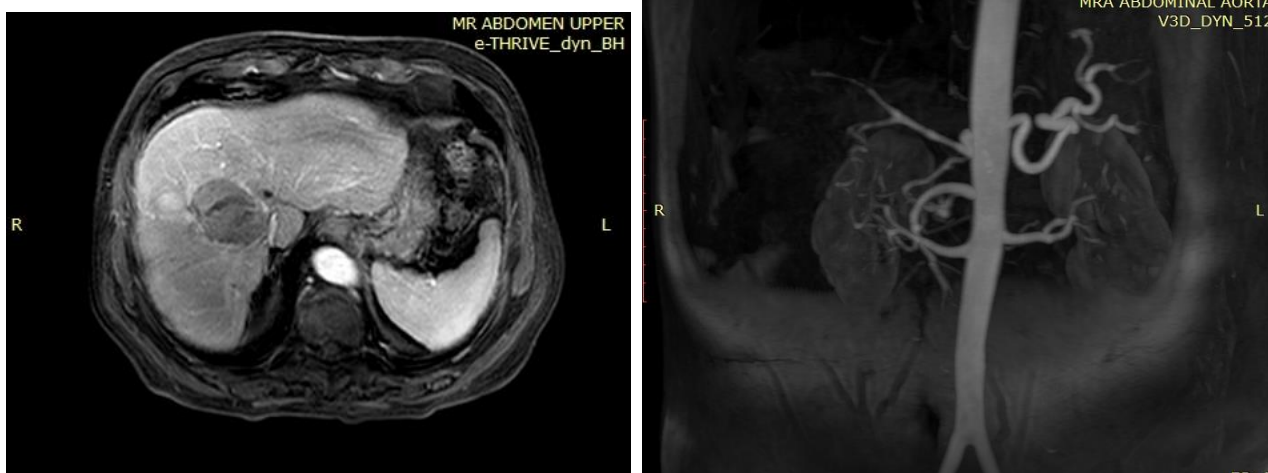
Οι περιοχικές επεμβατικές θεραπείες εξελίσσονται συνεχώς και παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην θεραπεία του ΗΚΚ. Γενικά η διαδικασία TACE είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία (*standard of care*) για ασθενείς στο ενδιάμεσο στάδιο ΗΚΚ (*BCLC stage B*), οι οποίοι έχουν καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση αλλά και σε μεγάλες βλάβες με πολυζώδη απεικόνιση χωρίς όμως να έχουν θρόμβωση της πυλαίας ή εξωηπατικές μεταστάσεις. (Piscaglia F, Ogasawara S, 2018). Προτείνεται και σε *BCLC stage A* που δεν επιδέχεται θεραπεία (χειρουργείο ή τοπικό καυτηριασμό). Το ιδανικό σχήμα TACE θα πρέπει να περιλαμβάνει την μεγαλύτερη και παρατεταμένη συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου μέσα στον όγκο με την μικρότερη συστηματική έκθεση σε συνδυασμό με την απόφραξη των φλεβών του όγκου (Lencioni R, et al, 2010)

Η διαδικασία TACE μπορεί να επαναληφθεί μετά από 1 μήνα και συνήθως μέχρι 3 κύκλους. Αν η βλάβη εκτείνεται και στους δύο λοβούς, η διαδικασία TACE γίνεται χωριστά σε κάθε λοβό σε διάστημα 2-4 εβδομάδες. Σε κάθε περίπτωση, ο θεράπων Επεμβατικός Ακτινολόγος είναι ο μόνος

που αποφασίζει πώς θα προχωρήσει στην θεραπεία ξεχωριστά για κάθε ασθενή σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του όγκου που έχει να αντιμετωπίσει. Η πλειονότητα των ασθενών έχει καλή αντικειμενική ανταπόκριση με εκτεταμένη νέκρωση του όγκου και αυτό είναι σημείο που δείχνει καλλίτερη επιβίωση. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης κυμαίνεται ανάλογα και με την ηπατική λειτουργία αλλά μπορεί να φθάσει τους 30-40 μήνες.

Η διαδικασία TACE δεν επαναλαμβάνεται αν δεν επιτευχθεί επαρκής νέκρωση του όγκου μετά από τους 2 κύκλους. Επίσης δεν επαναλαμβάνεται σε αθεράπευτη επέκταση της νόσου, όπως επέκταση σε μεγάλο μέρος του ήπατος ή εξωηπατική μετάσταση ή διήθηση αγγείων ή ακόμα και μη αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία (Fornier A. et al, 2018). Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να εξετάζεται από τον θεράποντα επεμβατικό ακτινολόγο είναι και η κατάσταση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Σε ασθενή που παρουσιάζει *ECOG performance status* >2 η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. (Lencioni R, et al, 2012)

Έχει αποδεχθεί σε μελέτες ότι ο υπερεκλεκτικός διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός (*superselective transarterial chemoembolization*) είναι πιο αποτελεσματικός σε ΗΚΚ όγκους  $\leq 5$  cm, και κυρίως σε μικρότερου μεγέθους οζίδια. Η επανάληψη της θεραπείας σε 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> κύκλο ήταν πιο αποτελεσματική για τοπική νέκρωση από την γενική μερική ανταπόκριση. Σε ΗΚΚ όγκους > 5 cm, η επανάληψη της θεραπείας απέδειξε μικρής αξίας τοπική ανταπόκριση και ο 3<sup>ος</sup> κύκλος αποδείχθηκε αναποτελεσματικός (Golfieri R, et al., 2013)



**[Εικόνα 1] Παράδειγμα που δεν επιτρέπει χημειοεμβολισμό.** Η AP απεικόνιση είναι μαγνητική τομογραφία που δείχνει έναν πολυλοβωτό όγκο και η ΔΕ δείχνει την πλήρη απόφραξη της ηπατικής αρτηρίας ενδοηπατικά με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτός ο χημειοεμβολισμός. Η μεγάλη διάμετρος 7X3εκ αποκλείει και τον τοπικό καθετηριασμό. Ο ασθενής μπήκε σε συστηματική θεραπεία με αντιαγγεογεννητική θεραπεία.

ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη

Τα πιο συχνά ΑΕ (Adverse Events) της διαδικασίας TACE είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και το μετεμβολικό σύνδρομο (*postembolization syndrome*) όπως κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος, έλλειψη όρεξης, πυρετός και κόπωση. Συνιστώμενη θεραπεία είναι αντιεμετικά, αναλγητικά φάρμακα και ενδοφλέβια ενυδάτωση

Πιθανά SAE (Serious Adverse Event) που συνδέονται με την διαδικασία TACE είναι η ηπατική ανεπάρκεια ακολουθούμενη από αιμορραγία και μόλυνση που καταλήγει σε θάνατο του ασθενούς. (Trevisani F, Golfieri R, 2016). Επίσης επιπλοκή βαρύτητας 5 μπορεί να είναι η αιμορραγία του όγκου, χολοκυστίτις, και βαρεία ρήξη της αντιρρόπισης του ήπατος και θάνατος.

Η διαδικασία παρακολούθησης περιλαμβάνει CT scan την επόμενη ημέρα και εργαστηριακό έλεγχο των ηπατικών ενζύμων σε 7 ημέρες. Ακολουθεί απεικονιστική αξιολόγηση (CT or MRI) και

βιοχημικός έλεγχος ήπατος καθώς και νεοπλασματικοί δείκτες (a-FP, CEA, Ca19-9) στον 1 μήνα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται κάθε 3 μήνες για το 1<sup>ο</sup> έτος και κάθε 6 μήνες για το 2<sup>ο</sup> έτος. Η όλη διαδικασία μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού.

Η διαδικασία TACE μπορεί να ακολουθηθεί τόσο σε πρωτοπαθές όσο και σε δευτεροπαθές ΗΚΚ. Ο ασθενής πρέπει να είναι μη χειρουργήσιμος ή να έχει μη χειρουργήσιμη βλάβη. Ένα μεταστατικό ΗΚΚ είναι κατάλληλο για TACE όταν:

- τα αποτελέσματα ΧΜΘ πρώτης, δεύτερης γραμμής είναι πτωχά
- το 40% της νόσου είναι αποκλειστικά στο ήπαρ
- παρουσιάζεται μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς σε παρατεταμένα ΧΜΘ σχήματα
- παρουσιάζεται τοξικότητα ήπατος σε ΧΜΘ
- υπάρχει μικρή ανταπόκριση, αδυναμία αποτελεσμάτων χημειοθεραπείας τρίτης γραμμής

#### **Γ.4.Τεχνικές ΧΜΕ (TACE)**

##### **Γ.4.1.Κλασικός χημειοεμβολισμός**

###### *Lipiodol-TACE or c-TACE*

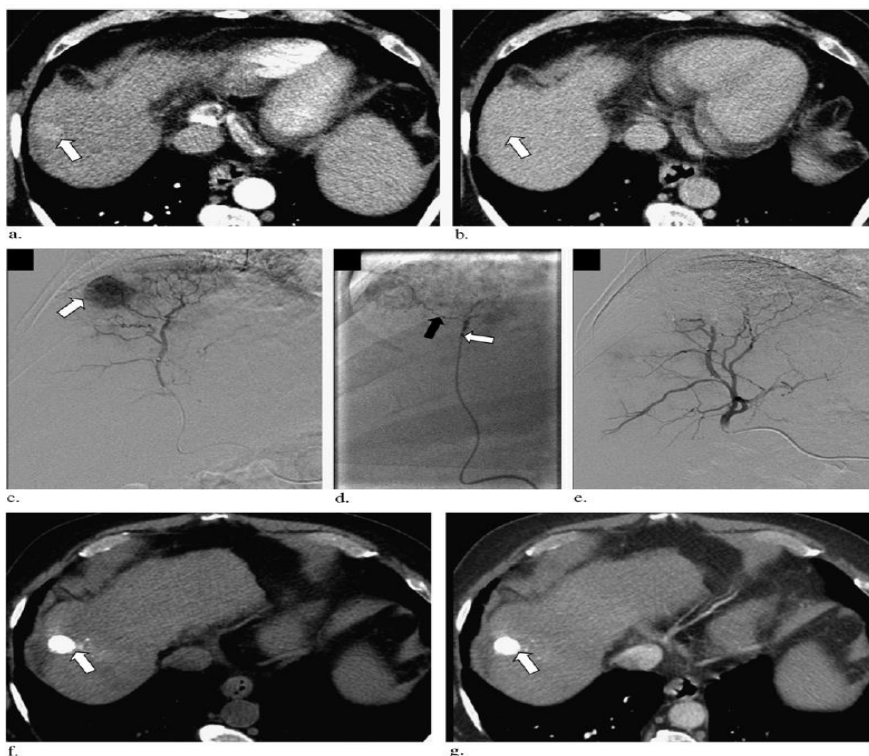
Η κλασική τεχνική διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού είναι η *Lipiodol-TACE or c-TACE* και βασίζεται στην αρτηριακή διήθηση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου εμπλουτισμένου με γαλάκτωμα λιπιδόλης με αποτέλεσμα να γίνει απόφραξη του αγγείου που αιματώνει τον όγκο (*tumor-feeding artery*). (Trevisani F, Golfieri R, 2016)

Το εγγερόμενο γαλάκτωμα περιέχει: 7-10 ml iodized oil (lipiodol), anticancer drugs και 8 mL of water –soluble contrast medium (Ο συνδυασμός αυτός είναι water in oil και όχι oil in the water που χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα και είναι λάθος). Στο water in oil υπερέχει σε όγκο η λιπιδόλη. Η ποσότητα της λιπιδόλης καθορίζεται από την μέγιστη διάμετρο του όγκου, την αγγειοβρίθεια και τις ηπατικές εφεδρείες. Έτσι για μία διάμετρο 8 εκ θα χρειαστούν 10-12ml lipiodol για την παρασκευή του γαλακτώματος.

Η έγχυση της λιπιδόλης μαζί με εμβολικό υλικό μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική βλάβη στο αγγείο που αιματώνει τον όγκο. Επίσης η λιπιδόλη μπορεί να προκαλέσει πρόσκαιρη απόφραξη της πύλης φλέβας μέσω του περιχολαγγειακού πλέγματος (*peribiliary plexus*). Επιπροσθέτως, μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν δείξει ότι ο χημειοεμβολισμός (TACE) που περιέχει iodized oil μειώνει την ανώτερη συγκέντρωση χημειοθεραπευτικών στην συστηματική κυκλοφορία και αυξάνει την ενδο-ογκική συγκέντρωση και μειώνει στο μισό την ζωτικότητα της δοξορουβικίνης στον όγκο. Επίσης μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο της λιπιδόλης στην διαδικασία TACE και έχουν δείξει αυξημένη εναπόθεση λιπιδόλης και αδριαμυκίνης στον όγκο σε σύγκριση με γειτονικά μη καρκινικά τμήματα του ήπατος. Επίσης φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο χημειοεμβολισμός (TACE) με λιπιδόλη μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις της δοξοροβουκίνης στην περιφερειακή εξωηπατική κυκλοφορία συγκριτικά με τον εμβολισμό με σφαιρίδια που φορτίζονται με δοξοροβικίνη (Malagari K, et al, 2008\_1)

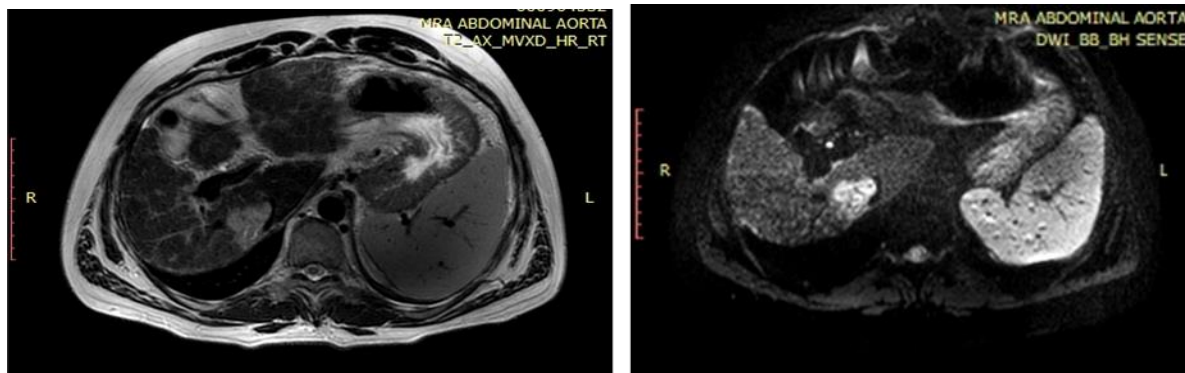
Παρόλο που η τεχνική *Lipiodol-TACE* είναι η κλασική τεχνική χημειοεμβολισμού, κάποια ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Το αποτέλεσμα της θεραπείας μπορεί να βελτιωθεί με την χρήση ενός συγκεκριμένου αντικαρκινικού φαρμάκου ή κάποιου συνδυασμού; Ποια είναι η βέλτιστη δόση φαρμάκου; Ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα: “on demand” ή από κάποιο προσχεδιασμένο σχήμα; Ποια είναι η πραγματική αποτελεσματικότητα της *Lipiodol-TACE*; (Trevisani F, Golfieri R, 2016). Φαίνεται ότι μετά 2-4 προσχεδιασμένους εμβολισμούς πρέπει να συνεχίζει on demand δηλαδή όταν κατά το follow up παρατηρείται αύξηση εμβρυικής σφαιρίνης ή νέες βλάβες ή μεγέθυνση του αρχικού καρκινώματος- στόχου.





**[Εικόνα 2]** Παράδειγμα εμβολισμού με Lipiodol-TACE technique. Ένας όγκος HKK 2,2cm στο τμήμα VIII του ήπατος διαγνωσμένος με Αξονική Τομογραφία (εικόνες a,b) σύμφωνα με τα κριτήρια AASLD/EASL. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπερεκλεκτικό διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό (εικόνα d), αφού πρώτα μία ηπατική αγγειογραφία (Hepatic angiography) επιβεβαίωσε ένα υπεραγγειοβριθές οζίδιο στον δεξιό λοβό (εικόνα c). Η εικόνα d δείχνει τον τύπο της αγγείωσης και τον αγγειοβριθή χαρακτήρα. Μετά τον εμβολισμό, η αγγειογραφία αναδεικνύει φυσιολογική αιμάτωση τού ήπατος με σαφή έλλειψη αγγείων στην εμβολισμένη περιοχή (εικόνα e). Οι τελευταίες εικόνες (f,g) δείχνουν σαφή κατακράτηση της λιπιδόλης εύρημα που είναι ενδεικτικό νέκρωσης του όγκου. Αν η καθήλωση της λιπιδόλης ήταν ανάμαλη με περιοχικά ελλείματα η πρόγνωση θα ήταν χειρότερη.

Πηγή: Golfieri R, et al., 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.013>



**[Εικόνα 3].** Φαίνεται σαφώς ο όγκος στην MRI προ του εμβολισμού με λιπιδόλη (έντονα άσπρη στη δεύτερη εικόνα)  
ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρι

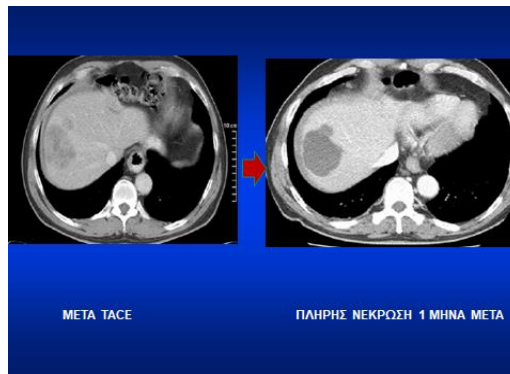
#### **Γ.4.2. Χημειοεμβολισμός με σφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά**

##### **DEB (Drug-Eluting Beads) TACE**

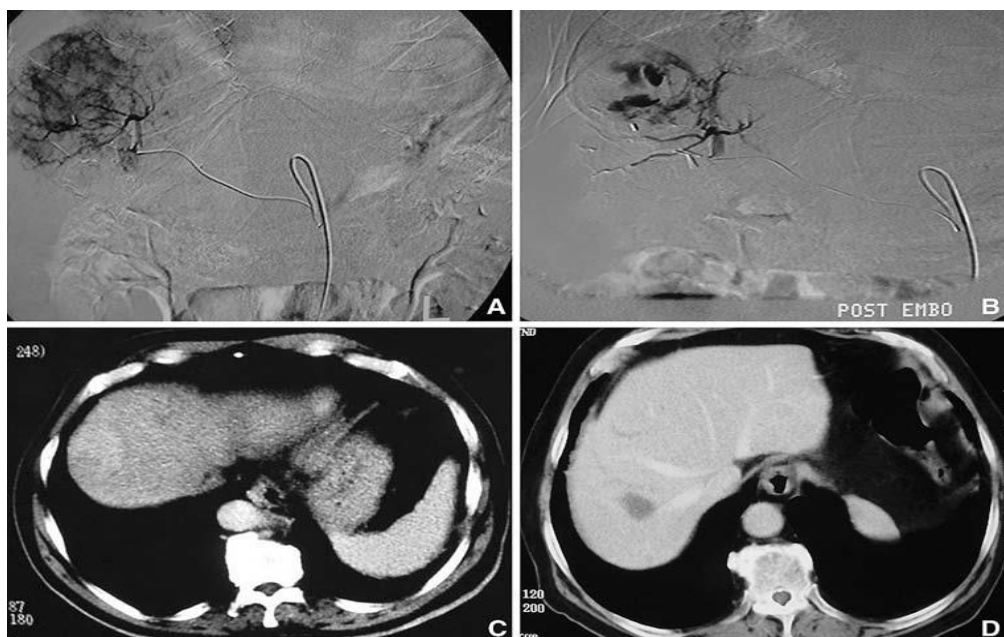
DEB TACE είναι μια μέθοδος χημειοεμβολισμού που βασίζεται στην έγχυση μικροσφαιριδίων φορτωμένα με έναν χημειοθεραπευτικό παράγοντα (drug-eluting beads; DEB), συνήθως την ανθρακυκλίνη (*doxorubicin, epirubicin, idarubicin*). (Trevisani F, Golfieri R, 2016). Η κατανομή των φορτισμένων σφαιριδίων στα αγγεία που τροφοδοτούν τον όγκο-στόχο επιτυγχάνουν ισχαιμία αλλά καθώς η δοξορουβικίνη απελευθερώνεται σταδιακά τοπικά οδηγεί σε νέκρωση του όγκου. (Malagari K, et al, 2008\_1).

Για αυτή την τεχνική έχει επιλεγεί ο συνοπτικός ακρομνημιακός όρος DEBDOX (*Drug-Eluting Bead DOXorubicin*) όπου σφαιρίδια φορτίζονται με δοξορουβικίνη. Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι κάθε φιαλίδιο DC Bead (2 ml of beads) να φορτιστεί με 50–75 mg doxorubicin (loading dose, 25–37.5 mg doxorubicin/ml of beads). Τα φορτισμένα DC Bead πρέπει να αναμειχθούν με μη ιονικό σκιαγραφικό. Τουλάχιστον 5–10 ml μη ιονικού σκιαγραφικού πρέπει να χρησιμοποιηθούν για 1 ml of DC Bead (i.e., 10–20 ml are required to dilute one vial of DC Bead) πριν την έγχυση. (Lencioni R, et al, 2012) Η μεγαλύτερη δόση δοξορουβικίνης μπορεί να είναι 150 mg ανά εμβολισμό, φορτισμένη σε DC Beads of 100–300 or 300–500 μm (Malagari K, et al., 2008\_1)

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαδικασία *DEBDOX TACE* είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την αθεράπευτο ΗΚΚ στο ενδιάμεσο στάδιο Β και λιγότερο τοξική από την *Lipiodol-TACE* (Lammer et al, 2010). Ο θεράπων Επεμβατικός Ακτινολόγος όμως πρέπει να γνωρίζει πολύ καλά την διαδικασία για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών ή, σε περίπτωση εμφάνισής τους, την άμεση αντιμετώπιση τους. Προσοχή συνιστάται στην επιλογή της δόσης φόρτισης των σφαιριδίων με το εμβολικό υλικό με εκτίμηση ατομικά τους παράγοντες που συνδέουν κάθε ασθενή με τον όγκο του (*individual patient- and tumor-related factors*). Επίσης προσοχή συνιστάται στον τρόπο τοποθέτησης του καθετήρα ή μικροκαθετήρα και στον ρυθμό έγχυσης του εμβολικού υλικού ώστε να αποφευχθεί η διαφυγή του σε γειτονικά μη καρκινικά τμήματα. (Lencioni R, et al, 2012)



[Εικόνα 4] Καλή νέκρωση μετά χημειοεμβολισμό με DCBead  
ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη



**Παράδειγμα DEBDOX TACE [Εικόνα 5]** Εκλεκτική αγγειογραφία όγκου 7.8 εκ δείχνει υπεραγγειούμενη ογκολογική αλλοίωση με χρήση μικροκαθετήρος. Κατά το ήμισυ της φάσεως του εμβολισμού παρατηρούνται αιματικές λίμνες που δείχνουν την άμεση καταστροφή των δικτύων του όγκου. Αποτέλεσμα εμβολισμού 3 χρόνια μετά δείχνει πλήρη νέκρωση και σμίκρυνση της βλάβης. ΠΗΓΗ: Malagari K, et al., 2008\_1, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999110/>

### Hepasphere TACE

Ανήκει στα DEB TACE. Το Hepasphere είναι ένα νέο εξελιγμένο μέγεθος σφαιριδίου που συνίσταται σε ένα superabsorbent polymer drug-eluting embolic material. Το HepaSphere 30–60 μm είναι ένα νέο μέγεθος φορτιζόμενων μικροσφαιριδίων, το οποίο στην ξηρά μορφή του έχει διαμέτρημα 30–60 μm και επεκτείνεται σε 166–242 (197 ± 31) μm σε διάλυμα και 145–213 (148 ± 45) μm μετά την φόρτιση με δοξορουβικίνη. Το HepaSphere 30–60 έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα πολύ αποτελεσματικό και ασφαλές εμβολικό υλικό σε ενδιάμεσου σταδίου ΗΚΚ με χαμηλή συστηματική έκθεση στην δοξορουβικίνη (Malagari K, et al., 2014)

**ΤΕΧΝΙΚΗ ΧΜΕ**  
**Hepasphere 30/60 loading:**  
Διαλυμένο σε 20ml normal saline  
2 steps loading: 150 mg διάλυση βόκας doxorubicin σε 20ml normal saline.  
Αρχικά πρόσθεση σε σφαιρίδια τα 10 ml του διαλύματος (10 ml η/μ)  
Πρόσθεση υπόλοιπων 10ml (ανάμειξη και μετά αναμονή 1 h για πλήρη φόρτιση)  
Διάλυση σε 30 κ.εκ. 10cc κοπήτες

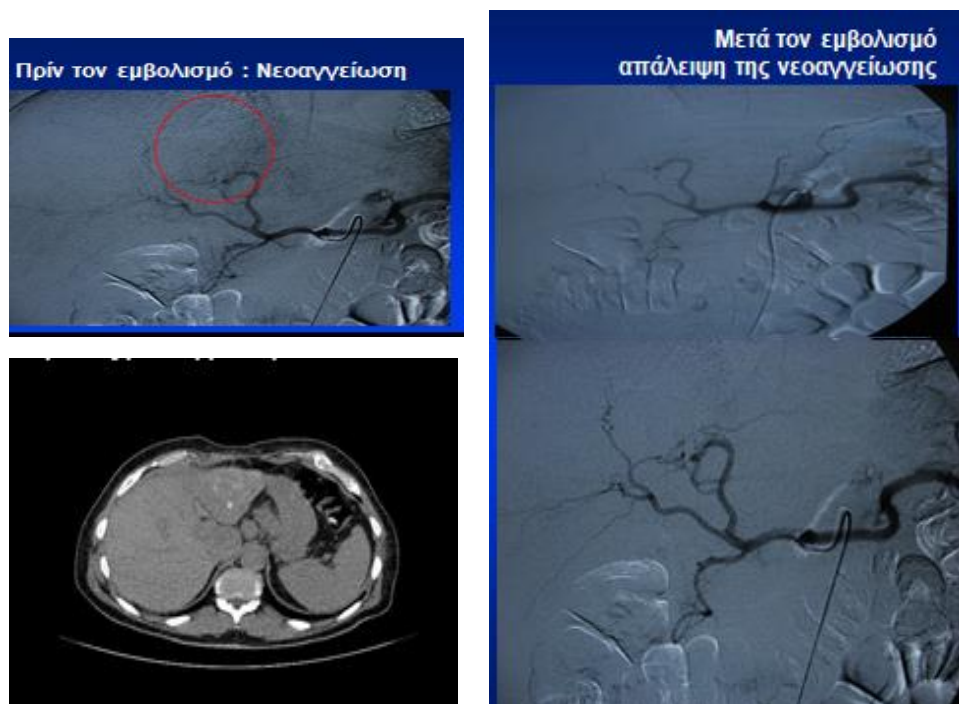
**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟΙ ΜΙΚΡΟΚΑΘΗΤΗΡΕΣ**  
Progreat 2.7, 2.4 (TERUMO)  
Renegade HiFlow / Fathom 0.016 (BOSTON SC)  
Microfenet 3F (COOK)

**ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ 100-300μg νηρώδες ΙΑ**

**CEUS ΠΡΟΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ**

**[Εικόνα 6]** Η διαδικασία της φόρτισης των σφαιριδίων και η μεγάλη αραίωση. Η παρακολούθηση με CEUS βοηθά για εκτίμηση της πορείας της επέμβασης

ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη



**[Εικόνα 7]** Εικόνα ασθενούς που εμβολίσθηκε με Heasphere. Ενώ άνω αριστερά παρατηρείται blush στην κάτω δεξιά δεν απεικονίζεται πια και η βλάβη δεν παρουσιάζει έντονο σκιαγραφικό blush.

ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη

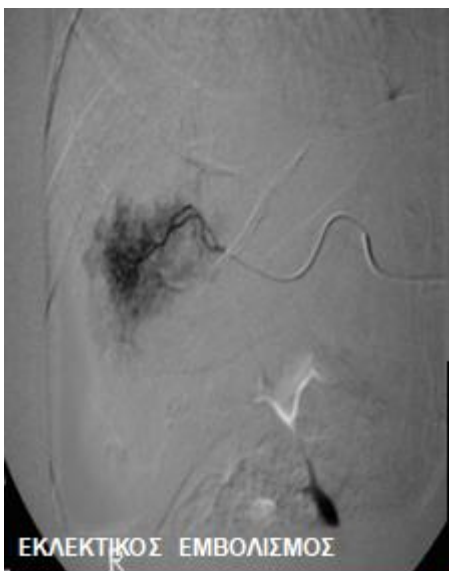




[Εικόνα 8] Μετά τον εμβολισμό με Hepasphere το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό δείχνει πλήρη νέκρωση της βλάβης ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη

#### Drug eluting microspheres Liferpearl

DEB φορτισμένα με ανθρακυκλίνες (*anthracyclines*) είναι μία παραλλαγή του χημειοεμβολισμού (TACE) που επιτρέπει μια παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου. Το χημειοθεραπευτικό φορτίζεται σε μικροσφαιρίδια LifePearl® που είναι ένα καινοτόμο DEM αποτελούμενο από στρώματα polyethylene-glycol και έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του σε αθεράπευτο ΗΚΚ σταδίου BCLC-B και BCLC 0-A. Γενικά έχει αποδειχθεί καλή ανταπόκριση του όγκου και ανεκτικότητα στην τοξικότητα (Baere De T., et al., 2020)



[Εικόνα 9] Χημειοεμβολισμός με Liferpearl. Η αγγειογραφία δείχνει τη βλάβη με μικροκαθετήρα και την έντονη αγγειοβρίθεια. Η αξονική 1 μήνα μετά δείχνει πλήρη νέκρωση. ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη



### Lumi

Το Lumi είναι ίδιο με το DC Bead με τη διαφορά ότι είναι ακτινοσκιερό και επιτρέπει να ελέγξουμε την καθήλωση του στο ήπαρ ή στον όγκο.



[Εικόνα 10] Σταδιακή μείωση αγγειοβρίθειας και εκτενής νέκρωση με πλήρη εξαφάνιση στο 1 έτος μετά. Στην πρώτη από τις τρεις εικόνες φαίνεται το Lumi, και σταδιακά στις άλλες δύο εξαφανίζεται σταδιακά.

ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη

### TANDEM

Το TANDEM /Oncozene™ (CeloNova BioSciences Inc., San Antonio, USA) είναι και αυτό drug-eluting microsphere αποτελούμενο από sodium poly-methacrylate που έχει αρνητικό φορτίο. Διαφέρει από τα άλλα φορτιζόμενα σφαιρίδια γιατί είναι μικρή η διαφορά μεταξύ του μεγέθους τους από την αναγραφόμενη διάμετρο  $40 \pm 10$ ,  $75 \pm 15$ , and  $100 \pm 25$   $\mu\text{m}$  με μείωση διαμέτρου 5 % μετά φόρτιση. Η απελευθέρωση του φαρμάκου γίνεται με διάχυση και κατευθύνεται προς το κέντρο του όγκου.



[Εικόνα 11] Με μικροκαθετήρα εγχύθηκαν τα σφαιρίδια TANDEM  $75 \mu\text{m}$ . Σε 3 μήνες πλήρης νέκρωση και μείωση του όγκου στην απεικονιζόμενη αγγειογραφικά βλάβη φαίνεται υπεραγγείωση και blush κατά τον εμβολισμό.

ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρη

## Γ.5. Αποτελέσματα χρήσης των τεχνικών TACE

### Γ.5.1. Προγνωστικοί παράγοντες

Η ετερογένεια του intermediate-stage HCC και η συνεχής αύξηση της χρήσης TACE, εκτός των προκαθορισμένων οδηγιών δημιούργησαν την ανάγκη για την ανάπτυξη συστημάτων βαθμολόγησης (*scoring systems*) που προβλέπουν την επιβίωση των ασθενών.(Han G, et al, 2020)

Το 2013, δημιουργήθηκε το Hepatoma arterial-embolisation prognostic (HAP) score [Πίνακας 16] (Kadalayil L, et al, 2013), το οποίο μετράει το OS από το πρώτο TACE μέχρι τον θάνατο ή μέχρι το τελευταίο FU. Έτσι το HAP προβλέπει τα αποτελέσματα σε ΗΚΚ ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία TACE/TAE και μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών, να επιτρέψει την διαστρωμάτωση τους σε κλινικές μελέτες και να διευκολύνει τις συγκρίσεις ανάμεσα σε διάφορες αναφορές. Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό της πρόγνωσης είναι τα επίπεδα αλβουμίνης (albumin <36 g/dl), χολερυθρίνης (bilirubin >17 μmol/l), α-φετοπρωτεΐνης (AFP >400 ng/ml) καθώς και το μέγεθος του κυρίαρχου όγκου (size of dominant tumour >7 cm). Για κάθε ένα από τους παραπάνω παράγοντες (εφόσον υφίστανται) δίνεται 1 βαθμός και κατόπιν οι ασθενείς μπορούν να χωριστούν σε μία από τις 4 HAP A-low, HAP B-intermediate, HAP C - high, HAP D-very high ομάδες κινδύνου (*risk group*) με βαθμούς 0, 1, 2 ή >2 αντίστοιχα και OS από 4-6 μήνες (HAP D) έως ~30 μήνες (HAP A).

Albumin <36 g/dl	1
AFP >400 ng/ml	1
Bilirubin >17 μmol/l	1
Maximum tumour diameter >7 cm	1
<b>HAP classification</b>	<b>Points</b>
HAP A	0
HAP B	1
HAP C	2
HAP D	>2

AFP, alpha fetoprotein.

Kadalayil L *et al.* A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; **24** (10): 2565–2570. By permission of Oxford University Press, The European Society of Medical Oncology and The Japanese Society of Medical Oncology.

[Πίνακας 16] ΠΗΓΗ: Kadalayil L, et al, 2013, , <https://www.researchgate.net/publication/249648925>

Το HAP score ενισχύθηκε από Kim et al.(2016) με την προσθήκη αριθμού των όγκων (modified HAP-II -*mHAP-II*) που δίνει περισσότερες εφαρμογές αλλά δεν επιτρέπει ατομικό επίπεδο προγνωσιμότητας (*individual patient-level prognostication*). Αυτό το εμπόδιο κάμφθηκε από Cappelli et al.(2016), που ανέπτυξε το modified HAP-III (*mHAP-III*), όπου υπολογίζονται μεταβλητές του μεγέθους του όγκου στην εξελισσόμενη τους μορφή. Το mHAP-III επιτρέπει πρόγνωση επιβίωσης σε ατομικό επίπεδο ασθενούς σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή μετά το πρώτο TACE. (Han G, et al., 2020)

Το HAP score, αν και έχει πολλούς περιορισμούς, παραμένει το μόνο αποδεκτό από ESMO clinical practice guidelines. Στο HAP score έχουν προστεθεί και άλλες μεταβλητές όπως macrovascular invasion (MVI), ηλικία, και αιτιολογία της συγκεκριμένης ηπατικής νόσου

( <https://jscalc.io/calc/2omTfeWrmOLc41ei>). Το HAP score μπορεί να ενισχυθεί και άλλο (Palmer D, et al, 2020).

### **Γ.5.2 Εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία**

Το κυριότερο καταληκτικό σημείο στην μελέτη του καρκίνου είναι η Ολική Επιβίωση (*Overall Survival-OS*). Η απεικόνιση θεωρείται η πιο αντικειμενική εκτίμηση στην ανταπόκριση των καρκινικών συμπαγών όγκων. Βασίζεται στην μέτρηση του μεγέθους της βλάβης. Για να είναι όμως ενιαία διεθνώς η αποδοχή των μετρήσεων, κρίθηκε αναγκαίο να προσδιοριστούν πρότυπες οδηγίες. Το 2000, οι Οργανισμοί για την Μελέτη του Καρκίνου της Ευρώπης, της Αμερικής, και του Καναδά καθόρισαν τα *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*, ομαδοποιώντας τις διάφορες προτάσεις κριτηρίων του WHO (1979) ώστε να υπάρχουν απλοποιημένα και πρότυπα κριτήρια αξιολόγησης και σύγκρισης στις κλινικές μελέτες.

Τα RECIST κριτήρια βασίζονται στην μέτρηση της μεγαλύτερης διαμέτρου της βλάβης με την χρήση CT ή MRI. Γίνεται αρχική καταμέτρηση χωριστά όλων των βλαβών (πρωτευόντων και δευτερευόντων) πριν την έναρξη της θεραπείας. Χωρίζονται σε 2 κατηγορίες: τις βλάβες στόχους (*target lesions*) και τις βλάβες μη-στόχους (*non-target lesions*). Μετά την θεραπεία και κατά την διάρκεια των εξετάσεων παρακολούθησης, η ανταπόκριση προσδιορίζεται από την αλλαγή του μεγέθους στις παραπάνω κατηγορίες. Η OS (overall survival) βασίζεται στον συνδυασμό των παραπάνω ανταποκρίσεων (CR, PR, SD, PR).[**Πίνακας 17**]

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	SD	No	PR
PR	No PD	No	PR
SD	No PD	No	SD
PD	–	–	PD
–	PD	–	PD
–	–	Yes	PD

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

[**Πίνακας 17**] Ορισμός της ολικής ανταπόκρισης σύμφωνα με την ανταπόκριση για κάθε κατηγορία βλάβης  
ΠΗΓΗ: Fournier L, et al., 2014, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>

Τα RECIST κριτήρια επικαιροποιήθηκαν το 2009 και έγιναν RECIST 1.1 [**Πίνακας 18**]. Οι βασικές διαφορές είναι ότι μειώνεται ο αριθμός των target lesions που πρέπει να μετρηθούν και διαχωρίζεται η μέτρηση των lymph nodes στη μακρά τους διάμετρο. Επίσης χρησιμεύει σαν οδηγός στο PET ώστε να προσδιοριστεί η μεταστατική φύση νέων βλαβών.

Τα RECIST κριτήρια, παρόλο που προσφέρουν ένα πλαίσιο αξιολόγησης της ανταπόκρισης της θεραπείας, δεν είναι πολύ χρήσιμα για την αξιολόγηση ορισμένων οργάνων όπως το ήπαρ, όπου οι image-guided θεραπείες (όπως ο χημειοεμβολισμός) αφήνουν μικρές ουλές (*scars*) ίσες με την αρχική βλάβη ή μεγαλύτερες. Επίσης το ποσοστό ανταπόκρισης (−30% for a response and +20% for progression) προσδιορίστηκε αυθαίρετα χωρίς να το επικυρώνουν κάποια αποτελέσματα.

**Table 1** Definitions and response categories for each type of lesion according to RECIST 1.1.

	Target lesions	Non-target lesions	New lesions
Definition	Lesions with longest diameter $\geq 10$ mm and limits that are sufficiently well defined for their measurement to be considered reliable Lymph nodes: measurement of short axis, target lesion if short-axis measures $\geq 15$ mm RECIST 1.1: maximum number of selected target lesions 5/patient and 2/organ	Lesions that are too small ( $< 10$ mm) Lesions for which measurement is considered unreliable as their limits are difficult to define (bone or leptomeningeal lesions, ascites, pleural or pericardial effusion, lymphangitic carcinomatosis etc.) Measurable lesions not included in the target lesions Lymph nodes: measurement of short axis, non-target lesion if $10 \text{ mm} \leq \text{short-axis diameter} < 15 \text{ mm}$ Levels of tumour markers $>$ normal (if relevant and predefined)	
Complete response (CR)	Disappearance of all target lesions and all nodes with short axis $< 10$ mm	Disappearance of all non-target lesions and normalisation of tumour marker levels	No (no new lesion)
Partial response (PR)	$\geq 30\%$ decrease in the sum of target lesions taking as reference the baseline sum	No progression	No (no new lesion)
Stable disease (SD)	Neither response nor progression	Persistence of one or more non-target lesions and/or tumour marker levels $>$ normal	No (no new lesion)
Progressive disease (PD)	$\geq 20\%$ increase in the sum of target lesions taking as reference the smallest sum measured during follow-up (nadir) and $\geq 5$ mm in absolute value	'Unequivocal' progression (assessed qualitatively) in lesion size (an increase in size of a single lesion is not sufficient)	Yes (appearance of new unequivocally metastatic lesion(s))

The sum of target lesions is defined as the sum of the longest diameters for non-nodal lesions and the short axis for lymph nodes.

**[Πίνακας 18]** Ορισμοί και κατηγορίες ανταπόκρισης για κάθε τύπο βλάβης σύμφωνα με τα RECIST 1.1 κριτήρια  
ΠΗΓΗ: Fournier L, et al., 2014, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>

Το 2010 εκδόθηκαν τα mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) **[Πίνακας 19]** για να καλύψουν τα προβλήματα στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία των ΗΚΚ όγκων. Τα mRECIST κριτήρια εισάγουν την έννοια του «αιματούμενου- ζωτικού όγκου» “viable tumour” στην μέτρηση της βλάβης του ήπατος (Llovet J, Lencioni R, 2020). Η ανταπόκριση στις βλάβες-στόχους εκτιμάται από το ποσοστό της αλλαγής του μεγίστου αθροίσματος της διαμέτρου των ζωντανών ιστών «viable portions». Η ανταπόκριση της βλάβης - στόχου εκτιμάται από το άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων των βιώσιμων ιστών και των νεκρωτικών [the sum of the diameters of the viable portions (portions enhanced during the arterial phase)]. (Fournier L, et al., 2014). Η OS παραμένει η βασική εκτίμηση στην θεραπεία με κάποιες αλλαγές στις ενδιάμεσες εκτιμήσεις **[Πίνακας 20]**.

**Table 3** Definitions and response categories for hepatocellular carcinoma according to mRECIST.

	Target lesions	Non-target lesions	New lesions
Definition	HCC longest diameter $\geq 10$ mm nodular (clear boundaries, non-infiltrating) enhancement on arterial phase on CT or MRI For other sites: id. RECIST	HCC: lesion too small ( $< 10$ mm), infiltrating or atypical enhancement (non-arterial) For other sites: id. RECIST	
Complete response (CR)	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement during in target lesions	Id. RECIST	No (no new lesion)
Partial response (PR)	$\geq 30\%$ of the sum of the diameters of viable portions (enhancement on arterial phase) of target lesions taking as reference the baseline sum	Id. RECIST	No (no new lesion)
Stable disease (SD)	Neither response nor progression	Id. RECIST	No (no new lesion)
Progressive disease (PD)	$\geq 20\%$ of the sum of the diameters of viable (enhancing) portions of target lesions taking as reference the smallest sum of the diameters of viable portions of target lesions recorded since the start of treatment (nadir)	Id. RECIST	Yes (appearance of new lesion(s) for which the diagnosis of HCC is unequivocal <sup>a</sup> ) Yes (appearance of new lesion(s) for which the diagnosis of a metastatic lesion is unequivocal <sup>a</sup> )

HCC: hepatocellular carcinoma.  
<sup>a</sup> A new liver nodule is classified as HCC, and will therefore be declared as a progression, when its longest diameter is  $\geq 10$  mm and it presents the typical enhancement of HCC on dynamic imaging, i.e. contrast uptake during the arterial phase with portal vein/delayed phase washout.  $\geq 10$  mm lesions which do not exhibit typical enhancement dynamics may be diagnosed as HCC if they increase of  $\geq 10$  mm on subsequent examinations. In this latter case, the date of progression used a posteriori will be the date of first detection of the lesion.

[Πίνακας 19] Ορισμοί και κατηγορίες ανταπόκρισης ΗΚΚ σύμφωνα με τα mRECIST κριτήρια  
 ΠΗΓΗ: Fournier L, et al., 2014, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>

[Πίνακας 21] Οι καμπύλες Kaplan Meyer δείχνουν ότι η επιβίωση είναι μεγαλύτερη όταν έχει επιτευχθεί καλή τοπική ανταπόκριση με τα mRECIST κριτήρια  
 ΠΗΓΗ: Αρχείο Κ. Μαλαγάρι

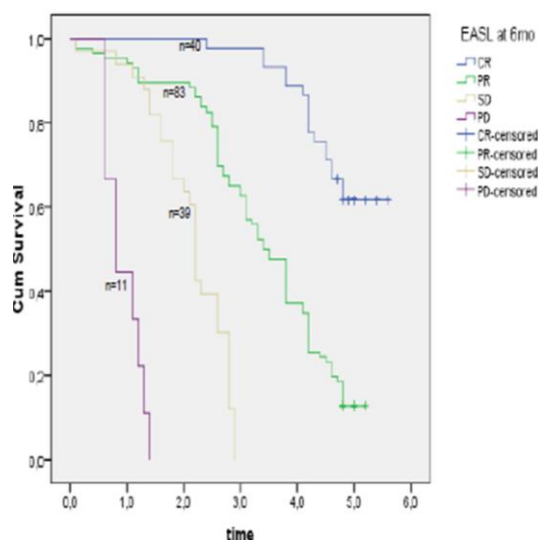
**Table 2. Overall response assessment in mRECIST.\***

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	NN	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes/no	PD
Any	PD	Yes/no	PD
Any	Any	Yes	PD

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NN, non CR, non PD.

\* Adapted from Lencioni et al., Semin Liver Dis: 2010;30:52-60.728.

[Πίνακας 20] Ολική εκτίμηση της ανταπόκρισης κατά mRECIST κριτήρια  
 ΠΗΓΗ: Llovet J, Lencioni R, 2020,  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>

**Survival Functions**



**ΕΝΟΤΗΤΑ Δ**  
**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**  
**ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΧΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**  
**ΧΜΕ (TACE)-κιρρωτικοί ασθενείς**

Πριν ξεκινήσει μια κλινική μελέτη, θα πρέπει να υπάρχει ένα ξεκάθαρο ερώτημα προς απάντηση που τεκμηριώνεται επιστημονικά (*Study Rationale*). Εφόσον υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να δικαιολογούν την έναρξη της, υπάρχει αρκετά μεγάλη πιθανότητα να συνεισφέρει σε περαιτέρω ιατρική γνώση για μια συγκεκριμένη νόσο αποφέροντας σημαντικό όφελος σε ασθενείς και εν γένει στην κοινωνία, τότε αρχίζει και η συγγραφή του πρωτοκόλλου.

Το πρωτόκολλο των κλινικών μελετών οφείλει να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο, περιεκτικό, αναλυτικό ως προς όλες τις διαδικασίες διεξαγωγής τους και να ακολουθεί τους νόμους που διέπουν την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, καθώς και τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH GCP). Σε περίπτωση πολυκεντρικών διεθνών κλινικών μελετών, θα πρέπει να δοθεί ειδική παράγραφος για να γραφούν και τοπικοί νόμοι και κανόνες ηθικής-βιοηθικής, οι οποίοι σε καμία περίπτωση δεν θα αντικρούουν τους διεθνείς νόμους και κανόνες.

Τα πρωτόκολλα των κλινικών μελετών γενικά ακολουθούν συγκεκριμένη διάταξη για να διευκολύνεται η ανάγνωση και κατανόηση από τις εκάστοτε ρυθμιστικές αρχές ώστε να δοθεί η έγκριση για την διεξαγωγή τους. Επίσης έτσι διευκολύνεται και η διόρθωση ή/και προσθήκη κάποιων διαδικασιών που είτε θα ζητηθούν από τις ρυθμιστικές αρχές πριν την έγκριση είτε θα κριθούν αναγκαίες κατά την διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης.

Στις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες, ένα πρωτόκολλο κλινικής μελέτης είναι άκρως εμπιστευτικό, και σε κάθε σελίδα, αναγράφεται (κεφαλίδα-υποσέλιδο) το όνομα της χορηγού εταιρείας, ο τίτλος του πρωτοκόλλου με την κάθε έκδοση (*version*) ή ακόμα και το προσχέδιο (*draft*), η ημερομηνία έκδοσης, καθώς και ο αριθμός σελίδας (σελίδα .... από ..... ) (*NIH-FDA Clinical Trial Protocol Template – v1.0, 7 Apr 2017, Page.....of .....*) **[Παράρτημα Β]**

Στην αρχική σελίδα, αναγράφεται ο τίτλος του πρωτοκόλλου, ο οποίος πρέπει να είναι εύκολα αναγνωρίσιμος, να περιέχει τον κύριο στόχο και να είναι επαρκώς διαφορετικός από το τίτλο άλλου πρωτοκόλλου για να αποφευχθεί οποιαδήποτε σύγχυση. Λακωνικότητα με εξειδίκευση και ουδετερότητα είναι ο στόχος. Αν υπάρχει κάποια συντομογραφία που προσδιορίζει το τίτλο της μελέτης, αναφέρεται εδώ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλα τα έγγραφα αντί για όλου του τίτλου. Στην ίδια σελίδα, αναγράφεται το νούμερο του πρωτοκόλλου, η έκδοση, η ημερομηνία έκδοσης, το όνομα του υπό δοκιμή φαρμάκου ή σκευάσματος, το νούμερο καταχώρησης στην διεθνή πλατφόρμα. Επίσης τα στοιχεία του χορηγού καθώς και τα στοιχεία επικοινωνίας του υπεύθυνου της εταιρείας. Τέλος αναφέρεται η δήλωση εμπιστευτικότητας (*confidentiality statement*), δηλ ότι το παρόν έγγραφο είναι άκρως εμπιστευτικό και μόνο διαπιστευμένοι αντιπρόσωποι μπορούν να το χρησιμοποιήσουν καθώς και η διατήρηση του σε ασφαλή χώρο.

Στην δεύτερη σελίδα, ο Κύριος Ερευνητής (PI-Principal Investigator) υπογράφει με ημερομηνία την δήλωση συμμόρφωσης (*statement of compliance*) όπου δηλώνει ότι έχει διαβάσει και κατανοήσει το πρωτόκολλο και ότι η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με τους εκάστοτε Διεθνείς, Εθνικούς & Τοπικούς νόμους και κανόνες διεξαγωγής κλινικών μελετών (π.χ. η Διακήρυξη του Ελσίνκι, ICH-GCP, REGULATION (EU) No 536/2014, ΦΕΚ 390 Β /2013, ΦΕΚ 4131 Β /2016, ΦΕΚ 2015 Β/2019). Επίσης υπογράφεται το conflict of interest δηλ ο Κύριος Ερευνητής ή/και τα μέλη της ερευνητικής ομάδας δηλώνουν αν έχουν οποιαδήποτε οικονομικό όφελος από την συγκεκριμένη κλινική μελέτη.

Ακολουθεί μία περίληψη όλης της κλινικής μελέτης όπου αναφέρονται συνοπτικά τα κυριότερα χαρακτηριστικά και το πρόγραμμα της κλινικής δοκιμής. Μετά και την περίληψη, αρχίζει η αναλυτική συγγραφή του πρωτοκόλλου.

### **Δ.1 Εισαγωγή**

Γίνεται γενική βιβλιογραφική αναφορά στο ΗΚΚ, στις μέχρι τώρα γνωστές θεραπείες και, αν υπάρχουν, αποτελέσματα άλλων κλινικών δοκιμών. Επίσης γίνεται γενική αναφορά στις γνωστές περιοχικές επεμβατικές θεραπείες καθώς και τα αποτελέσματά τους (*Ενότητα Γ*). Γίνεται περιγραφή μεθοδολογίας που χρειάζεται για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα της μελέτης. Αναφέρονται τυχόν τροποποιήσεις. Γίνονται βιβλιογραφικές αναφορές σε θέματα που αφορούν την μελέτη και οτιδήποτε θεωρείται σχετικό για την διεξαγωγή της.

### **Δ.2. Υπό δοκιμή προϊόν**

Αναλυτικά όλα τα παρακάτω αναφέρονται στο Εγχειρίδιο του Ερευνητή (IB-Investigator's Brochure), αλλά στην συγκεκριμένη ενότητα αναφέρονται συνοπτικά τα βασικότερα μέρη.

#### **Δ.2.1. Συστατικά**

Αναλύονται τα χημικά συστατικά του υπό μελέτη σκευάσματος. Δίνονται στοιχεία σχετικά με την διαθεσιμότητα, συσκευασία, αποστείρωση, προετοιμασία (φόρτιση) των ενέσιμων σκευασμάτων καθώς και του τρόπου χορήγησης. Επίσης δίνονται στοιχεία επικοινωνίας του/των παρασκευαστή/των των διαφόρων διαλυμάτων, σκευασμάτων και λοιπών βοηθητικών μέσων (πχ καθετήρες, μικροκαθετήρες, σύριγγες, κ.α.)

#### **Δ.2.2. Υπόβαθρο (Background)**

Διατίθενται προκλινικά αποτελέσματα *in vitro* ή/και *in vivo*, καθώς και τυχόν κλινικά αποτελέσματα από προηγούμενες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους, εφόσον υπάρχουν. Γίνεται αξιολόγηση των γνωστών δράσεων φαρμακοδυναμικής και φαρμακοδυναμικής των συστατικών καθώς και τυχόν γνωστές παρενέργειες.

### **Δ.3. Σκοπός της μελέτης (Study Objectives)**

#### **Δ.3.1. Study Rationale**

Στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες το βασικό επιστημονικό ερώτημα προς απάντηση είναι η μείωση της τοξικότητας και η καλύτερη δυνατόν ανταπόκριση του όγκου στην επεμβατική τεχνική ώστε να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς προσφέροντας του συγχρόνως και ποιότητα ζωής.

Ο σκοπός της κλινικής μελέτης πρέπει να απαντάει στο επιστημονικό ερώτημα (study rationale) που έχει τεθεί. Σε κλινικές μελέτες χημειοεμβολισμού, ο βασικός σκοπός είναι να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα (efficacy) της υπό διερεύνηση τεχνικής σε συγκεκριμένου μεγέθους, αριθμού οζιδίων. Η εκτίμηση σύγκρισης ανάμεσα σε τεχνικές ή/και σκευάσματα (απόδειξη ανωτερότητας-superiority ή μη κατωτερότητας-non inferiority) είναι μια αληθινή πρόκληση εξαιτίας της διαφορετικής αντίδρασης κάθε τεχνικής ή/και εμβολοσφαιριδίου συμπεριλαμβανομένης της πολυπλοκότητας της νόσου

Ένα πρόβλημα στις συγκεκριμένες μελέτες είναι ότι, παρά την διαθεσιμότητα και την ευρεία χρήση των εμβολοσφαιριδίων, δεν υπάρχει συμφωνία για τον καθορισμό της optimum δόσης για κάθε διάμετρο και φύση του σφαιριδίου. Οπότε οποιαδήποτε ελάχιστη αλλαγή στην διάμετρο ή στην σύσταση του εμβολοσφαιριδίου, αποτελεί αντικείμενο για νέες κλινικές δοκιμές σε όλες τις φάσεις τους.

### **Α.3.2. Αξιολόγηση ρίσκου-οφέλους (risk-benefit assessment)**

Η αξιολόγηση οφέλους-ρίσκου είναι πολύ σημαντική για την διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης (Ενότητα Β.1). Επειδή στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες, συνήθως το ρίσκο είναι μεγαλύτερο από το όφελος για τους συμμετέχοντες ασθενείς (Ενότητα Β.2.3), πρέπει να υπάρχει επαρκής και λεπτομερής αιτιολόγηση στην περιγραφή όλων των φυσικών, ψυχολογικών, κοινωνικών, νομικών παραγόντων που να δικαιολογούν την διενέργεια της κλινικής δοκιμής.

Στην συγκεκριμένη υπο-ενότητα, μπορεί να ενσωματωθεί και το ξεχωριστό ηθικό τμήμα (*ethical section*) όπου θα περιγράφεται ξεκάθαρα το ερώτημα προς διερεύνηση (*relevant question*) και θα περιγράφεται αναλυτικά πώς η μελέτη συμμορφώνεται και στις 7 βασικές αρχές για ηθική έρευνα (Ενότητα Β.1) ή/και με όλους τους κανόνες ιατρικής δεοντολογίας και βιοηθικής.

### **Α.3.3. Καταληκτικοί στόχοι της μελέτης (endpoints)**

Η επιλογή των καταληκτικών σημείων στις κλινικές μελέτες με περιοχικές θεραπείες (TACE) ΗΚΚ είναι επίσης σημαντική ώστε να αποφευχθεί πρόωρη διακοπή ή αμφισβητούμενα αποτελέσματα.

#### Πρωτεύων καταληκτικός στόχος (Primary endpoint)

Η Συνολική Επιβίωση (OS-Overall Survival) παραμένει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (*the primary endpoint*) στις κλινικές μελέτες του ΗΚΚ. Παραμένει το «gold-standard» στην ογκολογία για πάνω από 40 χρόνια. (Llovet J, Lencioni R, 2020). Η OS αξιολογείται συνήθως από την πρώτη διαδικασία εμβολισμού μέχρι τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ή/και από επιδείνωση της νόσου (ανάλογα με την στατιστική ανάλυση που έχει επιλεγεί). Κάποιες μελέτες επιλέγουν σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο και την OS από την επιδείνωση της νόσου μέχρι τον θάνατο ή/και μέχρι την λήξη της μελέτης (ανάλογα ποιο θα έρθει πρώτο).

#### Δευτερεύοντες καταληκτικοί στόχοι (Secondary endpoints)

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων και νέων τεχνικών στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ, έχουν δώσει την δυνατότητα στους ερευνητές να εκτιμούν και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία οφέλους στην θεραπεία. Έτσι η Επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης (*PFS=-Progression-Free Survival*), Χρόνος μέχρι την επιδείνωση (*TTP =Time-To-Progression*) και ο Αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (*ORR= Objective Response Rate*) χρησιμοποιούνται για: να αναγνωριστούν πρώιμα σημάδια αποτελεσματικότητας που μπορεί να οδηγήσουν σε «*accelerated regulatory approval*» (κυρίως ORR και PFS) και να αναγνωριστούν τα οφέλη της επεμβατικής θεραπείας πριν δοθούν επιπλέον συμβατικά φάρμακα που μπορεί να επισκιάσουν τα οφέλη του υπό δοκιμή σκευάσματος. Σχετικά με την αντιστοιχία θεραπειών πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ORR (*measured by mRECIST*) προβλέπει την επιβίωση σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπισθεί με περιοχικές «*regional*» θεραπείες. (Llovet J, Lencioni R, 2020).

#### Surrogate or Exploratory endpoints (αντιπροσωπευτικοί ερευνητικοί στόχοι)

Σαν διερευνητικά καταληκτικά σημεία μπορεί να αξιολογηθεί το μέγεθος της ανταπόκρισης της αποτελεσματικότητας των οζιδίων (*per-nodule efficacy*) στο ήπαρ όπως η Τοπική Υποτροπή (*LR=local recurrence*), Ρυθμός Τοπικής Υποτροπής (*LRR=local recurrence rate*), και Χρόνος Επιδείνωσης του Οζιδίου (*TTnP=time-to-nodule progression*) μετά από κάθε κύκλο TACE (Golfieri R, et al., 2013) όμως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες που να τα επιβεβαιώνουν.

Οι Ακτινολογικές μετρήσεις σε όλα τα παραπάνω καταληκτικά σημεία που βασίζονται στην Ακτινολογία (*radiology-based endpoints*) είναι σημαντικές για να εξαχθεί κλινικό όφελος. Έτσι τις τελευταίες δεκαετίες τα mRECIST χρησιμοποιούνται ευρέως στις κλινικές μελέτες και κυρίως σε φάσεις II/III δοκιμές για ΗΚΚ. (Llovet J, Lencioni R, 2020).

Η επιλογή των καταληκτικών σημείων πρέπει να είναι πολύ συγκεκριμένη και προσεκτική στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες. Δεν μπορεί να επιλέγεται μόνο το καταληκτικό σημείο αλλά και



από ποιο χρονικό σημείο της μελέτης θα μετρηθεί. Η OS θα καθορίσει αλλιώς το αποτέλεσμα αν μετρηθεί από την πρώτη διαδικασία ΧΜΕ ή από την επιδείνωση της νόσου. Επίσης ο ORR θα υπολογισθεί μετά από κάθε διαδικασία ΧΜΕ ή από την τελική. Πώς θα εξασφαλισθεί η αντικειμενικότητα των μετρήσεων; (Ενότητα Δ.4.1) Στις συγκεκριμένες μελέτες, οι ενδιάμεσες αναλύσεις σύμφωνα με προγραμματισμένο πλάνο (Planned Interim Analysis) μετά από κάθε διαδικασία ΧΜΕ (1mFU-Ενότητα Δ.5.χρονοδιάγραμμα) συνήθως καθορίζουν και την εξέλιξη τους.

#### **Δ.4. Σχεδιασμός (Study design)**

Σε αυτή την ενότητα του πρωτοκόλλου, αναφέρεται ποια φάση και ποιο σχήμα κλινικής μελέτης θα ακολουθηθεί, το/τα κέντρα διεξαγωγής της μελέτης, τον πληθυσμό της μελέτης με τα κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού και τον διαχωρισμό τους και εν γένει ότι θεωρούμε απαραίτητο για τον σχεδιασμό της μελέτης μας.

##### **Δ.4.1. Φάσεις κλινικών μελετών** (αναφορά και Ενότητα Β.2.3)

Λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου, συνήθως διενεργούνται κλινικές δοκιμές φάσης I/II και II/III. Λόγω της ιδιαιτερότητας των επεμβατικών τεχνικών συνήθως είναι μονά τυφλή (*single blinded*) ή ανοιχτού τύπου (*open label*). Θεωρείται σχεδόν αδύνατον να είναι «τυφλός» ο Κύριος Ερευνητής γιατί κάθε τεχνική χρησιμοποιεί συγκεκριμένα διαλύματα ή/και σφαιρίδια και κάθε τεχνική χρειάζεται ειδικό χειρισμό από τον θεράποντα Επεμβατικό Ακτινολόγο. Επίσης ο Κύριος Ερευνητής στις συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές είναι Ακτινολόγος, άρα είναι και ο βασικός «αναγνώστης» όλων των απεικονιστικών πράξεων συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας που είναι *image-guided*. Από αυτό το σημείο, αρχίζει και η αμφισβήτηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων κλινικών δοκιμών καθώς πολλοί εγείρουν θέμα συστηματικού σφάλματος (*bias*) από την πλευρά του Κυρίου Ερευνητή. Δυστυχώς στην συγκεκριμένη περίπτωση, η αποφυγή συστηματικού σφάλματος βασίζεται ως επί το πλείστον στην ακεραιότητα και ηθική του Κυρίου Ερευνητή. Αν οι απεικονιστικές εξετάσεις αποστέλλονταν σε Central Lab θα μπορούσε να αποφευχθεί το συστηματικό σφάλμα; Όμως και πάλι δεν μπορείς να τυφλοποιήσεις τον Ακτινολόγο που θα «διαβάσει» την CT or MRI ούτε στο Central Lab. Λόγω της διαφορετικότητας των τεχνικών, ένα έμπειρος ακτινολόγος μπορεί να καταλάβει αμέσως ποια τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί. Επίσης μπορεί να χαθεί πολύτιμος χρόνος στην θεραπεία του ασθενούς λόγω της καθυστέρησης των αποτελεσμάτων. Εκτός από τον ασθενή, μπορεί να τυφλοποιηθεί ο απομακρυσμένος Data Manager, ο στατιστικολόγος που θα αναλύσει τα αποτελέσματα και ο Medical Writer, οι οποίοι βέβαια θα καταγράψουν και θα αναλύσουν μετρήσεις που θα δοθούν από άτομο/α που δεν συμμετέχουν στην τυφλοποίηση.

Κλινικές μελέτες φάσης I/II για μια νέα τεχνική, συνήθως ακολουθείται η βαθμιδωτή αύξηση της δόσης για υποομάδες της πιλοτικής μελέτης. Εκτάκτως ή και προγραμματισμένα γίνονται συναντήσεις 'ασφάλειας' πριν περάσει κανείς στη μεγαλύτερη δόση χωρίς τοξικότητες (*dose-escalation* σχήμα), όπου οι ασθενείς χωρίζονται σε ομάδες (*cohort*). Προσδιορίζεται εκ των προτέρων πόσες ομάδες ασθενών θα συμμετάσχουν, πόσα άτομα θα συμμετέχουν σε κάθε ομάδα, τα χαρακτηριστικά τους καθώς και η μικρότερη και μεγαλύτερη δόση που θα λάβει η κάθε ομάδα. Σε κάθε κλινική στιγμή που παρουσιαστεί επιπλοκή 4, ή 5, η μελέτη πρέπει να σταματήσει. Στις συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές ελέγχεται η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του σκεύασματος, η τοξικότητα, η Μέγιστη Ανεκτή Δόση (MTD), οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την διαδικασία ή/και με το σκεύασμα και ο θάνατος που μπορεί να οφείλεται είτε στην διαδικασία είτε στο σκεύασμα είτε στην εξέλιξη της νόσου.

Κλινικές προοπτικές μελέτες φάσης II/III, σε *dose* ή *size escalation* σχήμα σε κοόρτες ασθενών μπορούν να γίνουν για συγκριθεί η ασφάλεια, η φαρμακοκινητική και η αποτελεσματικότητα στην θεραπεία (ανταπόκριση του όγκου) είτε διαφορετικών τεχνικών μεταξύ τους είτε διαφορετικών μεγεθών εμβολοσφαιριδίων. Γίνονται και RCTs (από φάση II), όπου οι ασθενείς χωρίζονται τυχαία σε ομάδες. Η τυχαιοποίηση ασθενών και σε αυτή την φάση θεωρείται προβληματική γιατί θα

πρέπει να γίνει σε ασθενείς που να βρίσκονται στο ίδιο ακριβώς στάδιο της νόσου με ανάλογη ηπατική λειτουργία, να έχουν τον ίδιο αριθμό ή/και μέγεθος οζιδίων και η βλάβη να εκτείνεται στον ένα ή και στους δύο λοβούς (*unilobar or bilobar*). Επίσης κάποιες τεχνικές προτείνονται για συγκεκριμένο μέγεθος οζιδίων. Πώς επιτυγχάνεται η «κλινική ισορροπία» (*clinical equipoise*) ανάμεσα σε τόσο διαφορετικές ιδιαίτερες τεχνικές, κάθε μια ενδεδειγμένη για συγκεκριμένη θεραπεία; Πώς επιτυγχάνεις ισοδύναμες κοόρτες σε σχέση με δημογραφικά στοιχεία και πολυπλοκότητα της νόσου; (Ενότητες Γ.3, Γ.4).

**ΠΡΟΣΟΧΗ: ΕΙΝΑΙ ΑΝΗΘΙΚΟ ΝΑ ΣΥΓΚΡΙΘΕΙ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΝΟΝ ΜΕ PLACEBO.**

#### **Δ.4.2. Κέντρα διεξαγωγής**

Οι κλινικές μελέτες μπορούν να διεξαχθούν σε 1 κέντρο (*single center*) ή σε πολλά κέντρα (*multi center*) σε μία χώρα ή σε πολλές χώρες. Η επιλογή του/των κέντρου/ων διεξαγωγής μιας περιοχικά επεμβατικής κλινικής δοκιμής απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Για να συμπεριληφθεί ένα κέντρο πρέπει να διαθέτει ειδικά εξοπλισμένο τμήμα αγγειογράφου. Το τμήμα πρέπει επίσης να είναι στελεχωμένο με εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό και τεχνολόγους για να επιλεγούν ποιοι θα εκπαιδευτούν για να συμμετάσχουν στην ερευνητική ομάδα. Επίσης το ερευνητικό κέντρο πρέπει να διαθέτει κλίνες στο τμήμα για την 24ωρη νοσηλεία των ασθενών, χειρουργείο και ΜΕΘ σε περίπτωση επιπλοκών. Συνήθως είναι τμήμα σε μεγάλο νοσοκομείο, κυρίως Πανεπιστημιακό, όπου υπάρχουν κατάλληλα εξοπλισμένες μονάδες. Η επιλογή του ερευνητικού κέντρου συνδέεται συνήθως και με την φήμη και ικανότητα του Κυρίου Ερευνητή. Ο θεράπων Επεμβατικός Ακτινολόγος είναι ο μόνος υπεύθυνος για την απόφαση της διενέργειας ή μη της κάθε θεραπείας, της αντιμετώπισης των ΑΕ or SAE, της εκτίμησης της ανταπόκρισης. Ο Επεμβατικός Ακτινολόγος βασίζεται στην εμπειρία και στην συνεχή εκπαίδευση. Το SIR μέσω των Credentialing Standards θέτει κάποιες οδηγίες σχετικά με την πιστοποίηση του Επεμβατικού Ακτινολόγου καθώς και του Νοσοκομείου. (Ενότητα Γ.1.2)

#### **Δ.4.3. Πληθυσμός της μελέτης (Study Population)**

Ο πληθυσμός της μελέτης θα πρέπει να ανταποκρίνεται στην πολυπλοκότητα της νόσου και της φάσης της κλινικής δοκιμής και να είναι, όσο το δυνατόν, αντιπροσωπευτικός του συνολικού πληθυσμού που θα μπορεί, εν γένει, να ωφεληθεί από τα αποτελέσματα της. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι συμμετέχοντες στις περιοχικές επεμβατικές κλινικές μελέτες για ΗΚΚ είναι ασθενείς ακόμα και σε φάση Ι μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού πρέπει να είναι προσεκτικά προσδιορισμένα ώστε να αποφευχθεί υπερβολική έκθεση των ασθενών σε κίνδυνο (Ενότητα Β.2.6) λαμβάνοντας υπόψη το υποκείμενο νόσημα-κίρρωση- και τα στοιχεία του όγκου

##### **Δ.4.3.1.Κριτήρια επιλεξιμότητας (Eligibility criteria)**

###### **Κριτήρια εισαγωγής (Inclusion criteria)**

Τα κυριότερα κριτήρια εισαγωγής ασθενών είναι:

- Υπογεγραμμένο έντυπο συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης (Ενότητα Β.2.5)
- Ηλικία άνω των 18 ετών
- Ασθενείς σταδίου BCLC B ή και BCLC A που δεν είναι υποψήφιοι για θεραπείες ίασης όπως εκτομή, μεταμόσχευση, αφαίρεση ή που παρουσιάζουν αποτυχία/επανάληψη θεραπείας μετά από εκτομή/αφαίρεση
- Φυσιολογικό ήπαρ ή αντιρροπούμενη κίρρωση με διατήρηση ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A, βαθμολογία  $\leq 6$ ) χωρίς ασκίτη
- Διαγνωσμένο ΗΚΚ είτε με βιοψία, είτε με MRI είτε με CT σύμφωνα με τα αποδεκτά κριτήρια AASLD & EASL (Ενότητα Γ.2-Πίνακας 12)
- ECOG Performance Status  $< 1$
- Ολική χολερυθρίνη  $\leq 2\text{mg/dl}$

### Κριτήρια αποκλεισμού (Exclusion criteria)

Τα κυριότερα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών είναι:

- Πρόσφατη ή προηγούμενη θεραπεία με sorafenib
- Προηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε μορφή TACE
- Συμμετοχή επί του παρόντος σε μελέτη άλλου ερευνητικού φαρμάκου ή σκευάσματος
- Έγκυες ή θηλάζουσες ή γυναίκες σε γόνιμη ηλικία που δεν χρησιμοποιούν ασφαλή μέθοδο αντισύλληψης
- Εξωηπατική μετάσταση
- Προχωρημένη ηπατική νόσος: Child Pugh B-C ή ενεργή γαστρεντερική αιμορραγία ή εγκεφαλοπάθεια
- Προχωρημένη ογκολογική νόσος BCLC C
- Ολική χολερυθρίνη >2mg/dl
- ECOG Performance Status >2
- AST >270IU/ml
- Παρουσία ασκίτη που ανθίσταται σε θεραπεία
- Κατάλληλοι για θεραπείες ίασης (εκτομή, μεταμόσχευση)
- Ιστορικό νόσου του δικτύου των χοληφόρων ή διάτασης των χοληφόρων
- Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, αναστροφή της πυλαίας ροής αίματος ή απουσία ροής της πυλαίας στην περιοχή του ήπατος που πρέπει να αντιμετωπιστεί
- Αντένδειξη για CT ή/ & MRI (πχ αλλεργία στο σκιαγραφικό)
- Καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
- Οποιαδήποτε άλλη αντένδειξη για εμβολισμό ή τοπική θεραπεία
- Οποιαδήποτε άλλη κατάσταση κρίνεται απαγορευτική από τον Κύριο Ερευνητή

### Δ.4.4.Σήμα μελέτης

#### Δ.4.4.1. Κύκλοι χημειοεμβολισμού (TACE cycles)

Προσδιορίζεται πόσοι κύκλοι χημειοεμβολισμού είναι ασφαλείς για τους ασθενείς της μελέτης (συνήθως μέχρι 3 κύκλοι). Ένας κύκλος χημειοεμβολισμού θεωρείται μία θεραπεία αν πρόκειται για unilobar disease ή από μία θεραπεία σε κάθε λοβό αν πρόκειται για bilobar disease. Αναφέρεται κάθε πότε θα γίνεται κάθε κύκλος χημειοεμβολισμού καθώς και πότε θα γίνεται η απεικονιστική εκτίμηση του αποτελέσματος\* συνήθως σύμφωνα με τα mRECIST κριτήρια. Κάποιες κλινικές μελέτες επιτρέπουν στον Κύριο Ερευνητή να εκτιμήσει πόσους κύκλους χημειοεμβολισμού θα κάνει ο κάθε ασθενής και, αν το κρίνει αναγκαίο, να κάνει και περισσότερους από 3 κύκλους με επιστημονική αιτιολόγηση.

\* Παράδειγμα TACE & Imaging cycles:

Ο 1<sup>ος</sup> κύκλος χημειοεμβολισμού θα γίνει μέσα στις 4 εβδομάδες από την baseline απεικόνιση

Ο 2<sup>ος</sup> κύκλος χημειοεμβολισμού θα γίνει στις 8 εβδομάδες (±2 εβδομάδες) από τον 1ο κύκλο

Ο 3<sup>ος</sup> κύκλος χημειοεμβολισμού θα γίνει στις 8 εβδομάδες (±2 εβδομάδες) από τον 2ο κύκλο

Απεικόνιση εκτίμησης αποτελέσματος της θεραπείας θα γίνεται στις 4 εβδομάδες (±1 εβδομάδα) μετά από κάθε κύκλο χημειοεμβολισμού

#### Δ.4.4.2.Dose-size escalation schedule

Προσδιορίζεται πόσα άτομα θα συμμετέχουν σε κάθε ομάδα (κοόρτη), ποια ομάδα θα λάβει ποια δόση (dose escalation schedule), ή ποιο μέγεθος όγκου θα λάβει ποια δόση (size escalation schedule)\*\* και πώς θα συνεχίσουν στην επόμενη.

\*\* Παράδειγμα Dose(ασφάλεια)-size(αποτελεσματικότητα) escalation schedule:

Cohort I:

-x Νο ασθενών με βλάβες ≤5cm (συνολική διάμετρος) θα λάβει δόση στόχο 75mg δοξορουβικίνης σε κάθε κύκλο χημειοεμβολισμού

-x Νο ασθενών με βλάβες ≤5cm (συνολική διάμετρος) θα λάβει δόση στόχο 150mg δοξορουβικίνης

σε κάθε κύκλο χημειοεμβολισμού

Cohort II:

-x Νο ασθενών με βλάβες >5cm (συνολική διάμετρος) θα λάβει δόση στόχο 75mg δοξορουβικίνης σε κάθε κύκλο χημειοεμβολισμού

-x Νο ασθενών με βλάβες >5cm (συνολική διάμετρος) θα λάβει δόση στόχο 150mg δοξορουβικίνης σε κάθε κύκλο χημειοεμβολισμού

#### Δ.4.4.3. Φαρμακοκινητική (PK samples)

Προσδιορίζεται αν θα μετρηθεί η φαρμακοκινητική του υπό μελέτη σκευάσματος σε όλους τους ασθενείς ή σε τυχαίους αριθμούς (πχ οι πρώτοι –No- από κάθε κοόρτη). Επίσης προσδιορίζεται σε κάθε πόσα χρονικά διαστήματα θα παρθεί δείγμα αίματος για ανάλυση φαρμακοκινητικής (π.χ τα πρώτα 5,20,40,60 λεπτά και 2,6,24,48 ώρες & 7 ημέρες μετά τον χημειοεμβολισμό).

#### Δ.4.4.4. Αρχείο ασθενούς-Ανωνυμοποίηση

Το αρχείο και τα δεδομένα κάθε ασθενούς διατηρούνται σε ατομικό φάκελο έντυπο ή ηλεκτρονικό (CRF or eCRF). Στον έντυπο φάκελο υπάρχουν και τα source documents του ασθενούς δηλ πρωτότυπα ή ακριβή αντίγραφα εργαστηριακών καθώς και απεικονιστικών (CD-γνωματεύσεις) εξετάσεων. Στον ηλεκτρονικό φάκελο, οι καταχωρήσεις είναι ίδιες αλλά δεν περιλαμβάνονται τα source documents. Η ακρίβεια των καταχωρήσεων μπορεί να ελεγχθεί από τον Monitor, CRA, ρυθμιστικές αρχές ελέγχου.

Τα προσωπικά δεδομένα κάθε ασθενούς διατηρούνται ανώνυμα από τον Κύριο Ερευνητή ή/και κάποιο εξουσιοδοτημένο άτομο σε ασφαλή χώρο, όπου έχουν πρόσβαση μόνον εξουσιοδοτημένα άτομα. Δεν φυλάσσονται μέσα στον φάκελο του ασθενούς, ούτε καταγράφονται στον ηλεκτρονικό του φάκελο (eCRF). Τα μοναδικά στοιχεία, που μπορούν να αναφερθούν στον φάκελο του ασθενούς, έντυπο & ηλεκτρονικό, είναι η χρονολογία γέννησης, το φύλο και η φυλή (εφόσον έχει σημασία για το αποτέλεσμα της μελέτης). Ο κάθε ασθενής λαμβάνει έναν προσωπικό μοναδικό κωδικό αποτελούμενο από αριθμό ή/και γράμμα, όπως έχει προσδιοριστεί σε αυτή την ενότητα<sup>\*\*\*</sup>. Ο κωδικός ασθενούς είναι το μοναδικό στοιχείο αναφοράς του ασθενούς καθ' όλη την διάρκεια καθώς και μετά το τέλος της κλινικής μελέτης και δεν γνωστοποιείται σε κανέναν ούτε καν στην χορηγό εταιρεία. Μόνον οι Ρυθμιστικές Αρχές ελέγχου έχουν δικαίωμα να ζητήσουν να ελέγξουν τα αρχεία του ασθενούς εφόσον υπάρχει πολύ σοβαρός λόγος πχ ασφάλεια συμμετεχόντων, εγκυρότητα δεδομένων, αξιοπιστία αποτελεσμάτων.

<sup>\*\*\*</sup> Παράδειγμα ανωνυμοποίησης:

Μπορεί να αρχίζει με κάποιο γράμμα από την συντομογραφία που προσδιορίζει την μελέτη, π.χ LP (LifePearl), στην συνέχεια ο αριθμός του κέντρου, εφόσον είναι πολυκεντρική, πχ 03, και στο τέλος η αρίθμηση των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό που έχουμε προσδιορίσει να συμμετάσχουν, 01,02 κλπ

Στο παράδειγμα μας, ο πρώτος ασθενής παίρνει τον κωδικό LP-03-01, ο δεύτερος LP-03-02 και συνεχίζουμε μέχρι να ολοκληρωθεί η ένταξη όλων των ασθενών.

#### Δ.4.4.5. Αποτυχία ένταξης-Απόσυρση

##### Αποτυχία ένταξης (screening failure)

Ο Κύριος Ερευνητής κρίνει από το αρχείο κάθε υποψήφιου ασθενή αν μπορεί να συμμετάσχει στην κλινική μελέτη. Ο ασθενής υπογράφει το έντυπο συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης, του δίνεται ο μοναδικός κωδικός ανωνυμοποίησης, αλλά κατόπιν αποτυγχάνει (screening failure) σε κάποια από τις αρχικές εξετάσεις (baseline). Αυτό σημαίνει ότι είτε δεν πληροί κάποιο από τα κριτήρια εισαγωγής, είτε πληροί κάποια από τα κριτήρια αποκλεισμού. Ο μοναδικός κωδικός ανωνυμοποίησης δεν μπορεί να δοθεί σε άλλον ασθενή, αλλά παραμένει ως μοναδικός κωδικός του ασθενούς που δεν εντάσσεται. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να επαναξιολογηθούν μετά από

επιστημονικά αποδεκτό διάστημα (πχ στην αρχική εργαστηριακή εξέταση υπήρχε μικρή αύξηση της χολερυθρίνης η οποία μειώθηκε στα επιτρεπτά όρια σε επαναληπτική εξέταση) και να ενταχθούν στην κλινική μελέτη (μετά από αιτιολόγηση του Κυρίου Ερευνητή και αποδοχή από τον χορηγό) με τον αρχικό μοναδικό κωδικό που του είχε δοθεί. Εδώ προσδιορίζεται πόσα *screening failure* είναι αποδεκτά ή αν το κέντρο έχει δικαίωμα να εντάξει περισσότερους ασθενείς για να καλύψει τον αριθμό τους για την στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων.

#### Απόσυρση (withdrawal)

Κάποιοι συμμετέχοντες ασθενείς αποσύρονται πρόωρα από την κλινική μελέτη. Κάποιοι από τους πιο συνήθεις λόγους απόσυρσης είναι:

-Απόσυρση της συναίνεσης κατόπιν πληροφόρησης. Ο ασθενής είναι ελεύθερος οποιαδήποτε στιγμή να αποφασίσει να αποσυρθεί από την κλινική μελέτη (Ενότητα Β.2.5)

-Οι ασθενείς δεν τηρούν το χρονοδιάγραμμα της παρακολούθησης (FU-Follow up) της κλινικής μελέτης ή χάνονται στην παρακολούθηση (LTFU-Lost to Follow up). Εδώ προσδιορίζεται τι εννοείται LTFU, συνήθως αν δεν απαντήσει σε 3 τηλεφωνικές κλήσεις ή 3 ηλεκτρονικά μηνύματα ή συνδυασμός τους σε εύλογο χρονικό διάστημα. Επικοινωνία με άλλα μέλη της οικογένειας του ασθενούς γίνεται μόνον αν έχει δώσει την ενυπόγραφη συναίνεση του ο ασθενής

-Επιλογή του Κυρίου Ερευνητή είτε επειδή κρίνει ότι υπάρχει πρόβλημα ασφάλειας του ασθενούς είτε επειδή κρίνει ότι η θεραπεία δεν παρέχει κανένα όφελος στον ασθενή είτε για οποιαδήποτε άλλη αιτία θεωρεί αναγκαία την απόσυρση του ασθενούς. Κάθε απόσυρση από επιλογή του Κυρίου Ερευνητή πρέπει να δικαιολογείται με επιστημονικά αποδεκτά όρους.

Και εδώ προσδιορίζεται ο αποδεκτός αριθμός αποσύρσεων για την στατιστική ανάλυση ώστε να εξαχθούν στατιστικά αποδεκτά αποτελέσματα από την κλινική μελέτη.

### **Δ.5. Χρονοδιάγραμμα της κλινικής μελέτης (Treatment and Assessment)**

Αναφέρονται αναλυτικά όλες οι θεραπείες, παρακολουθήσεις της κλινικής μελέτης. Στο τέλος αυτής της ενότητας, υπάρχει παράδειγμα συγκεντρωτικού πίνακα όλων των επισκέψεων καθώς και των διαδικασιών σε κάθε επίσκεψη (σελ 57).

#### **Επίσκεψη (Visit) 0: Screening**

Επίσκεψη αρχικής εκτίμησης του περιστατικού σύμφωνα με το ιατρικό αρχείο του ασθενούς. Εφόσον ο Κύριος Ερευνητής κρίνει ότι μπορεί να συμμετάσχει, ενημερώνει πλήρως τον ασθενή για την κλινική δοκιμή, του εξηγεί για την θεραπεία και τις εναλλακτικές θεραπείες, του εξηγεί τις διαδικασίες, τους κινδύνους και τα οφέλη που μπορεί να αποκομίσει από την συμμετοχή του, επισημαίνει ότι είναι ελεύθερος να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή θελήσει χωρίς επιπτώσεις, διαβάζουν το έντυπο συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης, απαντάει στις ερωτήσεις και επιτρέπει στον ασθενή να επιλέξει ελεύθερα αν θα συμμετάσχει ή όχι. Μόνον όταν ο ασθενής συμφωνήσει ελεύθερα, υπογράφει με ημερομηνία το έντυπο συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης (αναλυτικά για ICF στην ενότητα Β.2.5), μετά μπορούν να διενεργηθούν οι αρχικές εξετάσεις εισαγωγής στην μελέτη (Baseline). Τότε δίνεται στον ασθενή ο μοναδικός κωδικός και όλα τα προσωπικά του δεδομένα καταχωρούνται με ασφάλεια (Δ.4.4.4)

#### **Επίσκεψη (Visit) 1: Baseline**

Οι συνήθεις φυσικές, εργαστηριακές, απεικονιστικές εξετάσεις είναι:

-Φυσική εξέταση: ύψος, βάρος

-Ζωτικά σημεία: θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός

-MRI ή/και CT scan άνω κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού για την ακριβή μέτρηση των οζιδίων και εν γένει εκτίμηση του όγκου

-PET scan για την αποφυγή εξωηπατικών μεταστάσεων

-Καρδιογράφημα

- Εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, γGT, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση, aFP, CEA, Ca19-9)
- Εκτίμηση ECOG performance status
- Concomitant medications

Εφόσον εκτιμηθούν όλες οι παραπάνω εξετάσεις και ο ασθενής κριθεί κατάλληλος για να συνεχίσει στην μελέτη, ορίζεται η ημερομηνία του 1<sup>ου</sup> κύκλου χημειοεμβολισμού μέσα στις επόμενες 4 εβδομάδες ή, αν κριθεί ακατάλληλος, καταχωρείται ως screening failure (Ενότητα Δ.4.4.5)

### **Επίσκεψη (Visit) 2: 1<sup>ος</sup> κύκλος XME**

Ένας κύκλος χημειοεμβολισμού θεωρείται ένας εμβολισμός αν πρόκειται για unilobar disease ή από ένας εμβολισμός σε κάθε λοβό αν πρόκειται για bilobar disease. Ο 1<sup>ος</sup> κύκλος XME γίνεται μέσα σε 4 εβδομάδες από την επίσκεψη 1.

Αν η βλάβη είναι και στους δύο λοβούς, ο δεύτερος λοβός γίνεται μέσα στις επόμενες 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) από τον εμβολισμό του πρώτου λοβού. Σε αυτή την περίπτωση, ο 1<sup>ος</sup> κύκλος XME ολοκληρώνεται με τον εμβολισμό και των δύο λοβών, οπότε και η επόμενη επίσκεψη υπολογίζεται από τότε.

Για όσους ασθενείς έχει υπολογισθεί να γίνει ανάλυση φαρμακοκινητικής, γίνεται αιμοληψία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Τα συνήθη χρονικά διαστήματα για την αιμοληψία είναι 5,20,40,60 λεπτά και 2,6,24,48 ώρες & 7 ημέρες μετά τον XME.

Μετά τον XME, ο ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο κλινικής για 24 ώρες. Συνιστάται παρακολούθηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, θερμοκρασία), εξέταση του σημείου παρακέντησης της αρτηρίας και ενδοφλέβια ενυδάτωση καθ' όλη την διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο. Σε περίπτωση πόνου, πυρετού, ναυτίας, εμέτου, η διαδικασία για την αντιμετώπιση τους θα είναι σύμφωνη με την συνήθη πρακτική του νοσοκομείου. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα και όλα τα φάρμακα, που χορηγούνται, πρέπει να καταγράφονται. Πριν λάβει εξιτήριο γίνεται CT scan άνω κοιλίας για έλεγχο του εμβολικού υλικού και του ήπατος. Στις 7 ημέρες γίνεται εργαστηριακός έλεγχος: γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, CRP & PK. Καταγράφονται τυχόν ΑΕ.

### **Επίσκεψη (Visit) 3: Παρακολούθηση (FU visit) μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο XME**

Η 1η επίσκεψη παρακολούθησης γίνεται στις 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) μετά από τον 1ο κύκλο XME.

Συνήθως περιλαμβάνει:

- Φυσική εξέταση: ύψος, βάρος
- Ζωτικά σημεία: θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός
- MRI ή/και CT scan άνω κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού
- Εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, γGT, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση, aFP, CEA, Ca19-9)
- Εκτίμηση ECOG performance status
- Ανασκόπηση των Concomitant medications
- Εκτίμηση ΑΕ/SAE (εφόσον έχουν προκύψει)

Εφόσον εκτιμηθούν όλες οι παραπάνω εξετάσεις και ο ασθενής κριθεί κατάλληλος για να συνεχίσει στην μελέτη, ορίζεται η ημερομηνία του 2<sup>ου</sup> κύκλου XME μέσα στις επόμενες 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) από την επίσκεψη παρακολούθησης ή στις 8 εβδομάδες ( $\pm 2$  εβδομάδες) από τον 1ο κύκλο XME. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει PD, σταματούν οι κύκλοι του XME και ο ασθενής μπαίνει σε παρακολούθηση επιβίωσης ή, εφόσον κριθεί ωφέλιμο για τον ασθενή, σε συστηματική θεραπεία. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει πλήρη νέκρωση του/των όγκου/ων στόχου/ων, τότε δεν επαναλαμβάνει τον/τους επόμενους κύκλους XME, αλλά γίνεται FU visit κάθε

τρίμηνο και επανεκτίμηση. Όλα τα παραπάνω καταχωρούνται στον φάκελο του, έντυπο ή/και ηλεκτρονικό.

#### **Επίσκεψη (Visit) 4: 2ος κύκλος ΧΜΕ**

Ο 2<sup>ος</sup> κύκλος ΧΜΕ γίνεται στις 8 εβδομάδες ( $\pm 2$  εβδομάδες) από τον 1ο κύκλο ΧΜΕ εφόσον κριθεί ασφαλές για τον ασθενή από τον Κύριο Ερευνητή. Αν η βλάβη είναι και στους 2 λοβούς, επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία όπως και στον 1<sup>ο</sup> ΧΜΕ.

Μετά τον ΧΜΕ, ο ασθενής παραμένει κλινήρης για 24 ώρες. Συνιστάται παρακολούθηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, θερμοκρασία), εξέταση του σημείου παρακέντησης της αρτηρίας και ενδοφλέβια ενυδάτωση καθ' όλη την διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο. Σε περίπτωση πόνου, πυρετού, ναυτίας, εμέτου, η διαδικασία για την αντιμετώπιση τους θα είναι σύμφωνη με την συνήθη πρακτική του νοσοκομείου. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα και όλα τα φάρμακα, που χορηγούνται, πρέπει να καταγράφονται. Πριν λάβει εξιτήριο γίνεται CT scan άνω κοιλίας για έλεγχο του εμβολικού υλικού και του ήπατος. Στις 7 ημέρες γίνεται εργαστηριακός έλεγχος: γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη και CRP. Καταγράφονται τυχόν ΑΕ.

Για όσους ασθενείς έχει υπολογισθεί να γίνει ανάλυση φαρμακοκινητικής, γίνεται αιμοληψία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Τα συνήθη χρονικά διαστήματα για την αιμοληψία είναι 5,20,40,60 λεπτά και 2,6,24,48 ώρες & 7 ημέρες μετά τον ΧΜΕ.

#### **Επίσκεψη (Visit) 5: Παρακολούθηση (FU visit) μετά τον 2<sup>ο</sup> κύκλο ΧΜΕ**

Η 2η επίσκεψη παρακολούθησης γίνεται στις 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) μετά από τον 2ο κύκλο ΧΜΕ.

Συνήθως περιλαμβάνει:

- Φυσική εξέταση: ύψος, βάρος
- Ζωτικά σημεία: θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός
- MRI ή/και CT scan άνω κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού
- Εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, γGT, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση, aFP, CEA, Ca19-9)
- Εκτίμηση ECOG performance status
- Ανασκόπηση των Concomitant medications
- Εκτίμηση ΑΕ/SAE (εφόσον έχουν προκύψει)

Εφόσον εκτιμηθούν όλες οι παραπάνω εξετάσεις και ο ασθενής κριθεί κατάλληλος για να συνεχίσει στην μελέτη, ορίζεται η ημερομηνία του 3<sup>ου</sup> κύκλου ΧΜΕ μέσα στις επόμενες 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) από την επίσκεψη παρακολούθησης ή στις 8 εβδομάδες ( $\pm 2$  εβδομάδες) από τον 2<sup>ο</sup> κύκλο ΧΜΕ. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει PD, σταματούν οι κύκλοι του ΧΜΕ και ο ασθενής μπαίνει σε παρακολούθηση επιβίωσης ή, εφόσον κριθεί ωφέλιμο για τον ασθενή, σε συστηματική θεραπεία. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει πλήρη νέκρωση του/των όγκου/ων στόχου/ων, τότε δεν επαναλαμβάνει τον/τους επόμενους κύκλους ΧΜΕ, αλλά γίνεται FU visit κάθε τρίμηνο και επανεκτίμηση. Όλα τα παραπάνω καταχωρούνται στον φάκελο του, έντυπο ή/και ηλεκτρονικό.

#### **Επίσκεψη (Visit) 6: 3ος κύκλος ΧΜΕ**

Ο 3<sup>ος</sup> κύκλος ΧΜΕ γίνεται στις 8 εβδομάδες ( $\pm 2$  εβδομάδες) από τον 2ο κύκλο ΧΜΕ εφόσον κριθεί ασφαλές για τον ασθενή από τον Κύριο Ερευνητή. Αν η βλάβη είναι και στους 2 λοβούς, επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία όπως και στους προηγούμενους κύκλους ΧΜΕ.

Μετά τον ΧΜΕ, ο ασθενής παραμένει κλινήρης για 24 ώρες. Συνιστάται παρακολούθηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, θερμοκρασία), εξέταση του σημείου παρακέντησης



της αρτηρίας και ενδοφλέβια ενυδάτωση καθ' όλη την διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο. Σε περίπτωση πόνου, πυρετού, ναυτίας, εμέτου, η διαδικασία για την αντιμετώπιση τους θα είναι σύμφωνη με την συνήθη πρακτική του νοσοκομείου. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα και όλα τα φάρμακα, που χορηγούνται, πρέπει να καταγράφονται. Πριν λάβει εξιτήριο γίνεται CT scan άνω κοιλίας για έλεγχο του εμβολικού υλικού και του ήπατος. Στις 7 ημέρες γίνεται εργαστηριακός έλεγχος: γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη και CRP. Καταγράφονται τυχόν ΑΕ.

Για όσους ασθενείς έχει υπολογισθεί να γίνει ανάλυση φαρμακοκινητικής, γίνεται αιμοληψία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Τα συνήθη χρονικά διαστήματα για την αιμοληψία είναι 5,20,40,60 λεπτά και 2,6,24,48 ώρες & 7 ημέρες μετά τον ΧΜΕ.

### **Επίσκεψη (Visit) 7: Παρακολούθηση (FU visit) μετά τον 3<sup>ο</sup> κύκλο ΧΜΕ**

Η 3η επίσκεψη παρακολούθησης γίνεται στις 4 εβδομάδες ( $\pm 1$  εβδομάδα) μετά από τον 3ο κύκλο ΧΜΕ.

Συνήθως περιλαμβάνει:

- Φυσική εξέταση: ύψος, βάρος
- Ζωτικά σημεία: θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός
- MRI ή/και CT scan άνω κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού
- Εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, γGT, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση, aFP, CEA, Ca19-9)
- Εκτίμηση ECOG performance status
- Ανασκόπηση των Concomitant medications
- Εκτίμηση ΑΕ/SAE (εφόσον έχουν προκύψει)

Εφόσον ο ασθενής ολοκληρώσει και την 3<sup>η</sup> επίσκεψη παρακολούθησης, συνεχίζει να παρακολουθείται από την ερευνητική ομάδα η επιβίωση του (SFU-Survival Follow up). Η συνήθης παρακολούθηση επιβίωση γίνεται κάθε τρίμηνο για τον 1<sup>ο</sup> χρόνο και κάθε εξάμηνο για τον 2<sup>ο</sup> είτε τηλεφωνικά, είτε με ηλεκτρονικά μηνύματα είτε και με την φυσική παρουσία του ασθενούς στο ερευνητικό κέντρο ανάλογα με την επιλογή ή/και διαθεσιμότητα του ασθενούς. Η παρακολούθηση επιβίωσης μπορεί να διακοπεί νωρίτερα είτε επειδή χάθηκε ο ασθενής (LTFU) είτε λόγω θανάτου του ασθενούς, είτε λόγω ολοκλήρωσης ή τερματισμού της κλινικής μελέτης. Ο ασθενής, κατά την διάρκεια SFU, μπορεί να ξεκινήσει άλλη θεραπεία ή να κάνει μεταμόσχευση ή εκτομή. Οτιδήποτε από τα παραπάνω καταχωρείται στον φάκελο του, έντυπο ή/και ηλεκτρονικό.

*Παράδειγμα συγκεντρωτικού πίνακα επισκέψεων και διαδικασιών σε κάθε επίσκεψη (σύμφωνα με το ανωτέρω χρονοδιάγραμμα)*

<b>ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>									
<b>Πρόγραμμα επισκέψεων</b>	<b>V0</b>	<b>V1</b>	<b>V2</b>	<b>V3</b>	<b>V4</b>	<b>V5</b>	<b>V6</b>	<b>V7</b>	<b>SFU</b>
<b>ICF</b>	<b>X</b>								
<b>Ιατρικό ιστορικό</b>	<b>X</b>								
<b>Δημογραφικά</b>	<b>X</b>								
<b>Κριτήρια επιλεξιμότητας</b>		<b>X</b>							
<b>Φυσική εξέταση</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>Ζωτικά σημεία</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Concomitant Medications</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>ECOG Performance Status</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>Καρδιογράφημα</b>		<b>X</b>							
<b>PET scan</b>		<b>X</b>							
<b>CT scan</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>MRI</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>Εργαστηριακός έλεγχος</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	
<b>Διαδικασία XME</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		
<b>PK samples</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		
<b>AE/SAE</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Επιβίωση</b>									<b>X</b>
<b>Additional liver cancer treatment(s)</b>				<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>

## Δ.6. Adverse Events/Serious Adverse Events

### Ανεπιθύμητο Συμβάν/ΑΕ (Adverse Events)

#### Ορισμός:

**Adverse Event (AE):** Ανεπιθύμητο ιατρικό περιστατικό σε συμμετέχοντα (ανεξαρτήτως ομάδας θεραπείας) που μπορεί να έχει ή να μην έχει αιτιολογική συσχέτιση με την διαδικασία της κλινικής μελέτης, το οποίο άρχισε κατά την διάρκεια ή μετά την διαδικασία του χημειοεμβολισμού. Άρα ένα ΑΕ μπορεί να είναι ένα δυσμενές και ακούσιο σημάδι (πχ ένα μη κλινικά φυσιολογικό εργαστηριακό αποτέλεσμα), σύμπτωμα, ή ασθένεια συσχετισμένο χρονικά με την χρήση του χημειοθεραπευτικού ή της διαδικασίας, ανεξάρτητα με το αν έχει ή δεν έχει αιτιολογική συσχέτιση με το χημειοθεραπευτικό ή την διαδικασία

**Adverse event:** Medical occurrence temporally associated with the use of a medicinal product, but not necessarily causally related (WHO)

**Adverse Event (or Adverse Experience):** Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product. (EMeA, 1995)

**Adverse event** means any untoward medical occurrence associated with the use of a drug in humans, whether or not considered drug related. (21 CFR 312.32(a))

**Adverse Event:** An unexpected medical problem that happens during treatment with a drug or other therapy. Adverse events may be mild, moderate, or severe, and may be caused by something other than the drug or therapy being given. Also called adverse effect. (NCI)

**Adverse Event (AE):** Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (ICH E6(R2)-GCP, 2016)

[Πίνακας 22] Ορισμοί ΑΕ από διεθνείς οργανισμούς

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν χωρίς καθυστέρηση οποιοδήποτε ΑΕ εμφανιστεί από την ημέρα του 1<sup>ου</sup> κύκλου ΧΜΕ στον Κύριο Ερευνητή ή στην ερευνητική ομάδα. Ο Κύριος Ερευνητής οφείλει να παρακολουθήσει το ανεπιθύμητο συμβάν μέχρι να υποχωρήσει. Επίσης οφείλει να καταγράψει την βαρύτητα, την σχέση του με το σκεύασμα ή/και την διαδικασία και την έκβαση κάθε ΑΕ.

Πιθανά ΑΕ της διαδικασίας ή/και χημειοθεραπευτικού είναι:

-αύξηση των ηπατικών ενζύμων  
-μετεμβολικό σύνδρομο (*postembolization syndrome*) όπως κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος, έλλειψη όρεξης, πυρετός και κόπωση.

Συνιστώμενη θεραπεία είναι αντιεμετικά, αναλγητικά φάρμακα και ενδοφλέβια ενυδάτωση

## **SAE (Serious Adverse Events)**

### Ορισμός:

Ένα Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΕ) είναι σοβαρό (SAE)<sup>1</sup> όταν:

- Οδηγεί στον θάνατο<sup>2</sup>
- Είναι απειλητικό για την ζωή του ασθενούς (Life-threatening)
- Οδηγεί σε μόνιμη ή σοβαρή αναπηρία ή ανικανότητα
- Οδηγεί σε συγγενή ή γεννητική ανωμαλία
- Είναι σοβαρό ιατρικό γεγονός

### **Serious Adverse Event or Adverse Drug Reaction**

During clinical investigations, adverse events may occur which, if suspected to be medicinal product-related (adverse drug reactions), might be significant enough to lead to important changes in the way the medicinal product is developed (e.g., change in dose, population, needed monitoring, consent forms). This is particularly true for reactions which, in their most severe forms, threaten life or function. Such reactions should be reported promptly to regulators. Therefore, special medical or administrative criteria are needed to define reactions that, either due to their nature ("serious") or due to the significant, unexpected information they provide, justify expedited reporting. To ensure no confusion or misunderstanding of the difference between the terms "serious" and "severe," which are not synonymous, the following note of clarification is provided: The term "severe" is often used to describe the intensity (severity) of a specific event (as in mild, moderate, or severe myocardial infarction); the event itself, however, may be of relatively minor medical significance (such as severe headache). This is not the same as "serious," which is based on patient/event outcome or action criteria usually associated with events that pose a threat to a patient's life or functioning. Seriousness (not severity) serves as a guide for defining regulatory reporting obligations. After reviewing the various regulatory and other definitions in use or under discussion elsewhere, the following definition is believed to encompass the spirit and meaning of them all:

A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,

NOTE: The term "life-threatening" in the definition of "serious" refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.

- requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect.

Medical and scientific judgement should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriate in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. These should also usually be considered serious

[Πίνακας 23] ΠΗΓΗ: EMeA, 1995, CPMP/ICH/377/95

---

<sup>1</sup>Σημείωση: Ο όρος "severe" χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει την ένταση ενός συγκεκριμένου γεγονότος (as in mild, moderate, or severe myocardial infarction). Όμως το ίδιο το γεγονός μπορεί να είναι ελάχιστα ιατρικά σημαντικό (such as severe headache). Δεν είναι το ίδιο με το "serious," το οποίο βασίζεται σε μια έκβαση που απειλεί την ζωή ή καθημερινή οργανική δραστηριότητα του ασθενούς. Άρα η σοβαρότητα όχι η ένταση καθορίζει την υποχρέωση αναφοράς στις ρυθμιστικές αρχές [*Seriousness (not severity) serves as a guide for defining regulatory reporting obligations*]. (EMeA, 1995)

<sup>2</sup>Σημείωση: Στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες, ο θάνατος από αναμενόμενη εξέλιξη του καρκίνου του ήπατος ΔΕΝ αναφέρεται ως SAE

Πιθανά SAE (Serious Adverse Event) που συνδέονται με την διαδικασία ή/και χημειοθεραπευτικό είναι:

- ηπατική ανεπάρκεια ακολουθούμενη από αιμορραγία και μόλυνση που καταλήγει σε θάνατο του ασθενούς.
- αιμορραγία του όγκου, χολοκυστίτις, και βαρεία ρήξη της αντιρρόπισης του ήπατος και θάνατος
- θάνατος<sup>2</sup> εντός 30 ημερών από οποιονδήποτε κύκλο χημειοβολισμού

Ο Κύριος Ερευνητής, εφόσον εκτιμήσει την σοβαρότητα του περιστατικού, είναι υποχρεωμένος να αναφέρει κάθε SAE εντός 24 ωρών στον χορηγό από την ημέρα έναρξης του ή από την ημέρα που έγινε γνωστό στο ερευνητικό κέντρο καθώς και τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές όπως προβλέπεται από τους εκάστοτε ισχύοντες νόμους. Επίσης ο Κύριος Ερευνητής οφείλει να παρακολουθεί την εξέλιξη του, προσφέροντας κάθε δυνατή βοήθεια, μέχρι την έκβαση του και να ενημερώνει τον χορηγό και τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

Για την εκτίμηση & παρακολούθηση κάθε AE, ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία:

Ο Κύριος Ερευνητής οφείλει να εκτιμήσει την βαρύτητα του AE [Πίνακας 24] σύμφωνα με Νέο Σύστημα Κατηγοριοποίησης Ανεπιθύμητων Συμβάντων της SIR (*New SIR Adverse Event Classification System*) [Ενότητα Γ.1.3.]

ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΕ		
ΒΑΘΜΟΣ	ΒΑΡΥΤΗΤΑ	ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΕ
1	Ήπια (Mild)	Ασυμπτωματικά ή ήπια συμπτώματα, μόνον διαγνωστικές ή κλινικές παρατηρήσεις, δεν ενδείκνυται παρέμβαση
2	Μέτρια (Moderate)	Ενδείκνυται ελάχιστη, τοπική ή μη παρεμβατική διαδικασία, περιορισμένες καθημερινές δραστηριότητες ανάλογα με την ηλικία
3	Έντονη (Severe)	Σοβαρό ή ιατρικά σημαντικό αλλά όχι άμεσα απειλητικό για την ζωή, ενδείκνυται νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παράταση νοσηλείας, περιορισμένη καθημερινή αυτοφροντίδα
4	Απειλητική για την ζωή (Life threatening)	Συνέπειες απειλητικές για την ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση
5	Θάνατος (Death)	Θάνατος σχετιζόμενος με ΑΕ

[Πίνακας 24] Εκτίμηση βαρύτητας ΑΕ σύμφωνα με το New SIR Adverse Event Classification System

Ο Κύριος Ερευνητής, βασιζόμενος στην εμπειρία του, οφείλει να εκτιμήσει την σχέση του ΑΕ με το χημειοθεραπευτικό ή/και την διαδικασία σύμφωνα με τους παρακάτω ορισμούς:

-Δεν σχετίζεται (None): Το ΑΕ δεν ακολουθεί κάποια χρονική αλληλουχία με τις διαδικασίες της κλινικής μελέτης και μάλλον έχει προκληθεί από κάποιον άλλον παράγοντα

-Δυνατόν (Probable): Το ΑΕ ακολουθεί κάποια χρονική αλληλουχία με τις διαδικασίες της κλινικής μελέτης αλλά θα μπορούσε να έχει προκληθεί από κάποιον άλλον παράγοντα

-Πιθανόν (Possible): Το ΑΕ ακολουθεί κάποια χρονική αλληλουχία με τις διαδικασίες της κλινικής μελέτης, ακολουθεί γνωστή ανταπόκριση στις διαδικασίες της κλινικής μελέτης και λογικά δεν θα μπορούσε να έχει προκληθεί από κάποιον άλλον παράγοντα

-Σαφές (Definite): Το ΑΕ ακολουθεί κάποια χρονική αλληλουχία με τις διαδικασίες της κλινικής μελέτης, ακολουθεί γνωστή ανταπόκριση στις διαδικασίες της κλινικής μελέτης και δεν θα μπορούσε να έχει προκληθεί από κάποιον άλλον παράγοντα

Ο Κύριος Ερευνητής οφείλει να καταχωρήσει την έκβαση κάθε ΑΕ σύμφωνα με την παρακάτω



ταξινόμηση:

-Πλήρης ανάρρωση (Recovery): Ο ασθενής ανάρρωσε πλήρως

-Ανάρρωση με επακόλουθα (Recovery with sequelae): Παρουσιάστηκε βελτίωση στην κατάσταση του ασθενούς αλλά έχει ακόμα κάποια εναπομείναντα προβλήματα

-Υπό εξέλιξη (Ongoing): Το ΑΕ είναι σε εξέλιξη (δεν έχει υποχωρήσει)

-Άγνωστη (Unknown): Η έκβαση του ΑΕ δεν είναι γνωστή επειδή ο ασθενής δεν προσήλθε για παρακολούθηση

-Θάνατος (Death): Ο ασθενής απεβίωσε εξαιτίας του ΑΕ

#### **Δ.7. Ολοκλήρωση της μελέτης**

Προσδιορίζεται ο χρόνος ολοκλήρωσης της κλινικής μελέτης ανά ασθενή π.χ. όταν ολοκληρώσει όλες τις προγραμματισμένες θεραπείες ή/και τις προγραμματισμένες επισκέψεις σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα της κλινικής μελέτης (Ενότητα Δ.5). Επίσης προσδιορίζεται και ο χρόνος ολοκλήρωσης της κλινικής μελέτης.

#### **Δ.8. Τερματισμός της κλινικής μελέτης**

Η κλινική μελέτη μπορεί να ανασταλεί ή να τερματιστεί πρόωρα για τους παρακάτω λόγους:

-Νέα δεδομένα εγείρουν θέμα ασφάλειας για τους ασθενείς είτε ως προς το χημειοθεραπευτικό είτε ως προς την διαδικασία χημειοεμβολισμού

-Το/τα ερευνητικό/ά κέντρο/α δεν έχουν εντάξει αρκετούς ασθενείς σε εύλογο χρονικό διάστημα (μικρό μη αντιπροσωπευτικό μέγεθος πληθυσμού)

Ο χορηγός έχει επίσης δικαίωμα να αναστείλει ή/και να τερματίσει την κλινική μελέτη από συγκεκριμένο ερευνητικό κέντρο και όχι από όλα είτε εξαιτίας της ακεραιότητας του ερευνητή είτε εξαιτίας καταγγελιών για το συγκεκριμένο κέντρο.

Σε κάθε περίπτωση αναστολής, η επανέναρξη της κλινικής μελέτης πρέπει να λάβει εκ νέου έγκριση και να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις τόσο στο πρωτόκολλο όσο και στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

#### **Δ.9. Στατιστική ανάλυση**

Προσδιορίζεται το είδος της στατιστικής ανάλυσης που θα χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Η ανάλυση Per Protocol (PP) σημαίνει ότι αναλύονται μόνον οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη. Τι γίνεται όμως με τους ασθενείς που αποσύρθηκαν; Τι γίνεται με τους ασθενείς που παρουσίασαν PD or SD (μη ανταπόκριση στην θεραπεία) πριν την ολοκλήρωση και των 3 κύκλων ΧΜΕ; Αν ο αριθμός είναι μεγάλος συγκριτικά προς τον αριθμό του πληθυσμού της μελέτης, το αποτέλεσμα μπορεί να υπερεκτιμηθεί. Η PP ανάλυσης συνήθως εμπεριέχει τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος, οπότε δεν ενδείκνυται για τις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες.

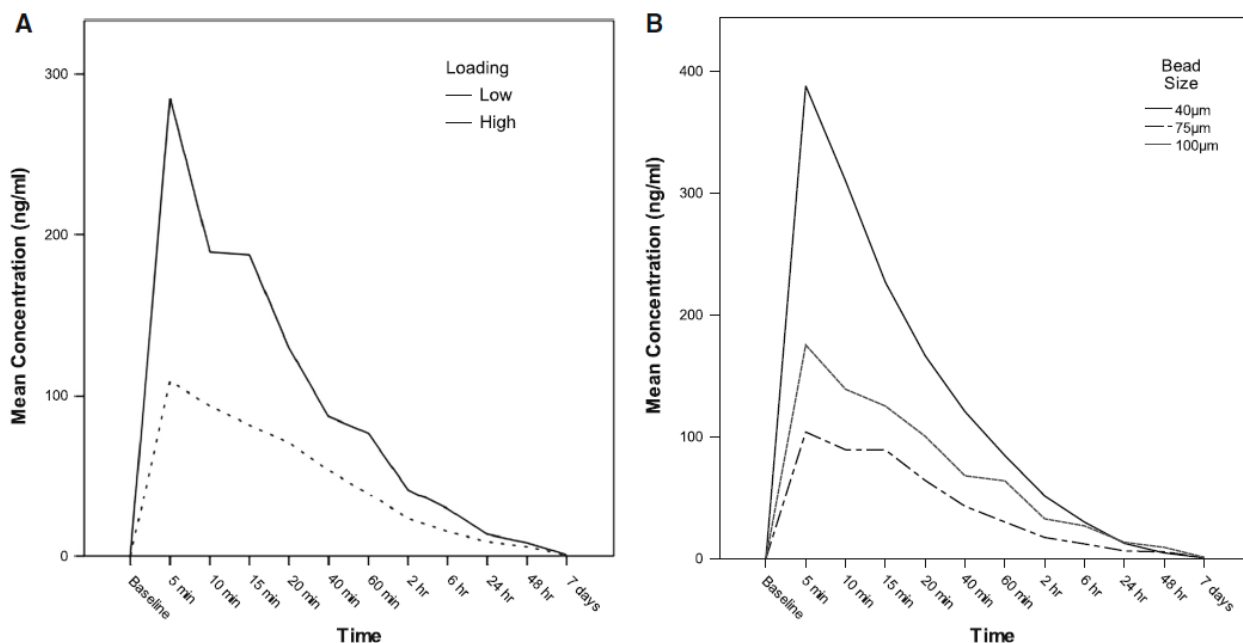
Η ανάλυση Intention to Treat (ITT) σημαίνει ότι αναλύονται όλοι οι ασθενείς ανεξάρτητα από το αν ολοκλήρωσαν ή όχι την κλινική μελέτη. Θα συμπεριληφθούν και οι ασθενείς με αποτυχία ένταξης; Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν θα αναλυθούν ως: ITT Missing=Failure (ITT M=F) δηλαδή ως αποτυχίες ή μπορούν να εξαιρεθούν με τα mITT;

Οι ασθενείς που παρουσίασαν PD or SD πριν την ολοκλήρωση και των 3 κύκλων ΧΜΕ θα αναλυθούν ως ITT last observation carried forward (LOCF) δηλαδή θα αναλυθούν σύμφωνα με την τελευταία μέτρηση;

Η επιλογή της στατιστικής ανάλυσης είναι πολύ σημαντική. Τα αποτελέσματα βασίζονται κυρίως σε αντικειμενικές μετρήσεις ανταπόκρισης του όγκου σύμφωνα με τα mRECIST. Όμως κάθε τεχνική ΧΜΕ μπορεί να ανταποκρίνεται σε διαφορετικό μέγεθος οζιδίων και κάθε ασθενής μπορεί να ανταποκριθεί διαφορετικά σε κάθε θεραπεία. Ίσως η καλύτερη επιλογή είναι η ITT-LOCF με Planned Interim Analysis μετά από κάθε κύκλο ΧΜΕ όπου μπορούν να αναλυθούν και Surrogate or Exploratory endpoints.

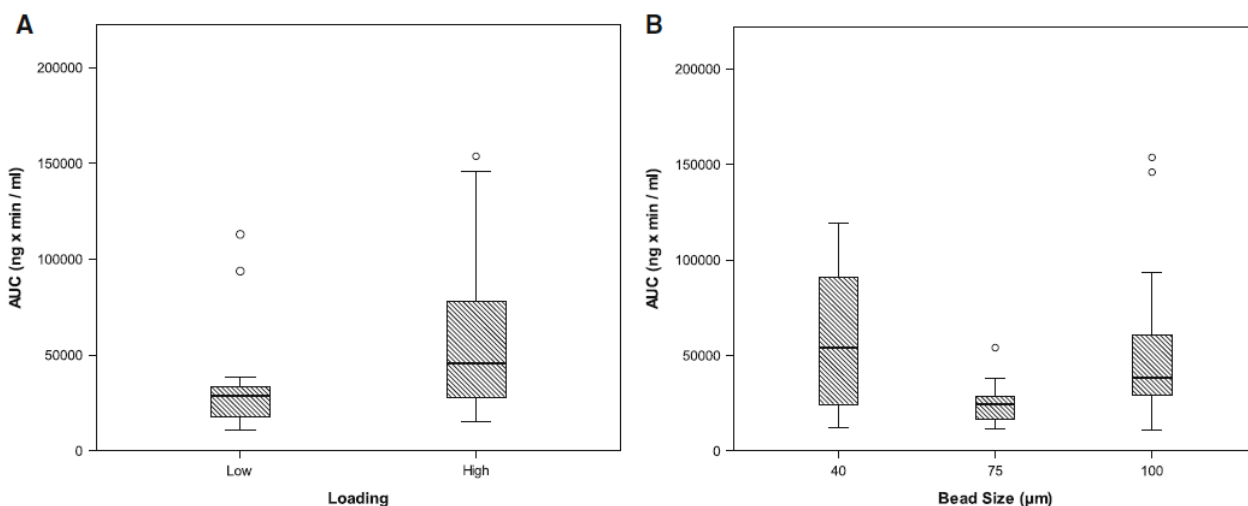
### PK ανάλυση

Η φαρμακοκινητική του χημειοθεραπευτικού αναλύεται στατιστικά για να αξιολογηθεί η ασφάλεια του. Έχει ήδη προσδιορισθεί αν θα γίνει σε όλο τον πληθυσμό ή μέρος αυτού και τα χρονικά διαστήματα αιμοληψίας (Ενότητα Δ.4.4.3). Τα αποτελέσματα αναλύονται για να υπολογισθεί η μέγιστη συγκέντρωση (*maximum concentration-C<sub>max</sub>*) του χημειοθεραπευτικού και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (*area under the curve – AUC*).



**Fig. 1** Mean systemic concentrations of doxorubicin (in ng/mL) for different subgroups at specific time points post-administration. **A** depicts these concentrations for high versus low loading and **B** for the three bead sizes used. The mean  $C_{max} \pm SD$  (standard deviation) for the high loading group was  $284.9 \pm 276.2$  ng/mL, for

the low loading group  $108.5 \pm 77.6$  ng/mL, for the 40  $\mu\text{m}$  group  $387.9 \pm 380.2$  ng/mL, for the 75  $\mu\text{m}$  group  $103.8 \pm 64.7$  ng/mL, and for the 100  $\mu\text{m}$  group  $172.1 \pm 123.9$  ng/mL. Statistically significant increased maximum concentrations were revealed in the high loading group and the smaller diameter ( $p < 0.001$ )

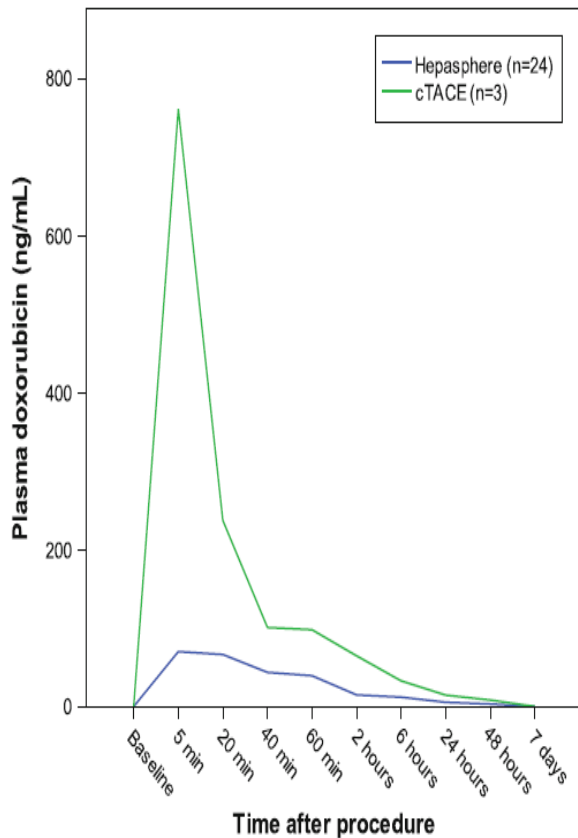


**Fig. 3** Boxplot graphs for the area under the curve (AUC) values from baseline (bead administration) to 2 days for each subgroup (loading, bead size). Significantly increased AUC values were observed when high loading was used ( $n = 0.003$ ; **A**). AUC values [Πίνακας 25] Παράδειγμα στατιστικής ανάλυσης επιπέδων συγκέντρωσης δοξορουβικίνης με διαφορετικά μεγέθη εμβολοσφαιριδίων. Στο boxplot φαίνεται ότι με τη μεγάλη φόρτιση υπάρχει μεγαλύτερο εύρος στην area under the curve.

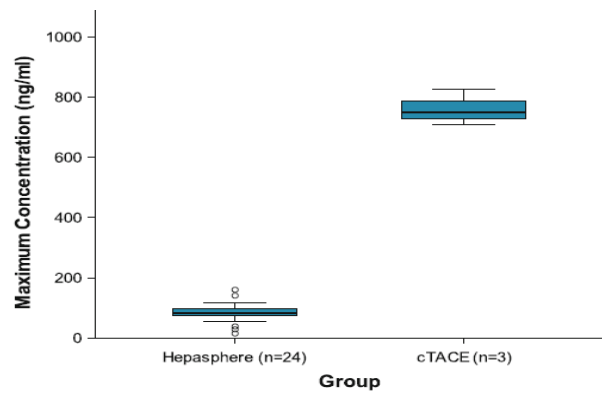
ΠΗΓΗ: Malagari K, et al., 2016, *Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Tightly Calibrated Small Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma*

displayed a marginal significant difference between the 40 and 100  $\mu\text{m}$  groups ( $p = 0.0875$ ; **B**). The 75  $\mu\text{m}$  group AUC values were significantly lower than in the 100  $\mu\text{m}$  group ( $p = 0.002$ ) and reached statistical significance compared to the 40  $\mu\text{m}$  group ( $n = 0.057$ )

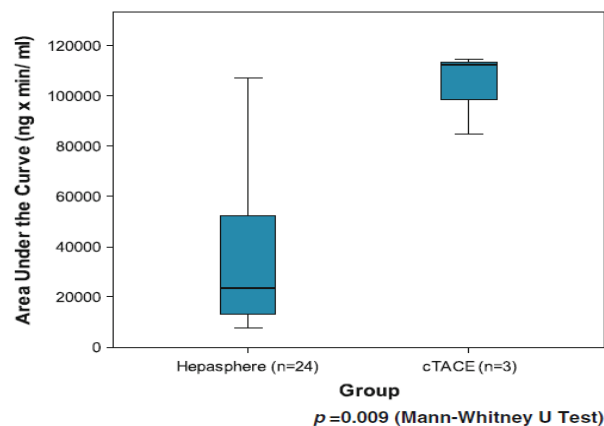
συγκέντρωσης δοξορουβικίνης. Στην εικόνα 1 φαίνεται η μέση συγκέντρωση δοξορουβικίνης.



**Fig. 6** Plasma levels of doxorubicin measured immediately after embolization and at follow-up hours and days after the procedure. The blue line shows the levels after embolization with HepaSphere 30–60  $\mu\text{m}$  loaded with doxorubicin at 50 mg/vial, and the green line shows the levels of doxorubicin at the same time spots after c-TACE with the same amount of doxorubicin. The graph indicates that there is no doxorubicin loss in plasma when embolizing with HepaSphere 30–60  $\mu\text{m}$ , thus leading to less systemic toxicity



**Fig. 7** Cmax for HepaSphere and c-TACE showing the increased values of doxorubicin concentrations with c-TACE to a statistically significant level ( $p = 0.002$ ). Cmax HepaSphere:  $83.9 \pm 32.1$  ng/ml (mean  $\pm$  SD). Cmax c-TACE:  $761.3 \pm 58.8$  ng/ml (mean  $\pm$  SD). Shapiro–Wilk test: HepaSphere = 0.451; c-TACE = 0.680)  $\geq p = 0.002$  (Student  $t$  test)



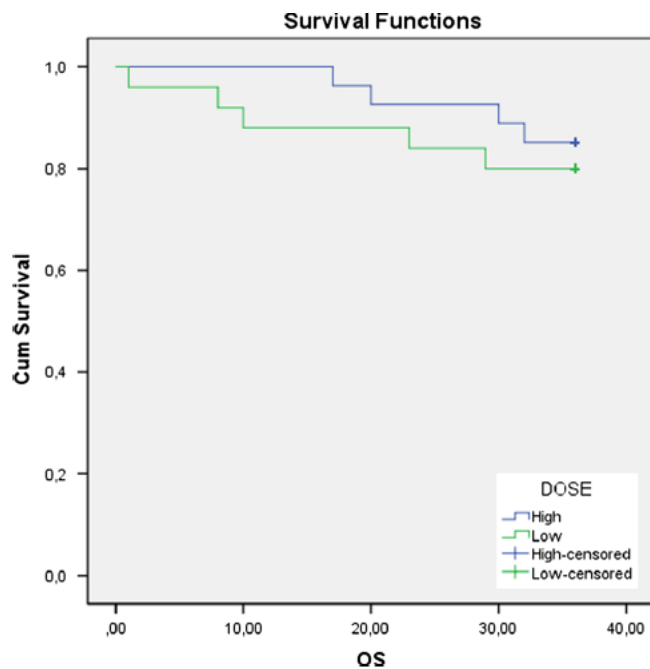
**Fig. 8** The AUC is displayed for HepaSphere 30–60  $\mu\text{m}$  and c-TACE indicating the better pharmacokinetic profile of the former ( $p = 0.009$  with Mann–Whitney U-test). The AUC was calculated using the linear trapezoidal method from baseline to 7 days. HepaSphere group (mean  $\pm$  SD)  $35,195 \pm 27,873$  (ng  $\times$  min)/ml or  $35.2 \pm 27.9$  ( $\mu\text{g} \times \text{min}$ )/ml. c-TACE group (mean  $\pm$  SD)  $103,960 \pm 16,652$  or  $103.9 \pm 16.7$  ( $\mu\text{g} \times \text{min}$ )/ml

**[Πίνακας 26]** Παράδειγμα στατιστικής ανάλυσης 2 χημειοθεραπευτικών, HepaShere 30–60 $\mu\text{m}$  TACE & c-TACE. Η πράσινη γραμμή δείχνει τις ψηλές δόσεις δοξορουβικίνης στο αίμα μετά από c-TACE και η μπλε γραμμή με τα εκλύοντα τη δοξορουβικίνη σφαιρίδια.

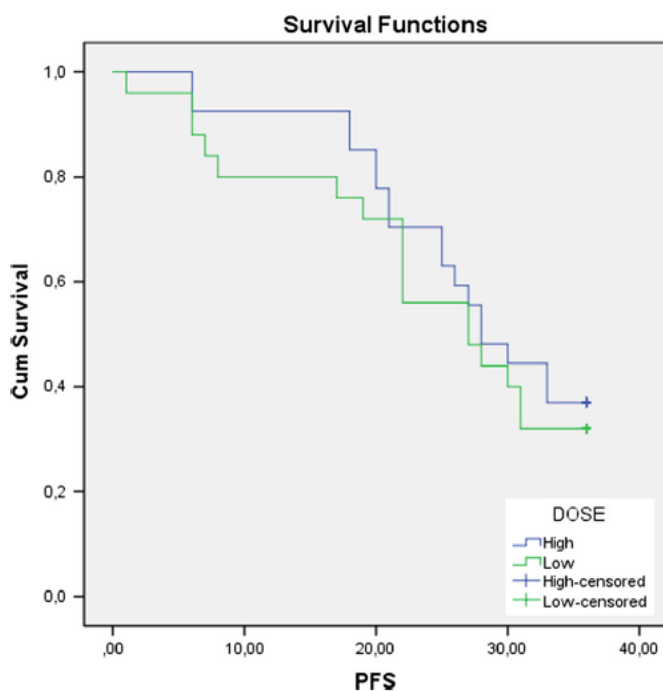
ΠΗΓΗ: Malagari K, et al., 2014, *Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60 $\mu\text{m}$ . Safety and Efficacy Study*

### Ανάλυση ανταπόκρισης του όγκου

Στις κλινικές μελέτες χημειοβολισμού, τα αποτελέσματα βασίζονται κυρίως στην τοπική ανταπόκριση του όγκου σύμφωνα με τα mRECIST κριτήρια. (Ενότητα Γ.5.2). CR, PR, SD, PD εκτιμούνται βάσει των αποτελεσμάτων CT/MRI. Η επιλογή στατιστικής μεθόδου όπως και η επιλογή των καταληκτικών σημείων κρίνουν σε μεγάλο βαθμό τα αποτελέσματα της μελέτης. Η OS και η PFS αναλύονται συνήθως με την καμπύλη Kaplan Meier εφόσον έχει προσδιοριστεί από ποιο σημείο της κλινικής μελέτης θα αξιολογηθεί (από την baseline ή από την τελευταία μέτρηση που έχει ο ασθενής ανεξάρτητα αν ολοκλήρωσε ή όχι την μελέτη). Η επιλογή της Kaplan-Meier εκτίμησης είναι μία από τις καλύτερες επιλογές που χρησιμοποιείται για να μετρηθεί το κλάσμα της επιβίωσης ασθενών για ορισμένο χρονικό διάστημα μετά από θεραπεία. (Goel M, et al, 2010). Η ORR συνήθως μετριέται στο άθροισμα των επιβεβαιωμένων CR or PR κάθε ασθενούς διηρημένου με τον ολικό αριθμό των ασθενών [ORR=(#CR+#PR)/total #patients].



**Fig. 4** Kaplan Meier curves showing overall survival (OS) for the high and low loading levels. No differences were revealed for the two loading levels (Log Rank : 0.556). Log Rank (Mantel-Cox: 0.556), High loading group (150 mg of doxorubicin); Low loading group (100 mg of doxorubicin)



**Fig. 5** Kaplan Meier curves showing the differences in progression-free survival (PFS) for high versus low loading level. The effect of loading level on PFS was not statistically significant ( $p = 0.586$ ). Log Rank (Mantel-Cox) = 0.586, High loading group (150 mg of doxorubicin); Low loading group (100 mg of doxorubicin)

[Πίνακας 27] Παράδειγμα ανάλυσης OS & PFS (Kaplan Meier curves)

ΠΗΓΗ: Malagari K, et al., 2016, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Tightly Calibrated Small Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma

**Table 2. Nodule Responses after First, Second, and Third Transarterial Chemoembolization Cycles According to Lesion Size Classes**

	Pretreatment Size			P
	≤ 2 cm	2.1–5 cm	> 5 cm	
First transarterial chemoembolization, n = 635	388 (61%)	211 (33%)	36 (6%)	< .001*
CR, n = 408 (64%)	265 (68%)	134 (64%)	9 (25%)	
PR, n = 227 (36%)	123 (32%)	77 (36%)	27 (75%)	
LRR, n = 94 (23%)	52 (20%)	36 (27%)	6 (67%)	< .05†
TTnP, median 7 mo (range, 3–35 mo)	7 (3–24)	9 (3–35)	4 (3–18)	< .05*
Second transarterial chemoembolization for LR, n = 43	22 (51%)	17 (40%)	4 (9%)	> .05*
CR, n = 27 (63%)	14 (64%)	11(65%)	2 (50%)	
PR, n = 16 (37%)	8 (36%)	6 (35%)	2 (50%)	
Second transarterial chemoembolization for PR, n = 112	53 (47%)	47 (42%)	12 (11%)	.06*
CR, n = 58 (52%)	29 (55%)	26 (55%)	3 (25%)	
PR, n = 54 (48%)	24 (45%)	21 (45%)	9 (75%)	
Third transarterial chemoembolization for PR, n = 19	8 (42%)	7 (37%)	4 (21%)	< .05*
CR, n = 6 (32%)	4 (50%)	2 (29%)	0	
PR, n = 13 (68%)	4 (50%)	5 (71%)	4 (100%)	

CR = complete response, LR = local recurrence, LRR = local recurrence rate, PR = partial response, TTnP = time-to-nodule progression.

\* Statistical differences between nodules > 5 cm and the other two groups (small and intermediate nodules).

† Statistical differences between small and large nodules.

**[Πίνακας 28]** Παράδειγμα Planned Interim Analysis μετά από κάθε κύκλο ΧΜΕ με ανάλυση Surrogate or Exploratory endpoints (LRR & TTnP) - ανταπόκριση της αποτελεσματικότητας των οζιδίων (per-nodule efficacy) .

ΠΗΓΗ: Golfieri R, et al., 2013, *Hepatocellular Carcinoma Responding to Superselective Transarterial Chemoembolization: An Issue of Nodule Dimension?*.

## Δ.10. References

Αναφέρονται βιβλιογραφικές ή δημοσιεύματα αναφορικά με την κλινική μελέτη. Μπορεί να αφορούν άλλες σχετικές κλινικές δοκιμές με το/τα υπό δοκιμή σκευάσματα ή/και τεχνικές, αναφορές σχετικές με την πάθηση και οτιδήποτε άλλο θεωρείται σχετικό.

## Δ.11. PROTOCOL AMENDMENT HISTORY

Σε περίπτωση τροποποιήσεων, δημιουργείται χωριστή ενότητα, όπου περιγράφεται το ιστορικό των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου καθώς και το rationale που οδήγησε στην/στις τροποποιήσεις.

Version	Date	Description of Change	Brief Rationale

**[Πίνακας 29]** Παράδειγμα πίνακα με το ιστορικό τροποποιήσεων πρωτοκόλλου

ΠΗΓΗ: NIH, 2017, Protocol Templates for Clinical Trials, IND/IDE Protocol Word Template



## **ΕΝΟΤΗΤΑ Ε**

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Οι περιοχικές επεμβατικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές σε ογκολογικούς ασθενείς με υποκείμενη νόσο κίρρωση και βοηθούν στην επιβίωση τους. Όμως τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες είναι αμφισβητούμενα λόγω του γεγονότος ότι πρόκειται για δύο νοσήματα : α) την κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια που επηρεάζει όλους τους βιοχημικούς δείκτες και την πηκτικότητα και τελικά και την επιβίωση και β) την βιολογική συμπεριφορά του όγκου και την έκτασή του. Αυτά δίνουν μία εικόνα της πολυπλοκότητας της νόσου, της δυσκολίας πρόγνωσης της νόσου, της μέτρησης της ανταπόκρισης του όγκου και της ικανότητας πρωτίστως του Ερευνητή αλλά και όλης της ερευνητικής ομάδας. Για τους παραπάνω ιδιαίτερους λόγους, ο σχεδιασμός πρωτοκόλλων καθώς και η πιστή τήρηση τους για τις συγκεκριμένες θεραπείες απαιτεί ερευνητική εμπειρία, αντικειμενικότητα και ηθική ακεραιότητα από όλους τους εμπλεκόμενους στο πεδίο που ο καθένας έχει αναλάβει.

### **ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών δεν είναι δόγμα. Όπως η γνώση συσσωρεύεται για κάποιο συγκεκριμένο ερώτημα προς διερεύνηση, έτσι εξελίσσεται και ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών. (Bruij J, et al., 2019)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1) American Cancer Society, 2020, *Types and Phases of Clinical Trials*, <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html>
- 2) Baere De T., et al., 2020, *Safety, tolerability, and efficacy of transarterial chemoembolization using anthracyclines-loaded drug-eluting microspheres for treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Pooled analyses*, *Annals of Oncology*, VOLUME 31, SUPPLEMENT 3, S220, JULY 01, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.023>
- 3) Bell D, Di Muzio B, et al., *ECOG performance status*, <https://radiopaedia.org/articles/ecog-performance-status>
- 4) Bernstein M., *Ethical guideposts to clinical trials in oncology*, *Curr Oncol*. 2006 Apr; 13(2): 55–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891175/>
- 5) Βιδάλης Τ.Κ., *Ιατρική Δεοντολογία και Βιοηθική, εξ αποστάσεως εκπαίδευση, Προγράμματα Συμπληρωματικής Εκπαίδευσης, ΕΚΠΑ*
- 6) Bollerman C, 2020, *Pitfalls and Promises in Early Phase Oncology Trials*, <https://www.technologynetworks.com/cancer-research/articles/pitfalls-and-promises-in-early-phase-oncology-trials-333015>
- 7) Bracken-Roche D, et al., *The concept of ‘vulnerability’ in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines*, *Health Res Policy Syst*. 2017; 15: 8, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297186/>
- 8) Brown D, et al., *Society of Interventional Radiology Position Statement on Chemoembolization of Hepatic Malignancies*, *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:217-223, [https://www.sirweb.org/practice-resources/clinical-practice/guidelines-and-statements/interventional-oncology/position-statement/PS\\_Embo\\_Hepatic/](https://www.sirweb.org/practice-resources/clinical-practice/guidelines-and-statements/interventional-oncology/position-statement/PS_Embo_Hepatic/)
- 9) Bruix J, et al., 2019, *Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma*, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 16, pages 617–630 (2019) <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0179-x>
- 10) Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe-CIRSE, 2018, *Standards of Quality Assurance in Interventional Oncology*, 1<sup>st</sup> edition, ISBN: 978-3-9502501-5-2, [http://apscvir.com/wp-content/uploads/2019/10/IASIOS\\_quality\\_standards\\_in\\_IO\\_2019.pdf](http://apscvir.com/wp-content/uploads/2019/10/IASIOS_quality_standards_in_IO_2019.pdf)
- 11) Cancer Council Australia, 2020, *Liver cancer*, National Cancer Control Policy, [https://wiki.cancer.org.au/policy/Liver\\_cancer](https://wiki.cancer.org.au/policy/Liver_cancer)
- 12) Cancer Council Australia, 2020, *Principles of screening*, National Cancer Control Policy, [https://wiki.cancer.org.au/policy/Principles\\_of\\_screening](https://wiki.cancer.org.au/policy/Principles_of_screening)
- 13) Cipriani A, Barbui C, 2010, *What is a clinical trial protocol?*, *Epidemiol Psichiatr Soc*. Apr-Jun 2010;19(2):116-7, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815294/>
- 14) Commission on Chronic Illness, 1957, *Chronic illness in the United States: Volume I. Prevention of chronic illness*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, p. 45

- 15) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016, *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, ISBN 978-929036088-9, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
- 16) Δραγώνα-Μονάχου, Μ. (2015). *Ηθική και βιοηθική. Επιστήμη και Κοινωνία: Επιθεώρηση Πολιτικής και Ηθικής Θεωρίας*, 8, 1-26. <https://doi.org/10.12681/sas.715>
- 17) European Association for the Study of the Liver, 2018, *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*, *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236, [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/fulltext)
- 18) EMeA-European Medicines Agency, 1995, *NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING*, CPMP/ICH/377/95, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-15.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf)
- 19) ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ, *Κώδικας ιατρικής δεοντολογίας*, Ν3418 (ΦΕΚ 287 Α 28\_11\_2005)
- 20) ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ, *Καθορισμός εξειδίκευσης στην Επεμβατική Ακτινολογία*, (ΦΕΚ 1020 Β\_03\_04\_2012)
- 21) Ελληνική Εταιρεία Επεμβατικής Ακτινολογίας (ΕΕΕΑ), <https://epemvatiki.gr/>
- 22) EU Regulation 2016/679, *The General Data Protection Regulation (GDPR)*
- 23) Emanuel E, et al., 2006, *Research ethics: How to Treat People who Participate in Research. An introduction to seven principles for ethical research*, NIH, Clinical Center Department of Bioethics, 301.496.2429, [https://www.bioethics.nih.gov/education/pdf/FNIH\\_BioethicsBrochure\\_WEB.PDF](https://www.bioethics.nih.gov/education/pdf/FNIH_BioethicsBrochure_WEB.PDF)
- 24) Fathalla M., 2004, *A Practical Guide for Health Researchers*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 92-9021-363-9
- 25) FDA, 2009, *Guidance for industry: investigator responsibilities — protecting the rights, safety, and welfare of study subjects*, U.S. Department of Health and Human Services, <https://www.fda.gov/media/77765/download>
- 26) FDA, 2014, *INFORMATION SHEET, Informed Consent, Draft Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors Informed Consent*, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/informed-consent>
- 27) FDA, 1998, *Screening Tests Prior to Study Enrollment, Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators*, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/screening-tests-prior-study-enrollment>
- 28) FDA, 2018, *PUBLIC WORKSHOP: EVALUATING INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA IN CLINICAL TRIALS*, <https://www.fda.gov/media/134754/>
- 29) FDA, 2019, *Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials, Guidance for Industry*, <https://www.fda.gov/media/113499/download>

- 30)FDA, 2020, *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age Considerations for Inclusion of Pediatric Patients, Guidance for Industry and IRBs*, <https://www.fda.gov/media/121318/download>
- 31)FDA, 2020, *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections, Guidance for Industry*, <https://www.fda.gov/media/121319/download>
- 32)FDA, 2020, *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies, Guidance for Industry*, <https://www.fda.gov/media/123745/download>
- 33)FDA, 2020, *Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases, Guidance for Industry*, <https://www.fda.gov/media/121317/download>
- 34)Ferrante N, et al., 2020, *Update on the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma*, *Gastroenterology & Hepatology* Volume 16, Issue 10 October 2020, <https://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2020/10/gh1020Ferrante-1.pdf>
- 35)Foerster F., Galle P., 2019, *Comparison of the current international guidelines on the management of HCC*, *JHEP Reports* 2019vol. 1|114–119, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.005>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555919300527>
- 36)Former A., Reig M., Bruix J., 2018, *Hepatocellular carcinoma*, *The Lancet* 391(10127) DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2, [https://www.researchgate.net/publication/322267682\\_Hepatocellular\\_carcinoma](https://www.researchgate.net/publication/322267682_Hepatocellular_carcinoma)
- 37)Fournier L., et al., 2014, *Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson, Diagnostic and Interventional Imaging* (2014) 95; 689-703, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>
- 38)Global Health Training Centre, 2018, *Essential Elements of Ethics*, <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/>
- 39)Goel M, et al, 2010, *Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate*, *Int J Ayurveda Res.* 2010 Oct-Dec; 1(4): 274–278. doi: 10.4103/0974-7788.76794, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059453/>
- 40)Golfieri R, et al., 2013, *Hepatocellular Carcinoma Responding to Superselective Transarterial Chemoembolization: An Issue of Nodule Dimension?*, *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:509–517, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.013>
- 41)Hamilton E, Peppercorn J, 2011, *Ethical issues in adult oncology randomized clinical trials*, *Clin. Invest.* (2011) 1(5), 629–636, <https://www.openaccessjournals.com/articles/ethical-issues-in-adult-oncology-randomized-clinical-trials.pdf>
- 42)Han G, et al., 2020, *Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach*, *Hepatology*, Vol. 72, No. 1, 2020, <https://europepmc.org/article/med/31698504>

- 43)Haslam A, et al., *Patient Experience Captured by Quality-of-Life Measurement in Oncology Clinical Trials*, JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200363, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2761989>
- 44)Heimbach J., 2017, *Overview of the Updated AASLD Guidelines for the Management of HCC*, Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017 Dec; 13(12): 751–753, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763563/>
- 45)Hsu C, et al, 2012, *Perspectives on the Design of Clinical Trials Combining Transarterial Chemoembolization and Molecular Targeted Therapy*, Liver Cancer. 2012 Nov; 1(3-4): 168–176., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760466/>
- 46)ICH E6(R2)-GCP, 2016, *Integrated Addendum to E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice*
- 47)Ivanova E, et al, 2017, *Ethical Aspects of Vulnerable Group of Patients in Clinical Trials*, DOI: 10.5772/intechopen.70318, <https://www.intechopen.com/books/clinical-trials-in-vulnerable-populations/ethical-aspects-of-vulnerable-group-of-patients-in-clinical-trials>
- 48)Kadalayil L, et al, 2013, *A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer*, July 2013, Annals of Oncology 24(10), DOI: 10.1093/annonc/mdt247, <https://www.researchgate.net/publication/249648925>
- 49)Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e7137f5b-e655-11e3-8cd4-01aa75ed71a1/language-el>
- 50)Kim B K, et al, 2016, *Risk prediction for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: development of a prediction model*, Liver Int. 2016; 36: 92–99. DOI: 10.1111/liv.12865, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.12865>
- 51)Kim, E., et al., 2017, *Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement*, J Clin Oncol 35., DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7916>, <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/1117/4-JournalClinicalOncology.pdf>
- 52)Kudo M, 2018, *Proposal of Primary Endpoints for TACE Combination Trials with Systemic Therapy: Lessons Learned from 5 Negative Trials and the Positive TACTICS Trial*, Liver Cancer 2018;7:225–234, <https://www.karger.com/Article/Pdf/492535>
- 53)Lammer J, Malagari K, et al, 2010, *Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study*, Cardiovasc Intervent Radiol (2010) 33:41–52, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-009-9711-7>
- 54)Lencioni R, et al, 2012, *Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations*, Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Oct; 35: 980–985, doi: [10.1007/s00270-011-0287-7](https://doi.org/10.1007/s00270-011-0287-7)
- 55)Lencioni R, Llovet J, 2010, *Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma*, Semin Liver Dis 2010;30:52–60, [https://imaging.cancer.gov/clinical\\_trials/docs/mRECIST%20for%20HCC%202010.pdf](https://imaging.cancer.gov/clinical_trials/docs/mRECIST%20for%20HCC%202010.pdf)

- 56) Lencioni R, et al, 2010, *Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects*, European Society for Organ Transplantation 23 (2010) 698–703, <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01109.x>
- 57) Llovet J, Lencioni R, 2020, *mRECIST for HCC: Performance and novel refinements*, Journal of Hepatology 2020 vol. 72 j 288–306, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>
- 58) Liu, J., et al, 2020, *Strategies to Improve Participation of Older Adults in Cancer Research*, J. Clin. Med. 2020, 9, 1571, <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1571>
- 59) Malagari K, et al., 2016, *Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Tightly Calibrated Small Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma*, Cardiovasc Intervent Radiol (2016) 39:1379–1391, DOI 10.1007/s00270-016-1382-6, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-016-1382-6?shared-article-renderer>
- 60) Malagari K, et al., 2014, *Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60µm. Safety and Efficacy Study*, Cardiovasc Intervent Radiol (2014) 37:165–175, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895279/>
- 61) Malagari K, et al., 2012, *Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis*, Cardiovasc Intervent Radiol (2012) 35:1119–1128, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-012-0394-0>
- 62) Malagari K, et al., 2011, *Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead TM: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients*, Cardiovasc Intervent Radiol (2011) 34:774–785, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-010-0044-3>
- 63) Malagari K, et al., 2010, *Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma*, Cardiovasc Intervent Radiol (2010) 33:541–551, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-009-9750-0>
- 64) Malagari K, et al., 2008\_2, *Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead*, Abdom Imaging (2008) 33:512–519, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-007-9334-x>
- 65) Malagari K, et al., 2008\_1, *Transarterial Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients*, Cardiovasc Intervent Radiol (2008) 31:269–280, DOI 10.1007/s00270-007-9226-z, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999110/>
- 66) Mermet-Bouvier P, Whalen M, *Vulnerability and Clinical Research: Mapping the Challenges for Stakeholders*, Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2020) 54:1037–1046, <https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-020-00121-7>
- 67) NCI, *Dictionaries*, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-event>
- 68) NHS, 2018, *NHS screening*, <https://www.nhs.uk/conditions/nhs-screening/>
- 69) NIH Web-based training course, 2018, *Protecting Human Research Participants*, <https://grants.nih.gov/policy/humansubjects/training-and-resources.htm>



- 70)NIH, 2017, *Protocol Templates for Clinical Trials, IND/IDE Protocol Word Template*, <https://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/protocol-template.htm>
- 71)NIH, 2020, *National Cancer Institute, Liver (Hepatocellular) Cancer Screening (PDQ®)–Health Professional Version*, <https://www.cancer.gov/types/liver/hp/liver-screening-pdq>
- 72)Palmer D, Malagari K, Kulik L, 2020, *Role of locoregional therapies in the wake of systemic therapy*, *Journal of Hepatology* 2020 vol. 72; 277–287, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.023>
- 73)Peisen F, et al., 2020, *Predictive performance of the mHAP-II score in a real-life western cohort with hepatocellular carcinoma following trans-arterial chemoembolisation with drug-eluting beads (DEB-TACE)*, *Eur Radiol* (2020) 30: 3782–3792, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-020-06734-8>
- 74)Piscaglia F, Ogasawara S, 2018, *Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment*, *Liver Cancer* 2018;7:104–119, DOI: 10.1159/000485471, [www.karger.com/lic](http://www.karger.com/lic)
- 75)Plutynski A., 2012, *Ethical Issues in Cancer Screening and Prevention*, *Journal of Medicine and Philosophy* 37(3):310-23, [https://www.researchgate.net/publication/224918977\\_Ethical\\_Issues\\_in\\_Cancer\\_Screening\\_and\\_Prevention](https://www.researchgate.net/publication/224918977_Ethical_Issues_in_Cancer_Screening_and_Prevention)
- 76)Poon R, et al, 2007, *A Phase I/II Trial of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Using a Novel Intra-Arterial Drug-Eluting Bead*, *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2007;5:1100–1108, doi:10.1016/j.cgh.2007.04.021
- 77)Sacks D, et al., *Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines*, *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:S199 –S202, [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(07\)61221-4/abstract](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(07)61221-4/abstract)
- 78)Salem R, et al., *Research Reporting Standards for Radioembolization of Hepatic Malignancies*, *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:265–278, [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(10\)01066-3/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(10)01066-3/fulltext)
- 79)Salzberg M, *First-in-Human Phase 1 Studies in Oncology: The New Challenge for Investigative Sites*, *Rambam Maimonides Med J*. 2012 Apr; 3(2): e0007, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908831/>
- 80)Sargent D, and Taylor J, *Current Issues in Oncology Drug Development, with a Focus on Phase II Trials*, *J Biopharm Stat*. 2009; 19(3): 556–562, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112076/>
- 81)Schwartz L, et al., *RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee*, *Eur J Cancer*. 2016 Jul; 62: 132–137, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737828/>
- 82)Sieghart W, et al, 2015, *Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection*, *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 1187–1195
- 83)Shivayogi P, *Vulnerable population and methods for their safeguard*, *Perspect Clin Res*. 2013 Jan-Mar; 4(1): 53–57, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601707/>
- 84)Society of Interventional Radiology (SIR), <https://www.sirweb.org/>

- 85)Scotte' F, et al., *Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide*, *Annals of Oncology* 29: 1718–1726, 2018, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34142-0/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34142-0/abstract)
- 86)Tack L, et al., *Underrepresentation of vulnerable older patients with cancer in phase II and III oncology registration trials: A case-control study*, *Journal of Geriatric Oncology* 11 (2020) 320–326, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406819301717>
- 87)Tam A, et al., *Standards 2.0: Methodology Update*, *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29:1347–1349, [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(18\)31216-8/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(18)31216-8/fulltext)
- 88)Tornberg S, 1999, *Screening for Early Detection of Cancer, Ethical Aspects*, *Acta Oncologica* Vol. 38, No. 1, pp. 77–81, 1999, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/028418699431834>
- 89)Trevisani F, Golfieri R, 2016, *Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Where are we now?* *HEPATOLOGY*, VOL. 64, NO. 1, 2016, <https://doi.org/10.1002/hep.28554>
- 90)Tsoiris A, Marlar C, 2020, *Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease*, StatPearls Publishing LLC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
- 91)Τσουνής Α, Σαράφης Π., *Ηθική και δεοντολογία στην κλινική πράξη: το ιατρικό απόρρητο και η προστασία των προσωπικών δεδομένων στη σύγχρονη πραγματικότητα*, *Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας* (2012) Τόμος 4, Τεύχος 2, 63-70 <https://ktisis.cut.ac.cy/bitstream/10488/4558/2/Sarafis.pdf>
- 92)Ustun C, Ceber E, 2003, *Ethical Issues for Cancer Screening*, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 4, 373-376, [http://journal.waocp.org/article\\_24218\\_43f88e5b491c40b882308a9f43bbd7e4.pdf](http://journal.waocp.org/article_24218_43f88e5b491c40b882308a9f43bbd7e4.pdf)
- 93)Walton M, et al, 2019, *Selective internal radiation therapies (SIRT) for treating hepatocellular carcinoma*, CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination / Centre for Health Economics), University of York, 6th September 2019
- 94)WHO, 1998, *WHQOL User Manual*, WHO/MNH/MHP/98.4.Rev.2012.03, <https://www.who.int/toolkits/whoqol>
- 95)WHO, 2011, *Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 978 92 4 150294 8 <https://www.who.int/ethics/research/en/>
- 96)WHO, *Templates for informed consent forms*, Research Ethics Review Committee (ERC), <https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/guidelines-on-submitting-research-proposals-for-ethics-review/templates-for-informed-consent-forms>
- 97)WHO, *Recommended format for a 'research protocol'*, Research Ethics Review Committee (ERC), <https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/recommended-format-for-a-research-protocol>
- 98)WHO, *Definitions*, [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf)

99)Willatt J, et al., *Interventional therapies for hepatocellular carcinoma*, Cancer Imaging. 2012; 12(1): 79–88, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335329/>

100)Wilson J, Jungner M, 1968, *Principles and Practice of Screening for Disease*, WHO, Public Health Papers, No 34



**Informed Consent Form Template for  
Clinical Studies**

(This template is for either clinical trials or clinical research)  
(language used throughout form should be at the level of a local student of class 6th/8th)

Notes to Researchers:

1. Please note that this is a template developed by the WHO ERC to assist the Principal Investigator in the design of their informed consent forms (ICF). It is important that Principal Investigators adapt their own ICFs to the outline and requirements of their particular study. **The logo of the Institution must be used on the ICF and not the WHO logo.**
2. The informed consent form consists of two parts: the information sheet and the consent certificate.
3. Do not be concerned by the length of this template. It is long only because it contains guidance and explanations which are for you and which you will not include in the informed consent forms that you develop and provide to participants in your research.
4. This template includes examples of key questions that may be asked at the end of each section, that could ensure the understanding of the information being provided, especially if the research study is complex. These are just examples, and suggestions, and the investigators will have to modify the questions depending upon their study.
5. In this template:
  - square brackets indicate where specific information is to be inserted
  - bold lettering indicates sections or wording which should be included
  - standard lettering is used for explanations to researchers only and must not be included in your consent forms. The explanation is provided in black, and examples are provided in red in italics. Suggested questions to elucidate understanding are given in black in italics.

**TEMPLATE ON FOLLOWING PAGE**

## [YOUR INSTITUTIONAL LETTERHEAD]

Please do not submit consent forms on the WHO letter head

[Informed Consent form for \_\_\_\_\_]

Name the group of individuals for whom this informed consent form is written. Because research for a single project is often carried out with a number of different groups of individuals - for example healthcare workers, patients, and parents of patients - it is important that you identify which group this particular consent is for.

*(Example: This Informed Consent Form is for men and women who attend clinic Z, and who we are inviting to participate in research on X. The title of our research project is ".....")*

You may provide the following information either as a running paragraph or under headings as shown below.

**[Name of Principal Investigator]**

**[Name of Organization]**

**[Name of Sponsor]**

**[Name of Proposal and version]**

This Informed Consent Form has two parts:

- Information Sheet (to share information about the research with you)
- Certificate of Consent (for signatures if you agree to take part)

**You will be given a copy of the full Informed Consent Form**

### **PART I: Information Sheet**

#### **Introduction**

Briefly state who you are and explain that you are inviting them to participate in the research you are doing. Inform them that they may talk to anyone they feel comfortable talking with about the research and that they can take time to reflect on whether they want to participate or not. Assure the participant that if they do not understand some of the words or concepts, that you will take time to explain them as you go along and that they can ask questions now or later.

*(Example: I am X, working for the Y Research Institute. We are doing research on Z disease, which is very common in this country. I am going to give you information and invite you to be part of this research. You do not have to decide today whether or not you will participate in the research. Before you decide, you can talk to anyone you feel comfortable with about the research.*

*There may be some words that you do not understand. Please ask me to stop as we go through the information and I will take time to explain. If you have questions later, you can ask them of me, the study doctor or the staff.)*

#### **Purpose of the research**

Explain in lay terms why you are doing the research. The language used should clarify rather than confuse. Use local and simplified terms for a disease, e.g. local name of disease instead of malaria, mosquito instead of anopheles, "mosquitoes help in spreading the disease" rather than "mosquitoes are the vectors". Avoid using terms like pathogenesis, indicators, determinants, equitable etc. There are guides on the internet to help you find substitutes for words which are overly scientific or are professional jargon.

*(Example: Malaria is one of the most common and dangerous diseases in this region. The drugs that are currently used to help people with malaria are not as good as we would like them to be. In fact, only 40 out of every 100 people given the malaria drug XYZ are completely cured. There is a new drug which may work better. The reason we are doing this research is to find out if the new drug ABX is better than drug XYZ which is currently being used.)*

#### **Type of Research Intervention**

Briefly state the type of intervention that will be undertaken. This will be expanded upon in the procedures section but it may be helpful and less confusing to the participant if they know from the very beginning whether, for example, the research involves a vaccine, an interview, a biopsy or a series of finger pricks.

*(Example: This research will involve a single injection in your arm as well as four follow-up visits to the clinic.)*

#### **Participant selection**

State why this participant has been chosen for this research. People often wonder why they have been chosen to participate and may be fearful, confused or concerned.

*(Example: We are inviting all adults with malaria who attend clinic Z to participate in the research on the new malaria drug.)*

**Example of question to elucidate understanding:** Do you know why we are asking you to take part in this study? Do

you know what the study is about?

### **Voluntary Participation**

Indicate clearly that they can choose to participate or not. State, what the alternative - in terms of the treatment offered by the clinic - will be, if they decide not to participate. State, only if it is applicable, that they will still receive all the services they usually do whether they choose to participate or not. This can be repeated and expanded upon later in the form as well, but it is important to state clearly at the beginning of the form that participation is voluntary so that the other information can be heard in this context.

*(Example: Your participation in this research is entirely voluntary. It is your choice whether to participate or not. Whether you choose to participate or not, all the services you receive at this clinic will continue and nothing will change. If you choose not to participate in this research project, you will be offered the treatment that is routinely offered in this clinic/hospital for disease Z, and we will tell you more about it later. You may change your mind later and stop participating even if you agreed earlier.)*

**Examples of question to elucidate understanding:** *If you decide not to take part in this research study, do you know what your options are? Do you know that you do not have to take part in this research study, if you do not wish to? Do you have any questions?*

**Include the following section only if the protocol is for a clinical trial:**

### **Information on the Trial Drug [Name of Drug]**

- 1) give the phase of the trial and explain what that means. Explain to the participant why you are comparing or testing the drugs.
- 2) provide as much information as is appropriate and understandable about the drug such as its manufacturer or location of manufacture and the reason for its development.
- 3) explain the known experience with this drug
- 4) explain comprehensively all the known side-effects/toxicity of this drug, as well as the adverse effects of all the other medicines that are being used in the trial

*(Example: The drug we are testing in this research is called ABX. It has been tested before with people who do not have malaria but who live in areas where malaria is common. We now want to test the drug on people who have malaria. This second research is called a "phase 2" trial.*

*The drug ABX is made by Company C. You should know that it has a few side effects. One of the side effects, or problems, is that you may feel tired for the first day after being given the drug. Also, 20% of the people who tried the drug in previous research experienced temporary swelling where the injection entered the skin. We know of no other problem or risks.*

*Some participants in the research will not be given the drug which we are testing. Instead, they will be given the drug XYZ, the drug which is most commonly used in this region to treat malaria. There is no risk associated with that drug and no known problems. It does not, however, cure malaria as often as we would like.)*

### **Procedures and Protocol**

Describe or explain the exact procedures that will be followed on a step-by-step basis, the tests that will be done, and any drugs that will be given. Explain from the outset what some of the more unfamiliar procedures involve (placebo, randomization, biopsy, etc.) Indicate which procedure is routine and which is experimental or research. Participants should know what to expect and what is expected of them. Use active, rather than conditional, language. Write "we will ask you to..." instead of "we would like to ask you to...".

In this template, this section has been divided into two: firstly, an explanation of unfamiliar procedures and, secondly, a description of process.

#### **A. Unfamiliar Procedures**

This section should be included if there may be procedures which are not familiar to the participant.

**If the protocol is for a clinical trial:**

- 1) involving randomization or blinding, the participants should be told what that means and what chance they have of getting which drug (i.e. one in four chances of getting the test drug).

*(Example: Because we do not know if the new malaria drug is better than the currently available drug for treating malaria, we need to compare the two. To do this, we will put people taking part in this research into two groups. The groups are selected by chance, as if by tossing a coin.*

*Participants in one group will be given the test drug while participants in the other group will be given the drug that is currently being used for malaria. It is important that neither you nor we know which of the two drugs you are given. This information will be in our files, but we will not look at these files until after the research is finished. This is the best way we have for testing without being influenced by what we think or hope might happen. We will then compare which*



of the two has the best results.

The healthcare workers will be looking after you and the other participants very carefully during the study. If we are concerned about what the drug is doing, we will find out which drug you are getting and make changes. If there is anything you are concerned about or that is bothering you about the research please talk to me or one of the other researchers)

2) involving an inactive drug or placebo, it is important to ensure that the participants understand what is meant by a placebo or inactive drug.

*(Example: A placebo or inactive medicine looks like real medicine but it is not. It is a dummy or pretend medicine. It has no effect on a person because it has no real medicine in it. Sometimes when we want to know whether a new medicine is good, we give some people the new medicine and some people the pretend or dummy medicine. For the research to be good, it is important that you do not know whether you have been given the real medicine or the pretend or dummy medicine. This is one of the best ways we have for knowing what the medicine we are testing really does.)*

3) which may necessitate a rescue medicine, then provide information about the rescue medicine or treatment such as what it is and the criterion for its use. For example, in pain trials, if the test drug does not control pain, then intravenous morphine may be used as a rescue medicine.

*(Example: If we find that the medicine that is being used does not have the desired effect, or not to the extent that we wish it to have, we will use what is called a “rescue medicine.” The medicine that we will use is called QRS and it has been proven to control pain. If you find that the drug we are testing does not stop your pain and it is very uncomfortable for you, we can use the rescue medicine to make you more comfortable.)*

#### If the protocol is for clinical research:

Firstly, explain that there are standards/guidelines that will be followed for the treatment of their condition. Secondly, if as part of the research a biopsy will be taken, then explain whether it will be under local anesthesia, sedation or general anesthesia, and what sort of symptoms and side effects the participant should expect under each category.

*(Example: You will receive the treatment of your condition according to national guidelines. This means that you will be (explain the treatment). To confirm the cause of your swelling, a small sample of your skin will be taken. The guidelines say that the sample must be taken using a local anesthesia which means that we will give you an injection close to the area where we will take the sample from. This will make the area numb so that you will not feel any pain when we take the sample.)*

#### For any clinical study (if relevant):

If blood samples are to be taken explain how many times and how much in a language that the person understands. It may, for example, be inappropriate to tell a tribal villager that blood equal to a wine-glass full will be taken but it may be very appropriate to use pictures or other props to illustrate the procedure if it is unfamiliar.

If the samples are to be used only for this research, then explicitly mention here that the biological samples obtained during this research procedure will be used only for this research, and will be destroyed after \_\_\_\_ years, when the research is completed. If the tissues/blood samples or any other human biological material will be stored for a duration longer than the research purpose, or is likely to be used for a purpose other than mentioned in the research proposal, then provide information about this and obtain consent specifically for such storage and use in addition to consent for participation in the study - (see last section)

*(Example: We will take blood from your arm using a syringe and needle. Each time we will take about this much blood (show a spoon, vial or other small container with a small amount of water in it. In total, we will take about .....this much blood in x number of weeks/months. At the end of the research, in 1 year, any left over blood sample will be destroyed.)*

### **B. Description of the Process**

Describe to the participant what will happen on a step-by-step basis. It may be helpful to the participant if you use drawings or props to better illustrate the procedures. A small vial or container with a little water in it is one way of showing how much blood will be withdrawn.

*(Example: During the research you make five visits to the clinic.*

*\*In the first visit, a small amount of blood, equal to about a teaspoon, will be taken from your arm with a syringe. This blood will be tested for the presence of substances that help your body to fight infections. We will also ask you a few questions about your general health and measure how tall you are and how much you weigh.*

*\*At the next visit, which will be two weeks later, you will again be asked some questions about your health and then you will be given either the test drug or the drug that is currently used for malaria. As explained before, neither you nor we will know whether you have received the test or the dummy/pretend drug.*

*\*After one week, you will come back to the clinic for a blood test. This will involve ...)*

## Duration

Include a statement about the time commitments of the research for the participant including both the duration of the research and follow-up, if relevant.

*(Example: The research takes place over \_\_\_ (number of) days/ or \_\_\_ (number of) months in total. During that time, it will be necessary for you to come to the clinic/hospital/health facility \_\_\_\_\_(number of) days , for \_\_\_ (number of) hours each day. We would like to meet with you three months after your last clinic visit for a final check-up. In total, you will be asked to come 5 times to the clinic in 6 months. At the end of six months, the research will be finished.)*

**Examples of question to elucidate understanding:** Can you tell me if you remember the number of times that we are asking you to come to the hospital to complete the treatment? The research project? How many injections will you be given? How many tablets? How much blood will be taken from your veins, using a syringe and needle? Over how many weeks? Etc. Do you have any other questions? Do you want me to go through the procedures again?

## Side Effects

Potential participants should be told if there are any known or anticipated side effects and what will happen in the event of a side effect or an unexpected event.

*(Example: As already mentioned, this drug can have some unwanted effects. It can make you tired and it can cause some temporary swelling around the place where the injection goes into your arm. It is possible that it may also cause some problems that we are not aware of. However, we will follow you closely and keep track of any unwanted effects or any problems. We may use some other medicines to decrease the symptoms of the side effects or reactions. Or we may stop the use of one or more drugs. If this is necessary we will discuss it together with you and you will always be consulted before we move to the next step.)*

## Risks

Explain and describe any possible or anticipated risks. Describe the level of care that will be available in the event that harm does occur, who will provide it, and who will pay for it. A risk can be thought of as being the possibility that harm may occur. Provide enough information about the risks that the participant can make an informed decision.

*(Example: By participating in this research it is possible that you will be at greater risk than you would otherwise be. There is, for example, a risk that your disease will not get better and that the new medicine doesn't work even as well as the old one. If, however, the medicine is not working and your fever does not go down in 48 hours we will give you quinine injections which will bring your fever down and make you more comfortable.*

*While the possibility of this happening is very low, you should still be aware of the possibility. We will try to decrease the chances of this event occurring, but if something unexpected happens, we will provide you with \_\_\_\_\_.)*

**Examples of question to elucidate understanding:** Do you understand that, while the research study is on-going, no-one may know which medicine you are receiving? Do you know that the medicine that we are testing is a new medicine, and we do not know everything about it? Do you understand that you may have some unwanted side-effects from the medicines? Do you understand that these side-effects can happen whether or not you are in the research study? Etc. Do you have any other questions?

## Benefits

Mention only those activities that will be actual benefits and not those to which they are entitled regardless of participation. Benefits may be divided into benefits to the individual, benefits to the community in which the individual resides, and benefits to society as a whole as a result of finding an answer to the research question.

*(Example: If you participate in this research, you will have the following benefits: any interim illnesses will be treated at no charge to you. If your child falls sick during this period he/she will be treated free of charge. There may not be any benefit for you but your participation is likely to help us find the answer to the research question. There may not be any benefit to the society at this stage of the research, but future generations are likely to benefit.)*

## Reimbursements

State clearly what you will provide the participants with as a result of their participation. WHO does not encourage incentives. However, it recommends that reimbursements for expenses incurred as a result of participation in the research be provided. These may include, for example, travel costs and money for wages lost due to visits to health facilities. The amount should be determined within the host country context.

*(Example: We will give you [amount of money] to pay for your travel to the clinic/parking and we will give you [amount] for lost work time. You will not be given any other money or gifts to take part in this research.)*

**Examples of question to elucidate understanding:** Can you tell me if you have understood correctly the benefits that you will have if you take part in the study? Do you know if the study will pay for your travel costs and time lost, and do

you know how much you will be re-imbursed? Do you have any other questions?

### **Confidentiality**

Explain how the research team will maintain the confidentiality of data, especially with respect to the information about the participant which would otherwise be known only to the physician but would now be available to the entire research team. Note that because something out of the ordinary is being done through research, any individual taking part in the research is likely to be more easily identified by members of the community and is therefore more likely to be stigmatized.

*(Example: With this research, something out of the ordinary is being done in your community. It is possible that if others in the community are aware that you are participating, they may ask you questions. We will not be sharing the identity of those participating in the research.)*

*The information that we collect from this research project will be kept confidential. Information about you that will be collected during the research will be put away and no-one but the researchers will be able to see it. Any information about you will have a number on it instead of your name. Only the researchers will know what your number is and we will lock that information up with a lock and key. It will not be shared with or given to anyone except [name who will have access to the information, such as research sponsors, DSMB board, your clinician, etc].)*

**Example of question to elucidate understanding:** *Did you understand the procedures that we will be using to make sure that any information that we as researchers collect about you will remain confidential? Do you have any questions about them?*

### **Sharing the Results**

Where it is relevant, your plan for sharing the information with the participants should be provided. If you have a plan and a timeline for the sharing of information, include the details. You should also inform the participant that the research findings will be shared more broadly, for example, through publications and conferences.

*(Example: The knowledge that we get from doing this research will be shared with you through community meetings before it is made widely available to the public. Confidential information will not be shared. There will be small meetings in the community and these will be announced. After these meetings, we will publish the results in order that other interested people may learn from our research.)*

### **Right to Refuse or Withdraw**

This is a reconfirmation that participation is voluntary and includes the right to withdraw. Tailor this section to ensure that it fits for the group for whom you are seeking consent. The example used here is for a patient at a clinic.

*(Example: You do not have to take part in this research if you do not wish to do so and refusing to participate will not affect your treatment at this clinic in any way. You will still have all the benefits that you would otherwise have at this clinic. You may stop participating in the research at any time that you wish without losing any of your rights as a patient here. Your treatment at this clinic will not be affected in any way.)*

OR

*(Example: You do not have to take part in this research if you do not wish to do so. You may also stop participating in the research at any time you choose. It is your choice and all of your rights will still be respected.)*

### **Alternatives to Participating**

Include this section only if the study involves administration of investigational drugs or use of new therapeutic procedures. It is important to explain and describe the established standard treatment.

*(Example: If you do not wish to take part in the research, you will be provided with the established standard treatment available at the centre/institute/hospital. People who have malaria are given ...)*

### **Who to Contact**

Provide the name and contact information of someone who is involved, informed and accessible (a local person who can actually be contacted. State also that the proposal has been approved and how.

*(Example: If you have any questions you may ask them now or later, even after the study has started. If you wish to ask questions later, you may contact any of the following: [name, address/telephone number/e-mail])*

**This proposal has been reviewed and approved by [name of the local IRB], which is a committee whose task it is to make sure that research participants are protected from harm. If you wish to find out more about the IRB, contact [name, address, telephone number.]). It has also been reviewed by the Ethics Review Committee of the World Health Organization (WHO), which is**

**funding/sponsoring/supporting the study.**

*Example of question to elucidate understanding: Do you know that you do not have to take part in this study if you do not wish to? You can say No if you wish to? Do you know that you can ask me questions later, if you wish to? Do you know that I have given the contact details of the person who can give you more information about the study? Etc.*

You can ask me any more questions about any part of the research study, if you wish to. Do you have any questions?

**PART II: Certificate of Consent**

This section should be written in the first person and have a statement similar to the one in bold below. If the participant is illiterate but gives oral consent, a witness must sign. A researcher or the person going over the informed consent must sign each consent. The certificate of consent should avoid statements that have "I understand..." phrases. The understanding should perhaps be better tested through targeted questions during the reading of the information sheet (some examples of questions are given above), or through the questions being asked at the end of the reading of the information sheet, if the potential participant is reading the information sheet him/herself.

**I have read the foregoing information, or it has been read to me. I have had the opportunity to ask questions about it and any questions that I have asked have been answered to my satisfaction. I consent voluntarily to participate as a participant in this research.**

**Print Name of Participant** \_\_\_\_\_

**Signature of Participant** \_\_\_\_\_

**Date** \_\_\_\_\_  
**Day/month/year**

**If illiterate**

A literate witness must sign (if possible, this person should be selected by the participant and should have no connection to the research team). Participants who are illiterate should include their thumb-print as well.

**I have witnessed the accurate reading of the consent form to the potential participant, and the individual has had the opportunity to ask questions. I confirm that the individual has given consent freely.**

**Print name of witness** \_\_\_\_\_

**AND Thumb print of participant**

**Signature of witness** \_\_\_\_\_

**Date** \_\_\_\_\_  
**Day/month/year**

**Statement by the researcher/person taking consent**

**I have accurately read out the information sheet to the potential participant, and to the best of my ability made sure that the participant understands that the following will be done:**

- 1.
- 2.
- 3.

**I confirm that the participant was given an opportunity to ask questions about the study, and all the questions asked by the participant have been answered correctly and to the best of my ability. I confirm that the individual has not been coerced into giving consent, and the consent has been given freely and voluntarily.**

**A copy of this ICF has been provided to the participant.**

**Print Name of Researcher/person taking the consent** \_\_\_\_\_

**Signature of Researcher /person taking the consent** \_\_\_\_\_

**Date** \_\_\_\_\_  
**Day/month/year**

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

### *NIH-FDA Clinical Trial Protocol Template*

#### **PREFACE**

Remove this **Preface** before finalizing and distributing the clinical trial protocol.

This clinical trial protocol template is a suggested format for Phase 2 and 3 clinical trials funded by the National Institutes of Health (NIH) that are being conducted under a Food and Drug Administration (FDA) Investigational New Drug (IND) or Investigational Device Exemption (IDE) Application. Investigators for such trials are encouraged to use this template when developing protocols for NIH-funded clinical trial(s). This template may also be useful to others developing phase 2 and 3 IND/IDE clinical trials.

The goal of this template is to assist investigators to write a comprehensive clinical trial protocol that meets the standard outlined in the *International Conference on Harmonisation (ICH) Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance (ICH-E6)*. Its use will also help investigators think through the scientific basis of their assumptions, minimize uncertainty in the interpretation of outcomes, and prevent loss of data. A common protocol structure and organization will facilitate protocol review by oversight entities.

It is important to note that the clinical trial protocol template is just one piece of information required for an IND or IDE submission. For complete details on IND or IDE submissions see 21 CFR Part 312: Investigational New Drug Application or 21 CFR Part 812: Investigational Device Exemptions, respectively.

#### **How To Use This Template**

It is important to incorporate all sections of the template into your protocol and to do so in the same order. If a particular section is not applicable to your trial, include it, but indicate that it is not applicable.

This template contains two types of text: instruction/explanatory and example.

**Instruction/explanatory text** are indicated by *italics* and should be deleted. Footnotes to instructional text should also be deleted. This text provides information on the content that should be included. It also notes if a section should be left blank. For example, many headings include the instruction, *“No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.”*

**Example text** is included to further aid in protocol writing and should either be modified to suit the drug, biologic or device (study intervention), design, and conduct of the planned clinical trial or deleted. Example text is indicated in [regular font]. Within example text, a need for insertion of specific information is notated by <angle brackets>.

Instruction/explanatory text should be deleted. Example text can be incorporated as written or tailored to a particular protocol. If it is not appropriate to the protocol, however, it too should be deleted. The section headers include formatting to generate a table of contents.

Version control is important to track protocol development, revisions, and amendments. It is also necessary to ensure that the correct version of a protocol is used by all staff conducting the study. With each revision, the version number and date located in the footer of each page should be updated. When making changes to an approved and “final” protocol, the protocol amendment history should be maintained (see Section 10.4).

## **<Title>**

*The title should be easy to remember, recognizable by administrative support staff, and sufficiently different from other protocol titles to avoid confusion. Brevity with specificity and neutrality is the goal. If there is a “short title” (e.g., an abbreviation used to refer to the study title, include here and that can be used throughout this document in place of the full title).*

**Protocol Number: < Number>**

**National Clinical Trial (NCT) Identified Number: <Number, if available>**

**Principal Investigator: < Principal investigator>**

**<IND/IDE> Sponsor: <Sponsor name, if applicable>**

*Sponsor means an individual or pharmaceutical or medical device company, governmental agency, academic institution, private organization, or other organization who takes responsibility for and initiates a clinical investigation.*

**Funded by: < NIH Institute or Center (IC)>**

**Version Number: v.<x.x>**

**<Day Month Year>**

*All versions should have a version number and a date. Use the international date format (day month year) and write out the month (e.g., 23 June 2015).*



## STATEMENT OF COMPLIANCE

*Provide a statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP) and applicable state, local and federal regulatory requirements. Each engaged institution must have a current Federal-Wide Assurance (FWA) issued by the Office for Human Research Protections (OHRP) and must provide this protocol and the associated informed consent documents and recruitment materials for review and approval by an appropriate Institutional Review Board (IRB) or Ethics Committee (EC) registered with OHRP. Any amendments to the protocol or consent materials must also be approved before implementation. Select one of the two statements below:*

- (1) [The trial will be carried out in accordance with International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP) and the following:

- United States (US) Code of Federal Regulations (CFR) applicable to clinical studies (45 CFR Part 46, 21 CFR Part 50, 21 CFR Part 56, 21 CFR Part 312, and/or 21 CFR Part 812)

National Institutes of Health (NIH)-funded investigators and clinical trial site staff who are responsible for the conduct, management, or oversight of NIH-funded clinical trials have completed Human Subjects Protection and ICH GCP Training.

The protocol, informed consent form(s), recruitment materials, and all participant materials will be submitted to the Institutional Review Board (IRB) for review and approval. Approval of both the protocol and the consent form must be obtained before any participant is enrolled. Any amendment to the protocol will require review and approval by the IRB before the changes are implemented to the study. In addition, all changes to the consent form will be IRB-approved; a determination will be made regarding whether a new consent needs to be obtained from participants who provided consent, using a previously approved consent form.]

OR

- (2) [The trial will be conducted in accordance with International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP), applicable United States (US) Code of Federal Regulations (CFR), and the <specify NIH Institute or Center (IC) > Terms and Conditions of Award. The Principal Investigator will assure that no deviation from, or changes to the protocol will take place without prior agreement from the Investigational New Drug (IND) or Investigational Device Exemption (IDE) sponsor, funding agency and documented approval from the Institutional Review Board (IRB), except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to the trial participants. All personnel involved in the conduct of this study have completed Human Subjects Protection and ICH GCP Training.

The protocol, informed consent form(s), recruitment materials, and all participant materials will be submitted to the IRB for review and approval. Approval of both the protocol and the consent form must be obtained before any participant is enrolled. Any amendment to the protocol will require review and approval by the IRB before the changes are implemented to the study. All changes to the consent form will be IRB approved; a determination will be made regarding whether a new consent needs to be obtained from participants who provided consent, using a previously approved consent form.]

## 1 PROTOCOL SUMMARY

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

### ○ SYNOPSIS

<b>Title:</b>	<Full title>
<b>Study Description:</b>	<i>Provide a short description of the protocol, including a brief statement of the study hypothesis. This should be only a few sentences in length. A detailed schematic describing all visits and a schedule of assessments should be included in the <b>Schema and Schedule of Activities, Sections 1.2 and 1.3</b>, respectively.</i>
<b>Objectives:</b>	<i>Include the primary and secondary objectives. These objectives should be the same as the objectives contained in the body of the protocol. These align with Primary Purpose in <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a><sup>1</sup>.</i> <Primary Objective: Secondary Objectives: >
<b>Endpoints:</b>	<i>Include the primary endpoint and secondary endpoints. These endpoints should be the same as the endpoints contained in the body of the protocol. These align with Outcome Measures in <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>.</i> <Primary Endpoint: Secondary Endpoints: >
<b>Study Population:</b>	<i>Specify the sample size, gender, age, demographic group, general health status, and geographic location.</i>
<b>Phase:</b>	<2 or 3 or N/A> <i>Phase applies to drugs and biologics<sup>2</sup>.</i>
<b>Description of Sites/Facilities Enrolling Participants:</b>	<i>Provide a brief description of planned facilities/participating sites enrolling participants. Indicate general number (quantity) of sites only and if the study is intended to include sites outside of the United States.</i>
<b>Description of Study Intervention:</b>	<i>Describe the study intervention. If the study intervention is a drug or biologic, include dose and route of administration. For devices, provide a description of each important component, ingredient, property and the principle of operation of the device.</i>
<b>Study Duration:</b>	<i>Estimated time (in months) from when the study opens to enrollment until completion of data analyses.</i>
<b>Participant Duration:</b>	<i>Time (e.g., in months) it will take for each individual participant to complete all participant visits.</i>

### ○ SCHEMA

*This section should include a diagram that provides a quick “snapshot” of the study and ideally be limited to 1 page. Below are examples of schematics that show the level of detail needed to convey an overview of the study design. Depending on the nature of your study, one example may be more appropriate than another. Regardless, the examples included here are intended to guide the development of a schematic that is appropriate to the planned study design and will need to be customized for the protocol. Revise with study-specific information and adapt the diagram to illustrate your study design (e.g., changing method of*

<sup>1</sup> From ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions available at: <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>. Accessed March 2017.

<sup>2</sup> From 21 CFR 312.21 “Phase 2 includes the controlled clinical studies conducted to evaluate the effectiveness of the drug for a particular indication or indications in patients with the disease or condition under study and to determine the common short-term side effects and risks associated with the drug. Phase 2 studies are typically well controlled, closely monitored, and conducted in a relatively small number of patients, usually involving no more than several hundred subjects... Phase 3 studies are expanded controlled and uncontrolled trials. They are performed after preliminary evidence suggesting effectiveness of the drug has been obtained, and are intended to gather the additional information about effectiveness and safety that is needed to evaluate the overall benefit-risk relationship of the drug and to provide an adequate basis for physician labeling. Phase 3 studies usually include from several hundred to several thousand subjects.”

assignment to study group, adding study arms, visits, etc.). The time point(s) indicated in the schematic should correspond to the time point(s) in **Section 1.3, Schedule of Activities**, e.g., Visit 1, Day 0; Visit 2, Day 30 ± 7; etc.

## ○ SCHEDULE OF ACTIVITIES (SOA)

**The schedule below is provided as an example and should be modified as appropriate.**

The schedule of activities must capture the procedures that will be accomplished at each study visit, and all contact, with study participants e.g., telephone contacts. This includes any tests that are used for eligibility, participant randomization or stratification, or decisions on study intervention discontinuation. Only include procedures that contribute to participant eligibility and study objectives and endpoints. Other procedures should be done sparingly and with consideration, as they may add unnecessary complexity and detract from recruitment.

Allowable windows should be stated for all visits. To determine the appropriate windows, consider feasibility and relevance of the visit time points to study endpoints (e.g., pharmacokinetic (PK) studies may allow little or no variation, with required time points measured in minutes or hours, whereas a 6-month follow-up visit might have a window of several weeks).

	Screening Day -7 to -1	Enrollment/Baseline Visit 1, Day 1	Study Visit 2 Day 7 +/-1 day	Study Visit 3 Day 14 +/- 1 day	Study Visit 4 Day 21 +/-1 day	Study Visit 5 Day 28 +/-1 day	Study Visit 6 Day 35 +/-1 day	Study Visit 7 Day 42 +/-1 day	Study Visit 8 Day 49 +/-1 day	Study Visit 9 Day 56 +/-1 day	Study Visit 10 Day 63 +/-1 day	Study Visit 11 Day 70 +/- 1 day	Study Visit 12 Day 77 +/-1day	Final Study Visit 13 Day 84 +/-1 day
<b>Procedures</b>														
Informed consent	X													
Demographics	X													
Medical history	X													
Randomization	X													
Administer study intervention		X			X			X			X			
Concomitant medication review	X	X-----X												
Physical exam (including height and weight)	X	X			X			X			X			X
Vital signs	X	X			X			X			X			X
Height	X													
Weight	X	X		X		X		X		X		X		X
Performance status	X	X		X		X		X		X		X		X
Hematology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
serum chemistry <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test <sup>b</sup>	X													
EKG (as indicated)	X													
Adverse event review and evaluation	X	X-----X											X	
Radiologic/Imaging assessment	X				X				X					X
Other assessments (e.g., immunology assays, pharmacokinetic)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Case Report Forms (CRFs)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
a: Albumin, alkaline phosphatase, total bilirubin, bicarbonate, BUN, calcium, chloride, creatinine, glucose, LDH, phosphorus, potassium, total protein, AST, ALT, sodium. b: Serum pregnancy test (women of childbearing potential).														

## • INTRODUCTION

*No text is to be entered in this section; rather, it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should include relevant background information and rationale for the clinical trial. This should be a brief overview (e.g., approximately 3-7 pages). Referring to the Investigator's Brochure (IB) for more detail is also appropriate.*

### ○ STUDY RATIONALE

*State the problem or question (e.g., describe the population, disease, current standard of care, if one exists, and limitations of knowledge or available therapy) and the reason for conducting the clinical trial*

<Insert text>

### ○ BACKGROUND

*This section should include:*

- *A summary of findings from nonclinical in vitro or in vivo studies that have potential clinical significance*
- *A summary of relevant clinical research and any history of human use or exposure to the study intervention, including use in other countries, and clinical pharmacology studies*
- *Discussion of important literature and data that are relevant to the trial and that provide background for the trial (reference citations should be listed in **Section 11, References**)*
- *Applicable clinical, epidemiological, or public health background or context of the clinical trial*
- *Importance of the clinical trial and any relevant treatment issues or controversies*

<Insert text>

### ○ RISK/BENEFIT ASSESSMENT

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should include a discussion of known risks and benefits, if any, to human participants.*

#### KNOWN POTENTIAL RISKS

*Include a discussion of known potential risks from either clinical or nonclinical studies. If a package insert or device labeling from a licensed or approved product is available, it should be used as the primary source of risk information. If the product is investigational, the IB should be the primary source of the risk information. In addition, relevant published literature can also provide relevant risk information. If the risk profile cannot be described from the package insert, device labeling, or the IB, the risk information discussion will result from published literature and should be included and referenced appropriately.*

*Describe any physical, psychological, social, legal, economic, or any other risks to participants by participating in the study that the Principal Investigator (PI) foresees, addressing each of the following:*

- *Immediate risks*
- *Long-range risks*
- *If risk is related to proposed procedures included in the protocol, describe alternative procedures that have been considered and explain why alternative procedures are not included*

<Insert text>

---

#### KNOWN POTENTIAL BENEFITS

*Include a discussion of known potential benefits from either clinical or nonclinical studies. If a package insert or device labeling from a licensed or approved product is available, it should be used as the primary source of potential benefit information. If the product is investigational, the IB should be the primary source of the potential benefit information. In addition, relevant published literature can also provide potential relevant benefit information. If the potential benefit cannot be described from the package insert, device labeling, or the IB, the potential benefit information discussion will result from published literature and should be included and referenced appropriately.*

*Describe any physical, psychological, social, legal, or any other potential benefits to individual participants or society in general, as a result of participating in the study, addressing each of the following:*

- *Immediate potential benefits*
- *Long-range potential benefits*

*Note that payment to participants, whether as an inducement to participate or as compensation for time and inconvenience, is not considered a "benefit." Provision of incidental care is also not to be considered a benefit.*

<Insert text>

---

#### ASSESSMENT OF POTENTIAL RISKS AND BENEFITS

*Include an assessment of known potential risks and benefits, addressing each of the following:*

- *Rationale for the necessity of exposing participants to risks and a summary of the ways that risks to participants were minimized in the study design*
- *Justification as to why the risks of participation in the study outweigh the value of the information to be gained*

<Insert text>

• OBJECTIVES AND ENDPOINTS

For purposes of registration and reporting to ClinicalTrials.gov, the terms Objectives and Endpoints as used in this template align with the terms Primary Purpose and Outcome Measures in ClinicalTrials.gov, respectively. Provide a description of the study objectives and endpoints, as well as a justification for selecting the particular endpoints, in the table format included below. This will provide clear articulation of how the selected primary and secondary endpoint(s) are linked to achieving the primary and secondary objectives and an explanation of why endpoint(s) were chosen. Data points collected in the study should support an objective or have a regulatory purpose. Therefore, careful consideration should be given prospectively to the amount of data needed to support the study’s objectives.

An objective is the purpose for performing the study in terms of the scientific question to be answered. Express each objective as a statement of purpose (e.g., to assess, to determine, to compare, to evaluate) and include the general purpose (e.g., efficacy, effectiveness, safety) and/or specific purpose (e.g., dose-response, superiority to placebo, effect of an intervention on disease incidence, disease severity, or health behavior).

A study endpoint is a specific measurement or observation to assess the effect of the study variable (study intervention). Study endpoints should be prioritized and should correspond to the study objectives and hypotheses being tested. Give succinct, but precise definitions of the study endpoints used to address the study’s primary objective and secondary objectives (e.g., specific laboratory tests that define safety or efficacy, clinical assessments of disease status, assessments of psychological characteristics, patient reported outcomes, behaviors or health outcomes). Include the study visits or time points at which data will be recorded or samples will be obtained. Describe how endpoint(s) will be adjudicated, if applicable.

Primary and secondary endpoints should be adjusted for multiplicity. If a claim is sought for the secondary endpoints, the statistical plan for adjustment for multiplicity should be aligned with those objectives.

OBJECTIVES	ENDPOINTS	JUSTIFICATION FOR ENDPOINTS
<p><b>Primary</b></p> <p><i>The primary objective is the main question. This objective generally drives statistical planning for the trial (e.g., calculation of the sample size to provide the appropriate power for statistical testing).</i></p>	<p><i>The primary endpoint(s) should be clearly specified and its importance and role in the analysis and interpretation of study results should be defined. The primary endpoint(s) is the basis for concluding that the study met its objective (e.g., “the study wins”). Often Phase 2 and 3 trials include primary objectives, and therefore primary endpoints, to demonstrate effectiveness. Generally, there should be just one primary endpoint that will provide a clinically relevant, valid, and reliable measure of the primary objective. Additional primary endpoints may require an adjustment to the sample size calculations and p-value threshold. However, this is not always the case. For example, in many trials of medical devices there are primary endpoints for both safety</i></p>	<p><i>Briefly explain why the endpoint(s) were chosen.</i></p>



OBJECTIVES	ENDPOINTS	JUSTIFICATION FOR ENDPOINTS
	<p><i>and effectiveness.</i></p> <p><i>In a trial designed to establish efficacy, a primary endpoint should measure a clinically meaningful therapeutic effect or should have demonstrated ability to predict clinical benefit.</i></p>	
Secondary		
<p><i>The secondary objective(s) are goals that will provide further information on the use of the intervention.</i></p>	<p><i>Secondary endpoints should be clearly specified and may include, for example, endpoints related to efficacy, safety, or both. Secondary endpoints are those that may provide supportive information about the study intervention's effect on the primary endpoint or demonstrate additional effects on the disease or condition. It is recommended that the list of secondary endpoints be short, because the chance of demonstrating an effect on any secondary endpoint after appropriate correction for multiplicity becomes increasingly small as the number of endpoints increases.</i></p>	<p><i>Briefly explain why the endpoint(s) were chosen.</i></p>
Tertiary/Exploratory		
<p><i>Tertiary/exploratory objective(s) serve as a basis for explaining or supporting findings of primary analyses and for suggesting further hypotheses for later research.</i></p>	<p><i>Exploratory endpoints should be specified. Exploratory endpoints may include clinically important events that are expected to occur too infrequently to show a treatment effect or endpoints that for other reasons are thought to be less likely to show an effect but are included to explore new hypotheses.</i></p> <p><i>Endpoints that are not listed in an alpha conserving plan will be considered exploratory.</i></p>	<p><i>Briefly explain why the endpoint(s) were chosen.</i></p>

## • STUDY DESIGN

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

### ○ OVERALL DESIGN

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design should be consistent with the **Protocol Synopsis (section 1.1)** and **Protocol Schema (section 1.2)** and include:

- A statement of the hypothesis
- Phase of the trial
- A description of the type/design of trial to be conducted (e.g., randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel design, open-label, dose escalation, dose-ranging, adaptive, cluster randomized, group sequential, multi-regional, superiority or non-inferiority design)
- A description of methods to be used to minimize bias
- Dose escalation or dose-ranging details should be contained in **Section 6.1.2, Dosing and Administration**
- The number of study groups/arms and study intervention duration
- Indicate if single site or multi-site
- Name of study intervention(s)
- Note if interim analysis is planned and refer to details in **Section 9.4.6, Planned Interim Analysis**
- Note if the study includes any stratifications and if so, identify the stratification planned (e.g. sex, race/ethnicity, age, dose) and refer to details in **Section 9.4.7, Sub-Group Analyses**
- Name of sub-studies, if any, included in this protocol

<Insert text>

### ○ SCIENTIFIC RATIONALE FOR STUDY DESIGN

Describe the rationale for the type and selection of control (e.g. placebo, active drug, dose-response, historical) and study design (e.g., non-inferiority as opposed to superiority). Discuss known or potential problems associated with the control group chosen in light of the specific disease and intervention(s) being studied.

<Insert text>

## ○ JUSTIFICATION FOR DOSE

*Provide a justification for the route of administration, planned maximum dosage, and dosing regimen, including starting dose, of the study intervention(s) and control product(s).*

<Insert text>

## ○ END OF STUDY DEFINITION

*A clinical trial is considered completed when participants are no longer being examined or the last participant's last study visit has occurred.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[A participant is considered to have completed the study if he or she has completed all phases of the study including the last visit or the last scheduled procedure shown in the Schedule of Activities (SoA), Section 1.3.

The end of the study is defined as completion of the last visit or procedure shown in the SoA in the trial globally.]

<Insert text>

## • STUDY POPULATION

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should include a description of the study population and participant recruitment. The study population should be appropriate for clinical trial phase and the development stage of the study intervention. Given the continuing challenges in achieving clinically relevant demographic inclusion in clinical trials, it is important to focus on clinically relevant potential participants at the earliest stages of protocol development. Therefore, it is essential that the population's characteristics be considered during the trial planning phase to ensure the trial can adequately meet its objectives and provide evidence for the total population that will potentially utilize the study intervention under evaluation (e.g., elderly and pediatric populations, women, and minorities).*

*Use the following guidelines when developing participant eligibility criteria to be listed in **Sections 5.1 Inclusion Criteria and 5.2 Exclusion Criteria**:*

*The eligibility criteria should provide a definition of participant characteristics required for study entry/enrollment.*

*If participants require screening, distinguish between screening participants vs enrolling participants.*

*Determine if screening procedures will be performed under a separate screening consent form.*

*The risks of the study intervention should be considered in the development of the inclusion/exclusion criteria so that risks are minimized.*

*The same criterion should not be listed as both an inclusion and exclusion criterion (e.g., do not state age >18 years old as an inclusion criterion and age ≤18 years old as an exclusion criterion).*

*Identify specific laboratory tests or clinical characteristics that will be used as criteria for enrollment or exclusion.*

*If reproductive status (e.g., pregnancy, lactation, reproductive potential) is an eligibility criterion, provide specific contraception requirements (e.g., licensed hormonal or barrier methods).  
If you have more than one study population, please define the common inclusion and exclusion criteria followed by the specific inclusion and exclusion criteria for each subpopulation.*

## ○ INCLUSION CRITERIA

*Inclusion criteria are characteristics that define the population under study, e.g., those criteria that every potential participant must satisfy, to qualify for study entry. Provide a statement that individuals must meet all of the inclusion criteria in order to be eligible to participate in the study and then list each criterion. Women and members of minority groups must be included in accordance with the NIH Policy on Inclusion of Women and Minorities as Participants In Research Involving Human Subjects.*

*Some criteria to consider for inclusion are: provision of appropriate consent and assent, willingness and ability to participate in study procedures, age range, health status, specific clinical diagnosis or symptoms, background medical treatment, laboratory ranges, and use of appropriate contraception. Additional criteria should be included as appropriate for the study design and risk.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[In order to be eligible to participate in this study, an individual must meet all of the following criteria:

1. Provision of signed and dated informed consent form
2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study
3. Male or female, aged <specify range>
4. In good general health as evidenced by medical history or diagnosed with <specify condition/disease> or exhibiting <specify clinical signs or symptoms or physical/oral examination findings>
5. <Specify laboratory test> results between <specify range>
6. Ability to take oral medication and be willing to adhere to the <study intervention> regimen
7. For females of reproductive potential: use of highly effective contraception for at least 1 month prior to screening and agreement to use such a method during study participation and for an additional <specify duration> weeks after the end of <study intervention> administration
8. For males of reproductive potential: use of condoms or other methods to ensure effective contraception with partner
9. Agreement to adhere to Lifestyle Considerations (see section 5.3) throughout study duration]

<Insert text>

## ○ EXCLUSION CRITERIA

*Exclusion criteria are characteristics that make an individual ineligible for study participation. Provide a statement that all individuals meeting any of the exclusion criteria at baseline will be excluded from study participation and then list each criterion. If specific populations are excluded (e.g., elderly or pediatric populations, women or minorities), provide a clear and compelling rationale and justification, to establish that inclusion is inappropriate with respect to the health of the participants or the purpose of the research. Limited English proficiency cannot be an exclusion criterion.*

*Some criteria to consider for exclusion are: pre-existing conditions or concurrent diagnoses, concomitant use of other medication(s) or devices, known allergies, other factors that would cause harm or increased risk to*

*the participant or close contacts, or preclude the participant's full adherence with or completion of the study. Additional criteria should be included as appropriate for the study design and risk.*

*Include a statement regarding equitable selection or justification for excluding a specific population.*

*Example text provided as a guide, customize as needed (including adding a statement about equitable selection):*

[An individual who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

1. Current use of < specify disallowed concomitant medications>
2. Presence of <specific devices (e.g., cardiac pacemaker)>
3. Pregnancy or lactation
4. Known allergic reactions to components of the <study intervention>, <specify components/allergens>
5. Febrile illness within <specify time frame>
6. Treatment with another investigational drug or other intervention within <specify time frame>
7. Current smoker or tobacco use within <specify timeframe>
8. < Specify any condition(s) or diagnosis, both physical or psychological, or physical exam finding that precludes participation>]

<Insert text>

## ○ LIFESTYLE CONSIDERATIONS

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*Describe any restrictions during any parts of the study pertaining to lifestyle and/or diet (e.g., food and drink restrictions, timing of meals relative to dosing, intake of caffeine, alcohol, or tobacco, or limits on activity), and considerations for household contacts. Describe what action will be taken if prohibited medications, treatments or procedures are indicated for care (e.g., early withdrawal).*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[During this study, participants are asked to:

- Refrain from consumption of red wine, Seville oranges, grapefruit or grapefruit juice, [pomelos, exotic citrus fruits, grapefruit hybrids, or fruit juices] from [X days] before the start of <study intervention> until after the final dose.
- Abstain from caffeine- or xanthine-containing products (e.g., coffee, tea, cola drinks, and chocolate) for [x hours] before the start of each dosing session until after collection of the final pharmacokinetic (PK) and/or pharmacodynamic sample.
- Abstain from alcohol for 24 hours before the start of each dosing session until after collection of the final PK and/or pharmacodynamic sample.

- Participants who use tobacco products will be instructed that use of nicotine-containing products (including nicotine patches) will not be permitted while they are in the clinical unit.
- Abstain from strenuous exercise for [x hours] before each blood collection for clinical laboratory tests. Participants may participate in light recreational activities during studies (e.g., watching television, reading).
- Minimize interactions with household contacts who may be immunocompromised.]

<Insert text>

## ○ SCREEN FAILURES

*Participants who are consented to participate in the clinical trial, who do not meet one or more criteria required for participation in the trial during the screening procedures, are considered screen failures. Indicate how screen failures will be handled in the trial, including conditions and criteria upon which re-screening is acceptable, when applicable.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Screen failures are defined as participants who consent to participate in the clinical trial but are not subsequently randomly assigned to the study intervention or entered in the study. A minimal set of screen failure information is required to ensure transparent reporting of screen failure participants, to meet the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) publishing requirements and to respond to queries from regulatory authorities. Minimal information includes demography, screen failure details, eligibility criteria, and any serious adverse event (SAE).

Individuals who do not meet the criteria for participation in this trial (screen failure) because of a <specify modifiable factor> may be rescreened. Rescreened participants should be assigned the same participant number as for the initial screening.]

<Insert text>

## ○ STRATEGIES FOR RECRUITMENT AND RETENTION

*Identify general strategies for participant recruitment and retention. This section may refer to a separate detailed recruitment and retention plan in the manual of procedures (MOP) and site specific plans could be included in a site-specific standard operating procedure (SOP). Consider inclusion of the information below either in this section or the MOP.*

- *Target study sample size by gender, race and ethnicity, and age; identify anticipated number to be screened including women and minorities in order to reach the target enrollment (should be consistent with information contained in **Section 9.2, Sample Size Determination**)*
- *Anticipated accrual rate*
- *Anticipated number of sites and participants to be enrolled from the U.S. and outside the U.S.*



- *Source of participants (e.g., inpatient hospital setting, outpatient clinics, student health service, or general public)*
- *Recruitment venues*
- *How potential participants will be identified and approached*
- *Types of recruitment strategies planned (e.g. patient advocacy groups, national newspaper, local flyers; social media, specific names of where advertisements may be planned are not needed)*
- *If the study requires long-term participation, describe procedures that will be used to enhance participant retention (e.g., multiple methods for contacting participants, visit reminders, incentives for visit attendance).*
- *Specific strategies that will be used to recruit and retain historically under-represented populations in order to meet target sample size and conform with the NIH Policy on Inclusion of Women and Minorities as Participants In Research Involving Human Subjects. Include the number of women and minorities expected to be recruited, or provide justification on those rare occasions where women and/or minorities will not be recruited.*

*In addition, this section should address:*

- *If appropriate, include justification for inclusion of vulnerable participants and recruitment strategy. Vulnerable participants include, but are not limited to pregnant women, those who lack consent capacity, including the mentally ill, prisoners, cognitively impaired participants, children, and employee volunteers. Include safeguards for protecting vulnerable populations. Please refer to OHRP guidelines when choosing the study population. Note that these regulations apply if any participants are members of the designated population, even if it is not the target population (e.g., if a participant becomes a prisoner during the study).*
- *If participants will be compensated or provided any incentives (e.g. vouchers, gift cards,) for study participation, describe amount, form and timing of such compensation in relation to study activities (include financial and non-financial incentives). Describe who will receive incentives (if not the participant). For example, if minors, state whether the minor or the parent/guardian will receive the incentive. If incapacitated adults, state if payment will be provided to the participant or to a legally authorized representative or guardian.*

<Insert text>

## • STUDY INTERVENTION

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should describe the study intervention that is being tested for safety and effectiveness in the clinical trial, and any control product being used in the trial. The study intervention may be a drug (including a biological product), imaging intervention, or device subject to regulation under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act that is intended for administration to humans or use in humans, and that has been or has not yet been approved by the Food and Drug Administration (FDA). This also includes a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way*

*different from the approved form, when used for an unapproved indication or when used to gain further information about an approved use.*

*If multiple study interventions are to be evaluated in the trial, **Section 6.1 Study Intervention(s) Administration** and **Section 6.2 Preparation/Handling/Storage/Accountability** and their accompanying subsections, should clearly differentiate between each product. Address placebo or control product within each part of **Section 6.1** and **Section 6.2**. If the control product is handled differently than the study intervention, be sure to state how they are each handled, separately. If the control product is handled the same as the study intervention, state as such. **In addition, all sections may not be relevant for the trial. If not relevant, note as not applicable in that section.***

## ○ STUDY INTERVENTION(S) ADMINISTRATION

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

### STUDY INTERVENTION DESCRIPTION

*Describe the study intervention(s) and control product. Product information can usually be obtained from the:*

- *IB for an investigational drug or biologic*
- *Package insert for a licensed or approved drug or biologic or device labeling for a licensed device*
- *Proposed labeling and/or material safety data sheet (MSDS) for an investigational device*
- *Final labeling for a marketed device*

*In addition:*

- *If a device study is being conducted under an IDE, and is determined to be non-significant risk, such that only abbreviated IDE requirements apply, provide justification here.*
- *Indicate if the study intervention is commercially available and is being used in accordance with approved labeling. For a device, note if any modifications have been performed for the study.*
- *If conducting a study with a device, the following information should be included:*
  - *Device size(s)*
  - *Device model(s)*
  - *Description of each component*
  - *Device settings and programming (if applicable)*
  - *Duration of implant or exposure (if applicable)*
  - *Frequency of exposure (if applicable)*
  - *If a device has not been approved or cleared for the indications the protocol is designed to investigate, then a summary/report of test validation studies should accompany this protocol*

<Insert text>

---

## DOSING AND ADMINISTRATION

*Describe the procedures for selecting each participant's dose of study intervention and control product. For drugs, that includes the timing of dosing (e.g., time of day, interval), the duration (e.g., the length of time study participants will be administered the study intervention), the planned route of administration (e.g., oral, nasal, intramuscular), and the relation of dosing to meals.*

*State the starting dose and schedule of the study intervention and control product, including the maximum and minimum duration for those participants who continue in the study. For example, in some oncology trials for participants with no available therapeutic alternatives, intervention continues even after disease progression. In this instance, consider alternative designs that enable participants to rollover to a continued treatment arm and include appropriate instructions to guide this implementation.*

*If applicable, describe the dose escalation scheme and dose regimen (using exact dose, rather than percentages). State any minimum period required before a participant's dose might be raised to the next higher dose or dose range. If applicable, the protocol should state the conditions under which a dose change will be made, particularly in regard to failure to respond or to toxic or untoward changes in stipulated indicators (e.g., white blood cell count in cancer chemotherapy). Address dose modifications for specific abnormal laboratory values of concern or other adverse events (AEs) that are known to be associated with the planned study intervention. The protocol must state explicitly the dose-limiting effects that are anticipated. Provide criteria that will be used to determine dose escalations. If a participant is responding positively to the intervention, the protocol should specify whether study intervention administration would progress to still higher doses. If appropriate, provide a dose de-escalation schema with intervention modifications. Do not restate reasons for withdrawal of participants. Cross-reference relevant sections, as appropriate.*

*Any specific instructions to study participants about when or how to prepare and take the dose(s) should be described, including how delayed or missed doses should be handled. Include any specific instructions or safety precautions for administration of the study intervention. Discuss the maximum hold time once thawed/mixed, if appropriate, before administration.*

*While much of the above section is specific to drugs, similar considerations apply to certain devices. For example, some devices have adjustable settings including those related to energy delivery to participants. Other devices must be sized correctly for individual participants. Similar to the discussion above for dosage of drugs, such considerations should be described for devices, as applicable.*

<Insert text>

---

## ○ PREPARATION/HANDLING/STORAGE/ACCOUNTABILITY

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

---

## ACQUISITION AND ACCOUNTABILITY

*State how the study intervention and control product will be provided to the investigator. Describe plans about how and by whom the study intervention will be distributed, including participation of a drug repository or pharmacy, and plans for disposal of expired or return of unused product. Detailed information may be provided in a MOP or a separate SOP.*

<Insert text>

---

## FORMULATION, APPEARANCE, PACKAGING, AND LABELING

*Describe the formulation, appearance, packaging, and labeling of the study intervention and control product, as supplied. Information in this section can usually be obtained from the IB or the package insert, or device labeling. This section should include the name of the manufacturer of the study intervention and control product.*

<Insert text>

---

#### PRODUCT STORAGE AND STABILITY

*Describe storage and stability requirements (e.g., protection from light, temperature, humidity) for the study intervention and control product. For studies in which multi-dose vials are utilized, provide additional information regarding stability and expiration time after initial use (e.g., the seal is broken).*

<Insert text>

---

#### PREPARATION

*Describe the preparation of the study intervention and control product, including any preparation required by study staff and/or study participants. Include thawing, diluting, mixing, and reconstitution/preparation instructions in this section, as appropriate, or within a MOP or SOP. For devices, include any relevant assembly or use instructions.*

<Insert text>

### ○ MEASURES TO MINIMIZE BIAS: RANDOMIZATION AND BLINDING

*This section should contain a description of randomization and blinding procedures (if applicable to the study design). It should include a description or a table that describes how study participants will be assigned to study groups, without being so specific that blinding or randomization might be compromised (e.g., the ratio between intervention and placebo groups may be stated). If adaptive randomization or other methods of covariate balancing/minimization are employed, include a cross link to the methods of analysis in **Section 9, Statistical Considerations**. In addition, details regarding the implementation of procedures to minimize bias should be included in this section. DO NOT include details that might compromise these strategies. Design techniques to avoid bias can be found in the ICH Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials.*

*Plans for the maintenance of trial randomization codes and appropriate blinding for the study should be discussed. The timing and procedures for planned and unplanned breaking of randomization codes should be included. Include a statement regarding when unblinding may occur and who may unblind. Provide the criteria for breaking the study blind or participant code. Discuss the circumstances in which the blind would be broken for an individual or for all participants (e.g., for serious adverse events (SAEs)). Indicate to whom the intentional and unintentional breaking of the blind should be reported.*

*Sometimes blinding is attempted but is known to be imperfect because of obvious effects related to study intervention or control product in some participants (e.g., dry mouth, bradycardia, fever, injection site reactions, and changes in laboratory data). Such problems or potential problems should be identified and, if there are plans to assess the magnitude of the problem or manage it, these should be described (e.g., having endpoint measurements carried out by study staff shielded from information that might reveal study group assignment).*

*If the study allows for some investigators to remain unblinded (e.g., to allow them to adjust medication), the means of shielding other investigators should be explained. Describe efforts to ensure that the study intervention and control/placebo are as indistinguishable as possible. Measures to prevent unblinding by laboratory measurements, if used, should be described.*

*Include a description of your plans to manage and report inadvertent unblinding. If blinding is considered unnecessary to reduce bias for some or all of the observations, this should be explained (e.g., use of a random-zero sphygmomanometer eliminates possible observer bias in reading blood pressure and Holter tapes are often read by automated systems that are presumably immune to observer bias). If blinding is considered desirable but not feasible, the reasons and implications should be discussed.*

<Insert text>

## ○ STUDY INTERVENTION COMPLIANCE

*Define how adherence to the protocol (e.g., administration of study intervention, use of device,) will be assessed, and verified (if applicable, e.g., plasma assays, electronic monitoring devices, daily diaries). Include a discussion of what documents are mandatory to complete (e.g., participant drug log) and what source documents/records will be used to calculate study intervention compliance.*

<Insert text>

## ○ CONCOMITANT THERAPY

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*This section should be consistent with the medication restrictions in the inclusion/exclusion criteria previously listed. Describe the data that will be recorded related to permitted concomitant medications, supplements, complementary and alternative therapies, treatments, and/or procedures. Include details about when the information will be collected (e.g., screening, all study visits). Describe how allowed concomitant therapy might affect the outcome (e.g., drug-drug interaction, direct effects on the study endpoints) and how the independent effects of concomitant and study interventions could be ascertained.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[For this protocol, a prescription medication is defined as a medication that can be prescribed only by a properly authorized/licensed clinician. Medications to be reported in the Case Report Form (CRF) are concomitant prescription medications, over-the-counter medications and supplements.]

<Insert text>

---

## RESCUE MEDICINE

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*List all medications, treatments, and/or procedures that may be provided during the study for “rescue therapy” and relevant instructions about administration of rescue medications.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[The study site <will/will not> supply <specify type> rescue medication that will be <provided by the sponsor/obtained locally>. The following rescue medications may be used <specify name(s)>.

Although the use of rescue medications is allowable <at any time during the study>, the use of rescue medications should be delayed, if possible, for at least <insert timeframe> following the administration of

<study intervention>. The date and time of rescue medication administration as well as the name and dosage regimen of the rescue medication must be recorded.]

<Insert text>

## • STUDY INTERVENTION DISCONTINUATION AND PARTICIPANT DISCONTINUATION/WITHDRAWAL

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*Participants may withdraw voluntarily from the study or the PI may discontinue a participant from the study. This section should state which adverse events would result in discontinuation of study intervention or participant discontinuation/withdrawal. In addition, participants may discontinue the study intervention, but remain in the study for follow-up, especially for safety and efficacy study endpoints (if applicable). Consider requiring separate documentation for study intervention discontinuation and participant discontinuation/withdrawal from the study. In addition, a dedicated Case Report Form (CRF) page should capture the date and the specific underlying reason for discontinuation of study intervention or participant discontinuation/withdrawal.*

### ○ DISCONTINUATION OF STUDY INTERVENTION

*Describe the criteria for discontinuing the study intervention (e.g., halting rules), including any monitoring test(s) and associated clinical decision point(s). Include reasons for temporary discontinuation of the study intervention (e.g., type and quantity of adverse events), clearly stating the length of time, if applicable, and describe the data to be collected at the time of study intervention discontinuation and approaches for restarting administration of or rechallenging with study intervention.*

*Describe efforts that will be made to continue follow-up of participants who discontinue the study intervention, but remain in the study for follow-up, especially for safety and efficacy study endpoints (if applicable). Reasonable efforts must be made to undertake protocol-specified safety follow-up procedures to capture adverse events (AE), serious adverse events (SAE), and unanticipated problems (UPs).*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Discontinuation from <study intervention> does not mean discontinuation from the study, and remaining study procedures should be completed as indicated by the study protocol. If a clinically significant finding is identified (including, but not limited to changes from baseline) after enrollment, the investigator or qualified designee will determine if any change in participant management is needed. Any new clinically relevant finding will be reported as an adverse event (AE).

The data to be collected at the time of study intervention discontinuation will include the following:

- <Describe the procedures and data to be collected, as well as any follow-up evaluations>

<Insert text>

### ○ PARTICIPANT DISCONTINUATION/WITHDRAWAL FROM THE STUDY

*Provide a list of reasons participation may be discontinued. It may be appropriate to provide distinct discontinuation criteria for participants and cohorts. If so, both sets of criteria should be listed separately*



*and the distinction between the two must be stated clearly. Also, note that participants may withdraw voluntarily from the study or discontinue the study intervention at any time. But, investigators should seek to minimize participant discontinuation/withdrawal from study except for safety reasons.*

*In studies of implantable devices, a discussion should be included of any pertinent information that will be provided to withdrawn or discontinued participants (e.g., whether and how the device can be removed, how to replace batteries, how to obtain replacement parts, who to contact). In addition, it is important to capture the reason for withdrawal or discontinuation, as this may impact inclusion of participant data in the analysis of results (see **Section 9, Statistical Analyses**).*

*This section should include a discussion of replacement of participants who withdraw or discontinue early, if replacement is allowed. This section should not include a discussion of how these participants will be handled in the analysis of study data. This should be captured in the **Section 9, Statistical Analyses**.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Participants are free to withdraw from participation in the study at any time upon request. An investigator may discontinue or withdraw a participant from the study for the following reasons:

- Pregnancy
- Significant study intervention non-compliance
- If any clinical adverse event (AE), laboratory abnormality, or other medical condition or situation occurs such that continued participation in the study would not be in the best interest of the participant
- Disease progression which requires discontinuation of the study intervention
- If the participant meets an exclusion criterion (either newly developed or not previously recognized) that precludes further study participation
- Participant unable to receive <study intervention> for [x] days/weeks.]

The reason for participant discontinuation or withdrawal from the study will be recorded on the <specify> Case Report Form (CRF). Subjects who sign the informed consent form and are randomized but do not receive the study intervention may be replaced. Subjects who sign the informed consent form, and are randomized and receive the study intervention, and subsequently withdraw, or are withdrawn or discontinued from the study, <will> or <will not> be replaced.]

<Insert text>

## ○ LOST TO FOLLOW-UP

*The protocol should describe the nature and duration of study follow-up. Validity of the study is a potential issue when participants are lost to follow-up, as information that is important to the endpoint evaluation is then lost. Participants are considered lost to follow-up when they stop reporting to scheduled study visits and cannot be reached to complete all protocol-required study procedures. Describe the plans to minimize loss to follow-up and missing data.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[A participant will be considered lost to follow-up if he or she fails to return for <specify number of visits> scheduled visits and is unable to be contacted by the study site staff.

The following actions must be taken if a participant fails to return to the clinic for a required study visit:

- The site will attempt to contact the participant and reschedule the missed visit <specify time frame> and counsel the participant on the importance of maintaining the assigned visit schedule and ascertain if the participant wishes to and/or should continue in the study.
- Before a participant is deemed lost to follow-up, the investigator or designee will make every effort to regain contact with the participant (where possible, 3 telephone calls and, if necessary, a certified letter to the participant's last known mailing address or local equivalent methods). These contact attempts should be documented in the participant's medical record or study file.
- Should the participant continue to be unreachable, he or she will be considered to have withdrawn from the study with a primary reason of lost to follow-up.]

<Insert text>

## • STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

### ○ EFFICACY ASSESSMENTS

*List and describe all study procedures and evaluations to be done as part of the study to support the determination of efficacy, as per the primary and secondary objectives outlined in this protocol. Discuss the sequence of events that should occur during the screening process and any decision points regarding participant eligibility. Include the time frame prior to enrollment within which screening procedures/evaluations must be performed (e.g., within 28 days prior to enrollment). If a separate screening protocol is developed, describe how the screening protocol will be used to identify participants for this study. In addition, discuss any special conditions that must be achieved during the enrollment and/or initial administration of study intervention. Include the procedures for administering the study intervention and follow-up procedures after administration (e.g., assessment of vital signs), as well as any specifics about subsequent follow-up visits, and unscheduled visits. Also, note if a specifically qualified person (e.g., physician, psychologist) should be performing any of the assessments. Include any definitions used to characterize outcomes (e.g., criteria for determining occurrence of acute myocardial infarction, characterization of a stroke as thrombotic or hemorrhagic, distinction between transient ischemic attack and stroke), should be explained fully.*

*For participants that may discontinue or withdraw early, it is important to capture the rationale during the final visit. See **Section 7, Study Intervention Discontinuation and Participant Discontinuation/Withdrawal**, for details.*

*Note that the protocol should provide a high-level discussion of all procedures and detailed information can be further provided in a MOP or SOP. Provide justification for any sensitive procedures (e.g., provocative testing, deception). In addition, note where approaches to decrease variability, such as centralized laboratory assessments, are being employed. The specific timing of procedures/evaluations to be done at each study visit are captured in **Section 1.3, Schedule of Activities (SoA)** and the time points of these*

procedures do not need to be included here. In addition, indicate where appropriate, that procedures/evaluations will be performed by qualified personnel.

This section may include a list and description of the following procedures/evaluations, as applicable:

- **Physical examination** (e.g., height and weight, organ systems, motor or vision assessment, or other functional abilities). If appropriate, discuss what constitutes a targeted physical examination.
- **Radiographic or other imaging assessments.** State the specific imaging required and, as appropriate, provide description of what is needed to perform the specialized imaging. Details describing how to perform the imaging in a standard fashion and equipment specifications may be described in the study's MOP or a separate SOP.
- **Biological specimen collection and laboratory evaluations.** Include specific test components and estimated volume and type of specimens needed for each test. Specify laboratory methods to provide for appropriate longitudinal and cross-sectional comparison (e.g., use of consistent laboratory method throughout study, use of single, central laboratory for multi-site studies). If more than one laboratory will be used, specify which evaluations will be done by each laboratory. In addition, compliance with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) of 1988 should be addressed. If such compliance is not required, a brief discussion should be included explaining why this is the case. In addition, discussion should include whether any laboratory tests (e.g., diagnostics) that will be used are being developed concurrently or are commercially available. Special instructions for the preparation, handling, storage, and shipment of specimens should be briefly explained in this section with detailed discussion in the study's MOP.
- **Special assays or procedures required** (e.g., immunology assays, pharmacokinetic studies, flow cytometry assays, microarray, DNA sequencing). For research laboratory assays, include specific assays, estimated volume and type of specimen needed for each test. If more than one laboratory will be used, specify which assays will be done by each laboratory. Special instructions for the preparation, handling, storage, and shipment of specimens should be briefly explained in this section with detailed discussion in the study's MOP.
- **Administration of questionnaires or other instruments** for patient-reported outcomes, such as a daily diary.
- **Procedures that will be completed during the study as part of regular standard of clinical care.**

Include in this section a discussion of the results of any study specific procedures that will be provided to participant (e.g., radiographic or other imaging or laboratory evaluations). Address when endpoints will be assessed with respect to dosing of rescue medication, if applicable.

If an individual's medical chart or results of diagnostic tests performed as part of an individual's regular medical care are going to be used for screening or as a part of collection of trial data, Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) rules, other relevant federal or state laws, and local institutional requirements should be followed, as applicable. If this is the case, this section should note which information is to be obtained through review of existing data.

<Insert text>

List and describe all study procedures and evaluations to be done as part of the study to monitor safety and support the understanding of the study intervention's safety or that are done for other purposes (e.g., screening, eligibility, enrollment).

Discuss the sequence of events that should occur during the screening process and any decision points regarding participant eligibility. Include the time frame prior to enrollment within which screening procedures/ evaluations must be performed (e.g., within 28 days prior to enrollment). If a separate screening protocol is developed, describe how the screening protocol will be used to identify participants for this study. In addition, discuss any special conditions that must be achieved during the enrollment and/or initial administration of study intervention.

Note that the protocol should provide a high-level discussion of all procedures and detailed information can be further provided in a MOP or SOP. In addition, note where approaches to decrease variability, such as centralized laboratory assessments, are being employed. The specific timing of procedures/evaluations to be done at each study visit are captured in **Section 1.3, Schedule of activities(SoA)** and the time points of these procedures do not need to be included here. In addition, indicate where appropriate, that procedures/evaluations will be performed by qualified personnel.

This section may include a list and description of the following procedures/evaluations, as applicable:

- **Physical examination** (e.g., height and weight, organ systems, motor or vision assessment, or other functional abilities). If appropriate, discuss what constitutes a targeted physical examination.
- **Vital signs** (e.g., temperature, pulse, respirations, blood pressure). Carefully consider which vital signs (if any) should be measured to ensure that only essential data are collected. Include any specific instructions with respect to the collection and interpretation of vital signs.
- **Electrocardiograms (EKGs)**: specify if the EKG is for screening purposes only. Include any specific instructions for the collection and interpretation of the EKG (e.g., time points relative to dosing with study intervention or other evaluations). If EKGs will be analyzed at a central laboratory, instructions for the collection (e.g., equipment), transmission and archiving of the EKG data should be summarized in this protocol, and further outlined in the MOP. If the EKG will be read locally, indicate how these will be handled and in what format (e.g., digital or paper), as well as instructions with respect to local review.
- **Radiographic or other imaging assessments**. State the specific imaging required and, as appropriate, provide description of what is needed to perform the specialized imaging. Details describing how to perform the imaging in a standard fashion and equipment specifications may be described in the study's MOP or a separate SOP.
- **Biological specimen collection and laboratory evaluations**. Include specific test components and estimated volume and type of specimens needed for each test. Specify laboratory methods to provide for appropriate longitudinal and cross-sectional comparison (e.g., use of consistent laboratory method throughout study, use of single, central laboratory for multi-site studies). If more than one laboratory will be used, specify which evaluations will be done by each laboratory. In addition, compliance with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) of 1988 should be addressed. If such compliance is not required, a brief discussion should be included explaining why this is the case. In addition, discussion should include whether any laboratory tests (e.g., diagnostics) that will be used are being developed concurrently or are commercially available. Special instructions for the preparation, handling, storage, and shipment of specimens may be briefly explained in this section; detailed discussion should be included in the study's MOP.

- **Special assays or procedures required** (e.g., immunology assays, pharmacokinetic studies, flow cytometry assays, microarray, DNA sequencing). For research laboratory assays, include specific assays, estimated volume and type of specimen needed for each test. If more than one laboratory will be used, specify which assays will be done by each laboratory. Special instructions for the preparation, handling, storage, and shipment of specimens should be briefly explained in this section with detailed discussion in the study's MOP.
- **Counseling procedures, including any dietary or activity considerations** that need to be adhered to during study participation.
- **Assessment of study intervention adherence** or see Study Intervention Compliance, section 6.4
- **Administration of questionnaires or other instruments** for patient-reported outcomes, such as a daily diary.
- **Assessment of adverse events.** Describe provisions for follow-up of ongoing AEs/SAEs.

Include in this section a discussion of the results of any study specific procedures that will be provided to participant (e.g., radiographic or other imaging or laboratory evaluations).

As previously noted, if an individual's medical chart or results of diagnostic tests performed as part of an individual's regular medical care are going to be used for screening or as a part of collection of trial data, Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) rules, other relevant federal or state laws, and local institutional requirements should be followed, as applicable. If this is the case, this section should note which information is to be obtained through review of existing data.

<Insert text>

## ○ ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENTS

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

The following subsections are intended to highlight the specific assessments related to safety and the aspects of the study which are proposed to ensure the safety of trial participants. Consider developing this section in consultation with the study Medical Monitor. Consider the risks of the study intervention and other study procedures and the characteristics of the study population (e.g., vulnerable populations such as children). This section should be tailored for specific study characteristics, including but not limited to the following:

- The study involves an investigational new drug or investigational device
- The study involves washout from current medication regimen
- The study involves the use of placebo in a population with a diagnosed disease
- The study requires selection of an appropriate toxicity grading scale
- The study involves risks to individuals other than research participants (e.g., household or intimate contacts or communities, study clinicians, pharmacists or interventionists, etc.)

- *Reporting of certain events (e.g., suspected child abuse or substance abuse) is mandatory because of the study population or study design characteristics*
- *The study is conducted at multiple sites, and will require centralized safety oversight*

*In developing this section, consider the risks of the study intervention. Review and reference the applicable sources of information, such as the IB, package insert, device labeling, literature and other sources that describe the study intervention.*

---

#### DEFINITION OF ADVERSE EVENTS (AE)

*Provide the definition of an AE being used for the clinical trial. The FDA definition of an AE is used in this template since this template is for phase 2 or 3 IND and IDE studies. For some studies, definitions from the OHRP Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events; or ICH GCP definition may be more appropriate. However, it is important to note that FDA regulations require reporting based on the definition included in 21 CFR 312.32 (a) for studies performed under an IND, regardless of the definition of AE used in the protocol.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Adverse event means any untoward medical occurrence associated with the use of an intervention in humans, whether or not considered intervention-related (21 CFR 312.32 (a)).]

<Insert text>

---

#### DEFINITION OF SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)

*Provide the definition of an SAE being used for the clinical trial. The FDA definition of an SAE is used in this template since this template is for phase 2 or 3 IND and IDE studies. It is important to note that FDA regulations require reporting based on the definition included in 21 CFR 312.32 (a) for studies performed under an IND, regardless of the definition of SAE used in the protocol. Note that the example text provided is from the drug regulations (21 CFR 312.32 (a)). There is no definition for SAE in the device regulations. Therefore, investigators should develop an appropriate definition for their study. This definition could include an unanticipated adverse device effect, but an SAE is broader than that definition. According to 21 CFR 812.3(s), an “unanticipated adverse device effect means any serious adverse effect on health or safety or any life-threatening problem or death caused by, or associated with, a device, if that effect, problem, or death was not previously identified in nature, severity, or degree of incidence in the investigational plan or application (including a supplementary plan or application), or any other unanticipated serious problem associated with a device that relates to the rights, safety, or welfare of subjects.”*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[An adverse event (AE) or suspected adverse reaction is considered "serious" if, in the view of either the investigator or sponsor, it results in any of the following outcomes: death, a life-threatening adverse event, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, or a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered serious when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the participant and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.]

<Insert text>



---

## CLASSIFICATION OF AN ADVERSE EVENT

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections will include a discussion of how AEs will be classified.*

---

### 1.1.1.1 SEVERITY OF EVENT

*All AEs will be assessed by the study clinician using a protocol defined grading system. Describe the method of grading an AE for severity. For example, many toxicity tables are available for use and are adaptable to various study designs. Selection of a toxicity table or severity scale should be made in consultation with the study Medical Monitor.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[For adverse events (AEs) not included in the protocol defined grading system, the following guidelines will be used to describe severity.

- **Mild** – Events require minimal or no treatment and do not interfere with the participant’s daily activities.
- **Moderate** – Events result in a low level of inconvenience or concern with the therapeutic measures. Moderate events may cause some interference with functioning.
- **Severe** – Events interrupt a participant’s usual daily activity and may require systemic drug therapy or other treatment. Severe events are usually potentially life-threatening or incapacitating. Of note, the term “severe” does not necessarily equate to “serious”.]

<Insert text>

---

### 1.1.1.2 RELATIONSHIP TO STUDY INTERVENTION

*All AEs will have their relationship to study intervention or study participation assessed with a level of specificity appropriate to the study design. The clinician’s assessment of an AE’s relationship to study intervention (drug, biologic, device) is part of the documentation process, but it is not a factor in determining what is or is not reported in the study. Describe the method of determining the relationship of an AE to a study intervention. If there is any doubt as to whether a clinical observation is an AE, the event should be reported. Some protocols may use a binary assessment (related/not related); others may have a scale of relatedness. Evaluation of relatedness must consider etiologies such as natural history of the underlying disease, concurrent illness, concomitant therapy, study-related procedures, accidents, and other external factors. In a clinical trial, the study intervention must always be suspect.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[All adverse events (AEs) must have their relationship to study intervention assessed by the clinician who examines and evaluates the participant based on temporal relationship and his/her clinical judgment. The degree of certainty about causality will be graded using the categories below. In a clinical trial, the study product must always be suspect.

- **Related** – The AE is known to occur with the study intervention, there is a reasonable possibility that the study intervention caused the AE, or there is a temporal relationship between the study intervention and event. Reasonable possibility means that there is evidence to suggest a causal relationship between the study intervention and the AE.
- **Not Related** – There is not a reasonable possibility that the administration of the study intervention caused the event, there is no temporal relationship between the study intervention and event onset, or an alternate etiology has been established.

OR

- **Definitely Related** – There is clear evidence to suggest a causal relationship, and other possible contributing factors can be ruled out. The clinical event, including an abnormal laboratory test result, occurs in a plausible time relationship to study intervention administration and cannot be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. The response to withdrawal of the study intervention (dechallenge) should be clinically plausible. The event must be pharmacologically or phenomenologically definitive, with use of a satisfactory rechallenge procedure if necessary.
- **Probably Related** – There is evidence to suggest a causal relationship, and the influence of other factors is unlikely. The clinical event, including an abnormal laboratory test result, occurs within a reasonable time after administration of the study intervention, is unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and follows a clinically reasonable response on withdrawal (dechallenge). Rechallenge information is not required to fulfill this definition.
- **Potentially Related** – There is some evidence to suggest a causal relationship (e.g., the event occurred within a reasonable time after administration of the trial medication). However, other factors may have contributed to the event (e.g., the participant’s clinical condition, other concomitant events). Although an AE may rate only as “possibly related” soon after discovery, it can be flagged as requiring more information and later be upgraded to “probably related” or “definitely related”, as appropriate.
- **Unlikely to be related** – A clinical event, including an abnormal laboratory test result, whose temporal relationship to study intervention administration makes a causal relationship improbable (e.g., the event did not occur within a reasonable time after administration of the study intervention) and in which other drugs or chemicals or underlying disease provides plausible explanations (e.g., the participant’s clinical condition, other concomitant treatments).
- **Not Related** – The AE is completely independent of study intervention administration, and/or evidence exists that the event is definitely related to another etiology. There must be an alternative, definitive etiology documented by the clinician.]

<Insert text>

#### EXPECTEDNESS

*Expected adverse reactions are AEs that are known to occur for the study intervention being studied and should be collected in a standard, systematic format using a grading scale based on functional assessment or magnitude of reaction. Identify the source of the reference safety information used to determine the*

*expectedness of the AE (e.g., IB, approved labeling). Expectedness is assessed based on the awareness of AEs previously observed, not on the basis of what might be anticipated from the properties of the study intervention.*

*An AE or suspected adverse reaction is considered "unexpected" if it is not listed in the IB, package insert, or device labeling or is not listed at the specificity or severity that has been observed; or, if an IB is not required or available, is not consistent with the risk information described in the protocol, as amended. For example, under this definition, hepatic necrosis would be unexpected (by virtue of greater severity) if the IB or package insert referred only to elevated hepatic enzymes or hepatitis. Similarly, cerebral thromboembolism and cerebral vasculitis would be unexpected (by virtue of greater specificity) if the IB or package insert listed only cerebral vascular accidents. "Unexpected," as used in this definition, also refers to AEs or suspected adverse reactions that are mentioned in the IB, package insert, or device labeling as occurring with a class of drugs (or other medical products) or as anticipated from the pharmacological properties or other characteristics of the study intervention, but are not specifically mentioned as occurring with the particular study intervention under investigation.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[<Insert role> will be responsible for determining whether an adverse event (AE) is expected or unexpected. An AE will be considered unexpected if the nature, severity, or frequency of the event is not consistent with the risk information previously described for the study intervention.]

<Insert text>

---

#### TIME PERIOD AND FREQUENCY FOR EVENT ASSESSMENT AND FOLLOW-UP

*Describe how AEs and SAEs will be identified and followed until resolved or considered stable. Specify procedures for recording and follow-up of AEs and SAEs that are consistent with the information contained within **Section 8.2, Safety and Other Assessments** including what assessment tools will be used to monitor AEs. Include duration of follow-up after appearance of events (e.g., 1 week, 2 months).*

*An unsolicited AE would occur without any prompting or in response to a general question such as "Have you noticed anything different since you started the study; began the study intervention, etc." A solicited AE is one that is specifically solicited such as "Have you noticed any dry mouth since you started the study medication?"*

- *Describe which AEs will be collected as solicited events. Plan the reporting and data collection system to avoid double capture (captured both as an unsolicited and a solicited AE).*
- *Describe how unsolicited events will be captured.*
- *Include time period of collection (e.g., Days 0 -28) and note how long SAEs are collected – usually collected through entire study.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[The occurrence of an adverse event (AE) or serious adverse event (SAE) may come to the attention of study personnel during study visits and interviews of a study participant presenting for medical care, or upon review by a study monitor.

All AEs including local and systemic reactions not meeting the criteria for SAEs will be captured on the appropriate case report form (CRF). Information to be collected includes event description, time of onset, clinician's assessment of severity, relationship to study product (assessed only by those with the training

and authority to make a diagnosis), and time of resolution/stabilization of the event. All AEs occurring while on study must be documented appropriately regardless of relationship. All AEs will be followed to adequate resolution.

Any medical condition that is present at the time that the participant is screened will be considered as baseline and not reported as an AE. However, if the study participant's condition deteriorates at any time during the study, it will be recorded as an AE.

Changes in the severity of an AE will be documented to allow an assessment of the duration of the event at each level of severity to be performed. AEs characterized as intermittent require documentation of onset and duration of each episode.

<Insert role or name> will record all reportable events with start dates occurring any time after informed consent is obtained until 7 (for non-serious AEs) or 30 days (for SAEs) after the last day of study participation. At each study visit, the investigator will inquire about the occurrence of AE/SAEs since the last visit. Events will be followed for outcome information until resolution or stabilization.]

<Insert text>

---

### 1.1.2 ADVERSE EVENT REPORTING

*This section addresses responsibilities of investigators for reporting of AEs. However, it is important to recognize that sponsors have additional responsibilities under regulations that are not described in this template and should be incorporated into relevant SOPs.*

*Describe the AE reporting procedures, including timeframes. Further details should be included in a MOP or SOP including a description and a flow chart of when events are reported to various oversight (e.g., Data and Safety Monitoring Board (DSMB), safety monitoring committee, independent safety monitor) and regulatory groups, and what study staff are responsible for completing and signing off on the AE reports, and who will receive notification of AEs. According to 21 CFR 312.64(b), "...The investigator must record nonserious adverse events and report them to the sponsor according to the timetable for reporting specified in the protocol".*

*In addition, list any disease-related events (DREs) common in the study population (e.g., expected), which will not be reported per the standard process for reporting, as applicable. Describe how these events will be recorded and monitored.*

<Insert text>

---

### 1.1.3 SERIOUS ADVERSE EVENT REPORTING

*This section addresses responsibilities of investigators for reporting of SAEs. However, it is important to recognize that sponsors have additional responsibilities under regulations that are not described in this template and should be incorporated into relevant SOPs.*

*Describe the SAE reporting procedures, including timeframes. Further details should be included in a MOP or SOP including a description and a flow chart of when events are reported to various oversight and regulatory groups, and what study staff are responsible for completing and signing off on the SAE reports, and who will receive notification of SAEs.*

*Generally, any AE considered serious by the PI or Sub-investigator or which meets the definition of an SAE included in **Section 8.3.2, Definition of Serious Adverse Events** must be submitted on an SAE form to the*

Data Coordinating Center (DCC) if one exists for the study. Studies overseen by a DSMB or other independent oversight body (e.g., safety monitoring committee, independent safety monitor), may be required to submit expedited notification of all SAEs or only SAEs thought to be related to study intervention.

According to 21 CFR 312.64(b), “An investigator must immediately report to the sponsor any serious adverse event, whether or not considered drug related, including those listed in the protocol or investigator brochure and must include an assessment of whether there is a reasonable possibility that the drug caused the event. Study endpoints that are serious adverse events (e.g., all-cause mortality) must be reported in accordance with the protocol unless there is evidence suggesting a causal relationship between the drug and the event (e.g., death from anaphylaxis). In that case, the investigator must immediately report the event to the sponsor...”

According to 21 CFR 312.32(c)(1), “the sponsor must notify FDA and all participating investigators...in an IND safety report of potential serious risks, from clinical trials or any other source, as soon as possible, but in no case later than 15 calendar days after the sponsor determines that the information qualifies for reporting... In each IND safety report, the sponsor must identify all IND safety reports previously submitted to FDA concerning a similar suspected adverse reaction, and must analyze the significance of the suspected adverse reaction in light of previous, similar reports or any other relevant information. The sponsor must report any suspected adverse reaction that is both serious and unexpected. The sponsor must report an adverse event as a suspected adverse reaction only if there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event, such as:

- (A) A single occurrence of an event that is uncommon and known to be strongly associated with drug exposure (e.g., angioedema, hepatic injury, Stevens-Johnson Syndrome);
- (B) One or more occurrences of an event that is not commonly associated with drug exposure, but is otherwise uncommon in the population exposed to the drug (e.g., tendon rupture);
- (C) An aggregate analysis of specific events observed in a clinical trial (such as known consequences of the underlying disease or condition under investigation or other events that commonly occur in the study population independent of drug therapy) that indicates those events occur more frequently in the drug treatment group than in a concurrent or historical control group.”

Furthermore, according to 21 CFR 312.32(c)(2), “the sponsor must also notify FDA of any unexpected fatal or life-threatening suspected adverse reaction as soon as possible but in no case later than 7 calendar days after the sponsor's initial receipt of the information.”

As noted previously, an unanticipated adverse device effect could be considered an SAE (**Section 8.3.2, Definition of Serious Adverse Events**). For IDE studies, according to 21 CFR 812.150(a)(1), “an investigator shall submit to the sponsor and to the reviewing IRB a report of any unanticipated adverse device effect occurring during an investigation as soon as possible, but in no event later than 10 working days after the investigator first learns of the effect.” In addition, according to 21 CFR 812.150(b)(1), “A sponsor who conducts an evaluation of an unanticipated adverse device effect under 812.46(b) shall report the results of such evaluation to FDA and to all reviewing IRB's and participating investigators within 10 working days after the sponsor first receives notice of the effect. Thereafter the sponsor shall submit such additional reports concerning the effect as FDA requests.”

Example text provided as a guide, customize as needed:

Example 1, applicable for a drug or biologic protocol:

[The study clinician will immediately report to the sponsor any serious adverse event, whether or not considered study intervention related, including those listed in the protocol or investigator brochure and must include an assessment of whether there is a reasonable possibility that the study intervention caused the event. Study endpoints that are serious adverse events (e.g., all-cause mortality) must be reported in

accordance with the protocol unless there is evidence suggesting a causal relationship between the study intervention and the event (e.g., death from anaphylaxis). In that case, the investigator must immediately report the event to the sponsor.

All serious adverse events (SAEs) will be followed until satisfactory resolution or until the site investigator deems the event to be chronic or the participant is stable. Other supporting documentation of the event may be requested by the Data Coordinating Center (DCC)/study sponsor and should be provided as soon as possible.

The study sponsor will be responsible for notifying the Food and Drug Administration (FDA) of any unexpected fatal or life-threatening suspected adverse reaction as soon as possible, but in no case later than 7 calendar days after the sponsor's initial receipt of the information. In addition, the sponsor must notify FDA and all participating investigators in an Investigational New Drug (IND) safety report of potential serious risks, from clinical trials or any other source, as soon as possible, but in no case later than 15 calendar days after the sponsor determines that the information qualifies for reporting.]

OR

*Example 2, applicable for device protocol:*

[The study investigator shall complete an Unanticipated Adverse Device Effect Form and submit to the study sponsor and to the reviewing Institutional Review Board (IRB) as soon as possible, but in no event later than 10 working days after the investigator first learns of the effect. The study sponsor is responsible for conducting an evaluation of an unanticipated adverse device effect and shall report the results of such evaluation to the Food and Drug Administration (FDA) and to all reviewing IRBs and participating investigators within 10 working days after the sponsor first receives notice of the effect. Thereafter, the sponsor shall submit such additional reports concerning the effect as FDA requests.]

<Insert text>

---

#### 1.1.4 REPORTING EVENTS TO PARTICIPANTS

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*Describe how participants will be informed about AEs and SAEs, and study-related results on an individual or aggregate level. In addition, describe plans for detecting and managing incidental findings associated with study procedures.*

<Insert text>

---

#### 1.1.5 EVENTS OF SPECIAL INTEREST

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*Describe any other events that merit reporting to the sponsor, study leadership, IRB, and regulatory agencies. For example, in oncology trials, secondary malignancies are often captured.*

*Include any other reportable events not already included in the previous sections, such as cardiovascular and death events, medical device incidents (including malfunctions), laboratory test abnormalities, and study intervention overdose.*

<Insert text>



### 1.1.6 REPORTING OF PREGNANCY

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable. Pregnancy is not an adverse event, but some studies will require unique considerations if pregnancy was to occur during the study.*

*State the study's pregnancy-related policy and procedure. Include appropriate mechanisms for reporting to the DCC or NIH, the IND or IDE sponsor, study leadership, IRB, and regulatory agencies. Provide appropriate modifications to study procedures (e.g., discontinuation of study intervention, while continuing safety follow-up, requesting permission to follow pregnant women to pregnancy outcome).*

<Insert text>

## 1.2 UNANTICIPATED PROBLEMS

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

### 1.2.1 DEFINITION OF UNANTICIPATED PROBLEMS (UP)

*The reporting of UPs applies to non-exempt human subjects research conducted or supported by HHS. Provide the definition of an UP being used for this clinical trial. An incident, experience, or outcome that meets the definition of an UP generally will warrant consideration of changes to the protocol or consent in order to protect the safety, welfare, or rights of participants or others. Other UPs may warrant corrective actions at a specific study site. Examples of corrective actions or changes that might need to be considered in response to an UP include:*

- *Modification of inclusion or exclusion criteria to mitigate the newly identified risks*
- *Implementation of additional safety monitoring procedures*
- *Suspension of enrollment of new participants or halting of study procedures for enrolled participants*
- *Modification of informed consent documents to include a description of newly recognized risks*
- *Provision of additional information about newly recognized risks to previously enrolled participants.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[The Office for Human Research Protections (OHRP) considers unanticipated problems involving risks to participants or others to include, in general, any incident, experience, or outcome that meets **all** of the following criteria:

- Unexpected in terms of nature, severity, or frequency given (a) the research procedures that are described in the protocol-related documents, such as the Institutional Review Board (IRB)-approved research protocol and informed consent document; and (b) the characteristics of the participant population being studied;

- Related or possibly related to participation in the research (“possibly related” means there is a reasonable possibility that the incident, experience, or outcome may have been caused by the procedures involved in the research); and
- Suggests that the research places participants or others at a greater risk of harm (including physical, psychological, economic, or social harm) than was previously known or recognized.

*Additional example text, applicable for device protocols:*

[This definition could include an unanticipated adverse device effect, any serious adverse effect on health or safety or any life-threatening problem or death caused by, or associated with, a device, if that effect, problem, or death was not previously identified in nature, severity, or degree of incidence in the investigational plan or application (including a supplementary plan or application), or any other unanticipated serious problem associated with a device that relates to the rights, safety, or welfare of subjects (21 CFR 812.3(s)).]

<Insert text>

---

### 1.2.2 UNANTICIPATED PROBLEM REPORTING

*This section addresses responsibilities of investigators for reporting of UPs. Describe the UP reporting procedures, including timeframes. Further details should be included in a MOP or SOP including a description and a flow chart of when events are reported to various oversight (e.g., DSMB, safety monitoring committee, independent safety monitor) and regulatory groups, and what study staff are responsible for completing and signing off on the UP report forms.*

*Institutions engaged in human subjects research conducted or supported by Department of Health and Human Services (DHHS) must have written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB, appropriate institutional officials, and any supporting department or agency head of any unanticipated problem involving risks to subjects or others (45 CFR 46.103(b)(5)). Furthermore, for research covered by an assurance approved for federal wide use by OHRP, DHHS regulations at 45 CFR 46.103(a) require that institutions promptly report any unanticipated problems to OHRP.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[The investigator will report unanticipated problems (UPs) to the reviewing Institutional Review Board (IRB) and to the Data Coordinating Center (DCC)/lead principal investigator (PI). The UP report will include the following information:

- Protocol identifying information: protocol title and number, PI’s name, and the IRB project number;
- A detailed description of the event, incident, experience, or outcome;
- An explanation of the basis for determining that the event, incident, experience, or outcome represents an UP;
- A description of any changes to the protocol or other corrective actions that have been taken or are proposed in response to the UP.

To satisfy the requirement for prompt reporting, UPs will be reported using the following timeline:

- UPs that are serious adverse events (SAEs) will be reported to the IRB and to the DCC/study sponsor within <insert timeline in accordance with policy> of the investigator becoming aware of the event.
- Any other UP will be reported to the IRB and to the DCC/study sponsor within <insert timeline in accordance with policy> of the investigator becoming aware of the problem.
- All UPs should be reported to appropriate institutional officials (as required by an institution's written reporting procedures), the supporting agency head (or designee), and the Office for Human Research Protections (OHRP) within <insert timeline in accordance with policy> of the IRB's receipt of the report of the problem from the investigator.]

*Additional example text, applicable for device protocol:*

[An investigator shall submit to the sponsor and to the reviewing Institutional Review Board (IRB) a report of any unanticipated adverse device effect occurring during an investigation as soon as possible, but in no event later than 10 working days after the investigator first learns of the effect (21 CFR 812.150(a)(1)), A sponsor who conducts an evaluation of an unanticipated adverse device effect under 812.46(b) shall report the results of such evaluation to the Food and Drug Administration (FDA) and to all reviewing IRB's and participating investigators within 10 working days after the sponsor first receives notice of the effect. Thereafter the sponsor shall submit such additional reports concerning the effect as FDA requests (21 CFR 812.150(b)(1)).

<Insert text>

### 1.2.3 REPORTING UNANTICIPATED PROBLEMS TO PARTICIPANTS

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*Describe how participants will be informed about UPs on an individual or aggregate level.*

<Insert text>

## 2 STATISTICAL CONSIDERATIONS

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should describe the statistical tests and analysis plans for the protocol. They should indicate how the study will answer the most important questions with precision and a minimum of bias, while remaining feasible. Many elements below can be found in ICH Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials and the CONSORT statement which describes standards for improving the quality of reporting randomized controlled trials.*

*State whether there will be a formal Statistical Analysis Plan (SAP). A formal SAP should be completed prior to database lock and unblinding of the study data. The SAP generally includes additional statistical analysis detail (e.g., more detail of analysis populations, summary of statistical strategies). If a separate SAP will be developed, subsections below can be summarized.*

## 2.1 STATISTICAL HYPOTHESES

*State the formal and testable null and alternative hypotheses for primary and key secondary endpoints, specifying the type of comparison (e.g., superiority, equivalence or non-inferiority, dose response) and time period for which each endpoint will be analyzed.*

- Primary Efficacy Endpoint(s):

<Insert text>

- Secondary Efficacy Endpoint(s):

<Insert text>

## 2.2 SAMPLE SIZE DETERMINATION

*Include number of participants to recruit, screen, and enroll to have adequate power to test the key hypotheses for the study. Provide all information needed to validate your calculations and judge the feasibility of enrolling and following the necessary number of participants. In particular, specify all of the following:*

- Outcome measure used for calculations (almost always the primary variable)
- Test statistic
- Null and alternative hypotheses
- Type I error rate (alpha)
- Power level (e.g., 80% power)
- Assumed event rate for dichotomous outcome (or mean and variance of continuous outcome) for each study arm, justified and referenced by historical data as much as possible
- Statistical method used to calculate the sample size, with a reference for it and for any software utilized
- Anticipated impact of dropout rates, withdrawal, cross-over to other study arms, missing data, etc. on study power (see also **9.4.2 Analysis of the Primary Efficacy Endpoint(s)** and **9.4.3 Analysis of the Secondary Endpoint(s)**)
- Method for adjusting calculations for planned interim analyses, if any (**Section 9.4.6, Planned Interim Analyses**).

*Further, present calculations from a suitable range of assumptions to gauge the robustness of the proposed sample size.*

*Discuss whether the sample size provides sufficient power for addressing secondary endpoints or exploratory analyses (e.g., subgroup analyses or moderator analyses involving an interaction term, **Section 9.4.9, Exploratory Analyses**).*

<Insert text>

## 2.3 POPULATIONS FOR ANALYSES

*Clearly identify and describe the analysis datasets (e.g., which participants will be included in each). As a guide, this may include, but is not limited to, any or all of the following:*

- *Intention-to-Treat (ITT) Analysis Dataset (i.e., all randomized participants)*
- *Modified Intention-to-Treat Analysis Dataset (e.g., participants who took at least one dose of study intervention and/or have some particular amount of follow-up outcome data)*
- *Safety Analysis Dataset: defines the subset of participants for whom safety analyses will be conducted (e.g., participants who took at least one dose of study intervention)*
- *Per-Protocol Analysis Dataset: defines a subset of the participants in the full analysis (ITT) set who complied with the protocol sufficiently to ensure that these data would be likely to represent the effects of study intervention according to the underlying scientific model (e.g., participants who took at least 80% of study intervention for 80% of the days within the maintenance period)*
- *Other Datasets that may be used for sensitivity analyses*

<Insert text>

## 2.4 STATISTICAL ANALYSES

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*The following subsections should include a description of the planned statistical methods.*

### 2.4.1 GENERAL APPROACH

*As a guide, the following should be addressed, as appropriate:*

- *For descriptive statistics, describe how categorical and continuous data will be presented (e.g., percentages, means with standard deviations, median, range).*
- *For inferential tests, indicate the p-value and confidence intervals for statistical significance (Type I error) and whether one or two-tailed.*
- *Indicate whether covariates will be pre-specified in the sections below or later in a SAP.*
- *State whether checks of assumptions (e.g., normality) underlying statistical procedures will be performed and whether any corrective procedures will be applied (e.g., transformation or nonparametric tests).*

<Insert text>

### 2.4.2 ANALYSIS OF THE PRIMARY EFFICACY ENDPOINT(S)

*For each primary endpoint:*

- *Define the measurement or observation and describe how it is calculated, if not readily apparent*
- *Describe the scale (nominal/binary/categorical, ordinal, interval); state if it is measured as a single endpoint/summary measure or repeated measure*
- *Describe the statistical procedure(s) that will be used to analyze the primary endpoint (e.g., multiple regression, repeated measures mixed models, logistic regression, Analysis of Covariance (ANCOVA)). Describe the covariates and factors in the model. Provide your rationale for covariates and how they will be selected to achieve a parsimonious model. If the decision to specify covariates is deferred for the SAP, indicate here.*

- Describe how results of statistical procedure(s) will be presented (e.g., adjusted means (Least-squares means (LSMEANS)) with standard errors, odds ratios with 95% confidence intervals, prevalence rates, number-needed-to-treat)
- Describe details to check assumptions required for certain types of analyses (e.g., proportional hazards, transformations or, when appropriate, nonparametric tests)
- Describe the Populations for which the analysis will be conducted, as discussed in **Section 9.3, Populations for Analyses**
- Describe how missing data will be handled (e.g., type of imputation technique, if any, and provide justification), and approach to handling outliers, nonadherence and lost to follow-up
- If there is more than one primary endpoint or more than one analysis of a particular endpoint, state the statistical adjustment used for Type I error criteria or give reasons why it was considered unnecessary.

Note if more than one endpoint: the statistical approach for endpoints with the same analytic issues can be described as a group.

<Insert text>

---

#### 2.4.3 ANALYSIS OF THE SECONDARY ENDPOINT(S)

For each secondary endpoint:

- Note if analysis of secondary endpoint(s) are dependent on findings of primary endpoint
- Define the measurement or observation and describe how it is calculated, if not readily apparent
- Describe the scale (nominal/binary/categorical, ordinal, and interval); state if it is measured as a single endpoint/summary measure or repeated measure.
- Describe the statistical procedure(s) that will be used to analyze the secondary endpoint (e.g., multiple regression, repeated measures mixed models, logistic regression, ANCOVA). Describe the covariates and factors in the model. Provide rationale for covariates and how they will be selected to achieve a parsimonious model. If decision to specify covariates is deferred for the SAP, indicate here.
- Describe how results of statistical procedure(s) will be presented (e.g., adjusted means (LSMEANS) with standard errors, odds ratios with 95% confidence intervals, prevalence rates, and number-needed-to-treat).
- Describe details to check assumptions required for certain types of analyses (e.g., proportional hazards, transformations or, when appropriate, nonparametric tests).
- Describe the Populations for which the analysis will be conducted as discussed in **Section 9.3, Populations for Analyses**.
- Describe how missing data will be handled (e.g., type of imputation technique, if any, and provide justification), and approach to handling outliers, nonadherence and lost to follow-up.
- If there is more than one primary endpoint or more than one analysis of a particular endpoint, state the statistical adjustment used for Type I error criteria or give reasons why it was considered unnecessary.

Note if more than one endpoint: the statistical approach for endpoints with the same analytic issues can be described as a group.



<Insert text>

---

#### 2.4.4 SAFETY ANALYSES

*Describe how safety endpoints will be analyzed (e.g., as summary statistics during treatment and/or as change scores from baselines such as shift tables). If your study is evaluating a formal safety endpoint, all of the factors to be included in **Section 9.4.2, Analysis of the Primary Efficacy Endpoint(s)** should be included here. Describe how AEs will be coded (e.g., Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)), calculated (e.g., each AE will be counted once only for a given participant), presented (e.g., severity, frequency, and relationship of AEs to study intervention will be presented by System Organ Class (SOC) and preferred term groupings) and what information will be reported about each AE (e.g., start date, stop date, severity, relationship, expectedness, outcome, and duration). Adverse events leading to premature discontinuation from the study intervention and serious treatment-emergent AEs should be presented either in a table or a listing. The information included here should be consistent with the information contained within **Section 8.2, Safety and Other Assessments**.*

<Insert text>

---

#### 2.4.5 BASELINE DESCRIPTIVE STATISTICS

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*Intervention groups should be compared on baseline characteristics, including demographics and laboratory measurements, using descriptive statistics. Discuss planned baseline descriptive statistics, indicate whether inferential statistics will be used.*

<Insert text>

---

#### 2.4.6 PLANNED INTERIM ANALYSES

*Include content in this section if applicable, otherwise note as not-applicable.*

*This section should describe the types of statistical interim analyses and halting guidelines (if any) that are proposed, including their timing and who reviews the interim analyses. In addition, if the interim analyses could result in an adjusted sample size, discuss the statistical algorithm to be used when evaluating results. Pre-specify, to the extent possible, the criteria that would prompt an interim review of safety and efficacy data and trial futility. Describe who performs the statistical analysis and who reviews the analysis. In addition, discuss whether they are unblinded and how the blinding will be preserved.*

*If statistical rules will be used to halt enrollment into all or a portion of the study (e.g., for safety or futility), describe the statistical techniques and their operating characteristics. If formal interim analyses will be performed, provide unambiguous and complete instructions so that an independent statistician could perform the analyses.*

*Describe safety findings that would prompt temporary suspension of enrollment and/or study intervention use until a safety review is convened (either routine or ad hoc). Provide details of the proposed rules for halting study enrollment or study intervention/administration of study product for safety, including whether they pertain to the entire study, specific study arms or participant subgroups, or other components of the study.*

State how endpoints will be monitored, the frequency of monitoring, and the specific definitions of proposed halting guidelines. Examples of findings that might trigger a safety review are the number of SAEs overall, the number of occurrences of a particular type of SAE, severe AEs/reactions, or increased frequency of events.

Also, discuss the impact of the interim analysis (if being done) on the final efficacy analyses, particularly on Type I error.

This section should be consistent with **Section 7, Study Intervention Discontinuation and Participant Discontinuation/Withdrawal**.

<Insert text>

---

#### 2.4.7 SUB-GROUP ANALYSES

Describe how the primary endpoint will be analyzed based on age, sex, race/ethnicity or other demographic characteristic(s) or provide justification for why such analyses are not warranted (e.g., study intervention only for use in men or children).

Describe how the secondary endpoint(s) will be analyzed based on age, sex, race/ethnicity or other demographic characteristic(s) or provide justification for why such analyses are not warranted (e.g., study intervention only for use in men or children).

<Insert text>

---

#### 2.4.8 TABULATION OF INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA

State whether individual participant data will be listed by measure and time point.

<Insert text>

---

#### 2.4.9 EXPLORATORY ANALYSES

Exploratory analyses cannot be used as confirmatory proof for registration trials. All planned exploratory analyses should be specified in the protocol.

<Insert text>

### 3 SUPPORTING DOCUMENTATION AND OPERATIONAL CONSIDERATIONS

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

#### 3.1 REGULATORY, ETHICAL, AND STUDY OVERSIGHT CONSIDERATIONS

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

The following subsections should include a description of the regulatory and ethical considerations, and context for the conduct of the trial. Of note, the guiding ethical principles being followed by this study are included in the **Statement of Compliance** at the beginning of this protocol. For NIH Intramural Research

Program studies only: A statement referencing compliance with NIH Human Research Protections Program policies and procedures is adequate for **Subsection 10.1.1, Informed Consent Process**.

### 3.1.1 INFORMED CONSENT PROCESS

No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.

The following subsections should describe the procedures for obtaining and documenting informed consent of study participants. State if a separate screening consent will be used. If a separate screening consent will not be used, the study consent must be signed prior to conducting study screening procedures.

In obtaining and documenting informed consent, the investigator must comply with applicable regulatory requirements (e.g., 45 CFR Part 46, 21 CFR Part 50, 21 CFR Part 56) and should adhere to ICH GCP. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB's written approval for the protocol and the written informed consent form(s) and any other written information to be provided to the participants.

#### 3.1.1.1 CONSENT/ASSENT AND OTHER INFORMATIONAL DOCUMENTS PROVIDED TO PARTICIPANTS

This section should demonstrate that the consent form contains all required regulatory elements. List all consent and/or assent documents and materials submitted with this protocol. Include consent and/or assent forms, printed or web-based materials, phone scripts and any other related material.

If needed, describe special documents or materials (e.g., Braille, another language, audio recording)

Example text provided as a guide, customize as needed:

[Consent forms describing in detail the study intervention, study procedures, and risks are given to the participant and written documentation of informed consent is required prior to starting intervention/administering study intervention. The following consent materials are submitted with this protocol <insert list>.]

<Insert text>

#### 3.1.1.2 CONSENT PROCEDURES AND DOCUMENTATION

Describe how informed consent will be administered. Describe any proposed waivers or alterations to informed consent. Describe any special circumstances regarding obtaining consent. Describe plans for obtaining consent from speakers of language other than English. Describe procedures for obtaining surrogate consent for those unable to consent on their own behalf. This section should be consistent with **Section 5.5, Strategies for Recruitment and Retention** when describing consent plans and special considerations for children or other vulnerable participants. Address re-consent processes for children who become adults or emancipated during a study.

Example text provided as a guide, customize as needed:

[Informed consent is a process that is initiated prior to the individual's agreeing to participate in the study and continues throughout the individual's study participation. Consent forms will be Institutional Review Board (IRB)-approved and the participant will be asked to read and review the document. The investigator will explain the research study to the participant and answer any questions that may arise. A verbal

explanation will be provided in terms suited to the participant's comprehension of the purposes, procedures, and potential risks of the study and of their rights as research participants. Participants will have the opportunity to carefully review the written consent form and ask questions prior to signing. The participants should have the opportunity to discuss the study with their family or surrogates or think about it prior to agreeing to participate. The participant will sign the informed consent document prior to any procedures being done specifically for the study. Participants must be informed that participation is voluntary and that they may withdraw from the study at any time, without prejudice. A copy of the informed consent document will be given to the participants for their records. The informed consent process will be conducted and documented in the source document (including the date), and the form signed, before the participant undergoes any study-specific procedures. The rights and welfare of the participants will be protected by emphasizing to them that the quality of their medical care will not be adversely affected if they decline to participate in this study.]

<Insert text>

---

## STUDY DISCONTINUATION AND CLOSURE

*List possible reasons for termination or temporary suspension of the study (e.g., study closure based on PI decision, sponsor/funder decision, regulatory or other oversight bodies; review of serious, unexpected, and related AEs; noncompliance; futility). For any study that is prematurely terminated or temporarily suspended, the PI will promptly inform study participants, the IRB, and sponsor and provide the reason(s) for the termination or temporary suspension.*

*When a study is prematurely terminated, refer to Section 7, **Study Intervention Discontinuation and Participant Discontinuation/Withdrawal**, for handling of enrolled study participants.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[This study may be temporarily suspended or prematurely terminated if there is sufficient reasonable cause. Written notification, documenting the reason for study suspension or termination, will be provided by the suspending or terminating party to <study participants, investigator, funding agency, the Investigational New Drug (IND) or Investigational Device Exemption (IDE) sponsor and regulatory authorities>. If the study is prematurely terminated or suspended, the Principal Investigator (PI) will promptly inform study participants, the Institutional Review Board (IRB), and sponsor and will provide the reason(s) for the termination or suspension. Study participants will be contacted, as applicable, and be informed of changes to study visit schedule.

Circumstances that may warrant termination or suspension include, but are not limited to:

- Determination of unexpected, significant, or unacceptable risk to participants
- Demonstration of efficacy that would warrant stopping
- Insufficient compliance to protocol requirements
- Data that are not sufficiently complete and/or evaluable
- Determination that the primary endpoint has been met
- Determination of futility

Study may resume once concerns about safety, protocol compliance, and data quality are addressed, and satisfy the sponsor, IRB and/or Food and Drug Administration (FDA).]

<Insert text>

---

### 3.1.2 CONFIDENTIALITY AND PRIVACY

*This section will describe protections for maintaining confidentiality of participant data, including, but not limited to forms, records and samples and participant privacy.*

*Include procedures for maintaining participant confidentiality, privacy protections, any special data security requirements, and record retention per the sponsor's requirements. Describe who would have access to records, including the investigator and other study staff, the clinical monitor, funding institutions, representatives of the NIH Institute or Center (IC), IND/IDE sponsor, representatives from the IRB, regulatory agencies, and representatives of the pharmaceutical company supplying product to be tested. In addition, consider inclusion of the following information:*

- *Describe whether identifiers will be attached to data/samples, or whether data will be coded or unlinked.*
- *If unlinked or coded, and additional information (e.g., age, ethnicity, sex, diagnosis) is available, discuss whether this might make specific individuals or families identifiable.*
- *If research data/samples will be coded, describe how access to the "key" for the code will be limited. Include description of security measures (password-protected database, locked drawer, other). List names or positions of persons with access to the key.*
- *Include a discussion of the circumstances in which data or samples will be shared with other researchers.*
- *Include a discussion of plans to publish participant's family pedigrees, with a description of measures to minimize the chance of identifying specific families.*
- *Describe any situations in which personally identifiable information will be released to third parties.*
- *State who has access to records, data, and samples. Consider if monitors or auditors outside of study investigators will need access.*
- *Discuss any additional features to protect confidentiality (e.g., use of a certificate of confidentiality).*
- *Approaches to ensure privacy of study participants*

*For some studies, a Certificate of Confidentiality (CoC) may be necessary. A CoC provides protection to researchers and research institutions from being forced to provide identifying information on study participants to any federal, state or local authority. Authorization comes from NIH through section 301 (d) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 241 (d)) which provides the Secretary of Health and Human Services the authority to protect the privacy of study participants. Refer to the NIH Certificate of Confidentiality Kiosk, for more details.*

*Example text provided as a guide, customization will be required to address all aspects that should be included in this section:*

[Participant confidentiality and privacy is strictly held in trust by the participating investigators, their staff, and the sponsor(s) and their interventions. This confidentiality is extended to cover testing of biological samples and genetic tests in addition to the clinical information relating to participants. Therefore, the study protocol, documentation, data, and all other information generated will be held in strict confidence. No information concerning the study or the data will be released to any unauthorized third party without prior written approval of the sponsor.

All research activities will be conducted in as private a setting as possible.

The study monitor, other authorized representatives of the sponsor, representatives of the Institutional Review Board (IRB), regulatory agencies or pharmaceutical company supplying study product may inspect all documents and records required to be maintained by the investigator, including but not limited to, medical records (office, clinic, or hospital) and pharmacy records for the participants in this study. The clinical study site will permit access to such records.

The study participant's contact information will be securely stored at each clinical site for internal use during the study. At the end of the study, all records will continue to be kept in a secure location for as long a period as dictated by the reviewing IRB, Institutional policies, or sponsor requirements.

Study participant research data, which is for purposes of statistical analysis and scientific reporting, will be transmitted to and stored at the <specify name of Data Coordinating Center>. This will not include the participant's contact or identifying information. Rather, individual participants and their research data will be identified by a unique study identification number. The study data entry and study management systems used by clinical sites and by <specify name of Data Coordinating Center> research staff will be secured and password protected. At the end of the study, all study databases will be de-identified and archived at the <specify name of Data Coordinating Center>.

Certificate of Confidentiality (if applicable)

To further protect the privacy of study participants, a Certificate of Confidentiality will be issued by the National Institutes of Health (NIH). This certificate protects identifiable research information from forced disclosure. It allows the investigator and others who have access to research records to refuse to disclose identifying information on research participation in any civil, criminal, administrative, legislative, or other proceeding, whether at the federal, state, or local level. By protecting researchers and institutions from being compelled to disclose information that would identify research participants, Certificates of Confidentiality help achieve the research objectives and promote participation in studies by helping assure confidentiality and privacy to participants.]

<Insert text>

---

### 3.1.3 FUTURE USE OF STORED SPECIMENS AND DATA

*If intended specimens or residual specimens are retained after the study is complete, include the provisions for consent and the options that are available for the participant to agree to the future use of his/her specimens, images, audio or video recordings. Specify the location(s), if other than the clinical site, where specimens or other data will be maintained, how long specimens or other data will be stored, if the site's IRB will review future studies, and protections of confidentiality for any future studies with the stored specimens or data (e.g., specimens will be coded, bar-coded, de-identified, identifying information will be redacted from audio recording transcripts). Include a statement that genetic testing will or will not be performed.*

**See also Section 10.1.3, Confidentiality and Privacy and Section 10.1.9, Data Handling and Record Keeping, for further information on future use of study records.**



*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Data collected for this study will be analyzed and stored at the <specify name of Data Coordinating Center >. After the study is completed, the de-identified, archived data will be transmitted to and stored at the <specify name of Data Repository>, for use by other researchers including those outside of the study. Permission to transmit data to the <specify name of Data Repository> will be included in the informed consent.

With the participant's approval and as approved by local Institutional Review Boards (IRBs), de-identified biological samples will be stored at the <specify name of Biosample Repository> with the same goal as the sharing of data with the <specify name of Data Repository>. These samples could be used to research the causes of <specify condition(s)>, its complications and other conditions for which individuals with <specify condition(s)> are at increased risk, and to improve treatment. The <specify name of Repository> will also be provided with a code-link that will allow linking the biological specimens with the phenotypic data from each participant, maintaining the blinding of the identity of the participant.

During the conduct of the study, an individual participant can choose to withdraw consent to have biological specimens stored for future research. However, withdrawal of consent with regard to biosample storage may not be possible after the study is completed.

When the study is completed, access to study data and/or samples will be provided through the <specify name of Repository>.]

<Insert text>

---

#### 3.1.4 KEY ROLES AND STUDY GOVERNANCE

*Provide the name and contact information of the Principal Investigator and the Medical Monitor.*

<b>Principal Investigator</b>	<b>Medical Monitor</b>
<i>Name, degree, title</i>	<i>Name, degree, title</i>
<i>Institution Name</i>	<i>Institution Name</i>
<i>Address</i>	<i>Address</i>
<i>Phone Number</i>	<i>Phone Number</i>
<i>Email</i>	<i>Email</i>

*In addition, briefly describe any study leadership committees (e.g.: Steering Committee, Executive Committee, Subcommittee) and their roles. Note that it is not necessary to list specific members. Also, describe country-specific administrative requirements or functions that materially affect the conduct of the study. The MOP should include a list of study team roles and responsibilities of those involved in the conduct, management, or oversight of the trial.*

<Insert text>

---

#### 3.1.5 SAFETY OVERSIGHT

*Appropriate safety oversight should be used for each trial. This could include a Safety Monitoring Committee (SMC)<sup>3</sup>, Data Safety Monitoring Board (DSMB)<sup>4</sup>, Safety Assessment Committee<sup>5</sup>, and/or an Independent Safety Monitor (ISM)<sup>6</sup>. Independent oversight is an important component to ensure human subjects' protection and data integrity and should be considered for each study. In this section, the type of safety oversight should be clearly identified along with any known responsibilities for the oversight of safety and data integrity in the study. Describe the composition of the SMC or DSMB, frequency of interim data review, final data analysis and method of reviews. A separate DSMB Charter will provide further detail of DSMB membership, responsibilities and administration of the DSMB.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Safety oversight will be under the direction of a Data and Safety Monitoring Board (DSMB) composed of individuals with the appropriate expertise, including <list expertise>. Members of the DSMB should be independent from the study conduct and free of conflict of interest, or measures should be in place to minimize perceived conflict of interest. The DSMB will meet at least semiannually to assess safety and efficacy data on each arm of the study. The DSMB will operate under the rules of an approved charter that will be written and reviewed at the organizational meeting of the DSMB. At this time, each data element that the DSMB needs to assess will be clearly defined. The DSMB will provide its input to <specify the study sponsor/National Institutes of Health staff/other>.]

<Insert text>

---

### 3.1.6 CLINICAL MONITORING

*Site monitoring is conducted to ensure that the rights and well-being of trial participants are protected, that the reported trial data are accurate, complete, and verifiable, and that the conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with ICH GCP, and with applicable regulatory requirement(s).*

*This section should give a general description of how monitoring of the conduct and progress of the clinical investigation will be conducted (i.e., who will conduct the monitoring, the type, frequency, and extent of monitoring, who will be provided reports of monitoring, if independent audits of the monitoring will be conducted). This section may refer to a separate detailed clinical monitoring plan.*

---

<sup>3</sup> A Safety Monitoring Committee (SMC) is a small group of experts with at least two members who are independent of the protocol who review data from a particular study. Generally, independent investigators and biostatisticians should be included. The primary responsibility of the SMC is to monitor participant safety. The SMC considers study-specific data as well as relevant background information about the disease, intervention, and target population under study.

<sup>4</sup> A Data and Safety Monitoring Board (DSMB) is an independent group of experts that advises funding IC(s) and the study investigators. The members of the DSMB provide their expertise and recommendations. The primary responsibilities of the DSMB are to 1) periodically review and evaluate the accumulated study data for participant safety, study conduct and progress, and, when appropriate, efficacy, and 2) make recommendations concerning the continuation, modification, or termination of the trial. The DSMB considers study-specific data as well as relevant background knowledge about the disease, intervention, or target population under study.

<sup>5</sup> As noted on page 4 of the FDA Draft Guidance for Industry: Safety Assessment for IND Safety Reporting, "A group of individuals chosen by the sponsor to review safety information in a development program (i.e., across trials, INDs, and other sources) for IND safety reporting purposes...The safety assessment committee should oversee the evolving safety profile of the investigational drug by evaluating, at appropriate intervals, the cumulative serious adverse events from all of the trials in the development program, as well as other available important safety information (e.g., findings from epidemiological studies and from animal or in vitro testing) and performing unblended comparisons of event rates in investigational and control groups, as needed, so the sponsor may meet its obligations under § 312.32(b) and (c). The safety assessment committee's primary role should be to review important safety information on a regular basis, with additional reviews as needed, and make a recommendation to the sponsor to help the sponsor determine whether an event or group of events meets the criteria for IND safety reporting. The safety assessment committee, possibly together with other parties (e.g., steering committees, data monitoring committees [DMCs]), can also participate in decisions about whether the conduct of the study should be revised (e.g., change ineligibility criteria, revision of informed consent).

<sup>6</sup> An Independent Safety Monitor (ISM) is a physician, nurse, or other individual with relevant expertise whose primary responsibility is to provide independent safety monitoring in a timely fashion. This is accomplished by review of adverse events, immediately after they occur or are reported, with follow-up through resolution. The ISM evaluates individual and cumulative participant data when making recommendations regarding the safe continuation of the study.

*A separate clinical monitoring plan (CMP) should describe in detail who will conduct the monitoring, at what frequency monitoring will be done, at what level of detail monitoring will be performed, and the distribution of monitoring reports. A CMP ordinarily should focus on preventing or mitigating important and likely risks, identified by a risk assessment, to critical data and processes. The types (e.g., on-site, centralized), frequency (e.g., early, for initial assessment and training versus throughout the study), and extent (e.g., comprehensive (100% data verification) versus targeted or random review of certain data (less than 100% data verification)) of monitoring activities will depend on a range of factors, considered during the risk assessment, including the complexity of the study design, types of study endpoints, clinical complexity of the study population, geography, relative experience of the PI and of the sponsor with the PI, electronic data capture, relative safety of the study intervention, stage of the study, and quantity of data.*

*If a separate CMP is not used, include all the details noted above in this section of the protocol.*

*Example text when a **separate CMP is being used is provided as a guide, customize as needed:***

[Clinical site monitoring is conducted to ensure that the rights and well-being of trial participants are protected, that the reported trial data are accurate, complete, and verifiable, and that the conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP), and with applicable regulatory requirement(s).

- Monitoring for this study will be performed by <insert text>.
- <Insert brief description of type of monitoring (e.g., on-site, centralized), frequency (e.g., early, for initial assessment and training versus throughout the study), and extent (e.g., comprehensive (100% data verification) versus targeted or random review of certain data (less than 100% data verification or targeted data verification of endpoint, safety and other key data variables)>.
- <Insert text> will be provided copies of monitoring reports within <x> days of visit.
- Details of clinical site monitoring are documented in a Clinical Monitoring Plan (CMP). The CMP describes in detail who will conduct the monitoring, at what frequency monitoring will be done, at what level of detail monitoring will be performed, and the distribution of monitoring reports.
- Independent audits <will/will not> be conducted by <insert text> to ensure monitoring practices are performed consistently across all participating sites and that monitors are following the CMP.]

OR

*Example text when a **separate CMP is not being used is provided as a guide, customize as needed:***

[Clinical site monitoring is conducted to ensure that the rights and well-being of trial participants are protected, that the reported trial data are accurate, complete, and verifiable, and that the conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP), and with applicable regulatory requirement(s).

- <Insert detailed description of who will conduct the monitoring, the type of monitoring (e.g., on-site, centralized), frequency (e.g., early, for initial assessment and training versus throughout the study), and extent (e.g., comprehensive (100% data verification) versus targeted or random review of certain data (less than 100% data verification or targeted data verification of endpoint, safety and other key data variables)), and the distribution of monitoring reports>
- Independent audits <will/will not> be conducted by <insert text> to ensure monitoring practices are performed consistently across all participating sites.]

<Insert text>

### 3.1.7 QUALITY ASSURANCE AND QUALITY CONTROL

*This section will briefly describe the plans for quality management, the system for assessing the quality of processes within a system. Quality management encompasses quality assurance (QA)<sup>7</sup> and quality control (QC)<sup>8</sup>.*

*Each site, both clinical and laboratory, should have SOPs for quality management that describe:*

- *How data and biological specimens (when applicable) will be evaluated for compliance with the protocol, ethical standards, regulatory compliance, and accuracy in relation to source documents.*
- *The documents to be reviewed (e.g., CRFs, clinic notes, product accountability records, specimen tracking logs, questionnaires, audio or video recordings), who is responsible, and the frequency for reviews.*
- *Who will be responsible for addressing QA issues (e.g., correcting procedures that are not in compliance with protocol) and QC issues (e.g., correcting errors in data entry).*
- *Staff training methods and how such training will be tracked.*
- *If applicable, calibration exercises conducted prior to and during the study to train examiners and maintain acceptable intra- and inter-examiner agreement.*

*Regular monitoring and an independent audit, if conducted, must be performed according to ICH GCP. See also **Section 10.1.7, Clinical Monitoring**.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Each clinical site will perform internal quality management of study conduct, data and biological specimen collection, documentation and completion. An individualized quality management plan will be developed to describe a site's quality management.]

Quality control (QC) procedures will be implemented beginning with the data entry system and data QC checks that will be run on the database will be generated. Any missing data or data anomalies will be communicated to the site(s) for clarification/resolution.

Following written Standard Operating Procedures (SOPs), the monitors will verify that the clinical trial is conducted and data are generated and biological specimens are collected, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP), and applicable regulatory requirements (e.g., Good Laboratory Practices (GLP), Good Manufacturing Practices (GMP)).

<sup>7</sup> All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with ICH GCP and the applicable regulatory requirement(s) (ICH E6 Section 1.46).

<sup>8</sup> The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled (ICH E6 Section 1.47).

The investigational site will provide direct access to all trial related sites, source data/documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by local and regulatory authorities.]

<Insert text>

---

### 3.1.8 DATA HANDLING AND RECORD KEEPING

*No text is to be entered in this section; rather it should be included under the relevant subheadings below.*

*Each participating site will maintain appropriate medical and research records for this trial, in compliance with ICH GCP and regulatory and institutional requirements for the protection of confidentiality of participants. As part of participating in a NIH-sponsored or NIH-affiliated study, each site will permit authorized representatives of the NIH, sponsor, and regulatory agencies to examine (and when permitted by applicable law, to copy) clinical records for the purposes of quality assurance reviews, audits, and evaluation of the study safety, progress, and data validity. Describe in this section who will have access to records.*

*The following subsections should include a description of the data handling and record keeping for the conduct of the trial.*

---

#### 3.1.8.1 DATA COLLECTION AND MANAGEMENT RESPONSIBILITIES

*Provide details regarding the type(s) of data capture that will be used for the study and any relevant data standards or common data elements that are being utilized as a part of the trial. Specify whether it will be paper or electronic, distributed or central, batched or ongoing processing, and any related requirements. Indicate expectations for time for submission of CRFs. Further details should be provided in the MOP or the data management plan, including detailed descriptions of source documentation, CRFs, instructions for completing forms, data handling procedures, and procedures for data monitoring.*

*Source data are all information, original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Electronic source data are data initially recorded in electronic form. Examples of source data include, but are not limited to, hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, participants' memory aids or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, audio recordings of counseling sessions, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate and complete, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, and participant files and records kept at the pharmacy, at the laboratories, and medico-technical departments involved in the clinical trial. It is acceptable to use CRFs as source documents. If this is the case, it should be stated in this section what data will be collected on CRFs and what data will be collected from other sources.*

*It is not acceptable for the CRF to be the only record of a participant's inclusion in the study. Study participation should be captured in a participant's medical record. This is to ensure that anyone who would access the patient medical record has adequate knowledge that the patient is participating in a clinical trial.*

*Describe responsibilities for data handling and record keeping as they specifically relate to the IND/IDE sponsor (if applicable), the award site, clinical site(s), laboratory(ies), and DCC. Information should include the role in data collection, review of data, trial materials, and reports, as well as retention of source documents, files, and records. Describe coding dictionaries to be used and reconciliation processes (if applicable).*

*If data are to be generated in one location and transferred to another group, describe the responsibilities of each party.*

*Provide a list of planned data standards, formats, terminologies and their versions, used for the collection, tabulation, analysis of study data. Refer to the FDA Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Standardized Study Data, Study Data Technical Conformance Guide and FDA Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Data collection is the responsibility of the clinical trial staff at the site under the supervision of the site investigator. The investigator is responsible for ensuring the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported.]

All source documents should be completed in a neat, legible manner to ensure accurate interpretation of data.

Hardcopies of the study visit worksheets will be provided for use as source document worksheets for recording data for each participant enrolled in the study. Data recorded in the electronic case report form (eCRF) derived from source documents should be consistent with the data recorded on the source documents.

Clinical data (including adverse events (AEs), concomitant medications, and expected adverse reactions data) and clinical laboratory data will be entered into <specify name of data capture system>, a 21 CFR Part 11-compliant data capture system provided by the <specify Data Coordinating Center>. The data system includes password protection and internal quality checks, such as automatic range checks, to identify data that appear inconsistent, incomplete, or inaccurate. Clinical data will be entered directly from the source documents.]

<Insert text>

---

### 3.1.8.2 STUDY RECORDS RETENTION

*Specify the length of time for the investigator to maintain all records pertaining to this study. The investigator should use the most conservative rule for document retention – i.e., retention should follow the rule that has the longest period. For NIH, grantees must retain records for a period of three years from the date of Federal Financial Report (FFR) submission.*

*Indicate whether permission is required (and from whom) prior to destruction of records. If under an IND/IDE, records should not be destroyed without the IND/IDE sponsor's agreement. Pharmaceutical companies who supply unapproved products should be consulted.*

*Study intervention records may be described here if not addressed elsewhere in the protocol.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[Study documents should be retained for a minimum of 2 years after the last approval of a marketing application in an International Conference on Harmonisation (ICH) region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or until at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the study intervention. These documents should be retained for a longer period, however, if required by local regulations. No records will be destroyed without the written consent of the sponsor, if applicable. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator when these documents no longer need to be retained.]



<Insert text>

---

### 3.1.9 PROTOCOL DEVIATIONS

*Plans for detecting, reviewing, and reporting deviations from the protocol should be described. A statement should be included to indicate that deviations are not allowed, unless a statement is included in the investigator agreement. Provisions for approval of deviations can be described.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[A protocol deviation is any noncompliance with the clinical trial protocol, International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP), or Manual of Procedures (MOP) requirements. The noncompliance may be either on the part of the participant, the investigator, or the study site staff. As a result of deviations, corrective actions are to be developed by the site and implemented promptly.

These practices are consistent with ICH GCP:

- 4.5 Compliance with Protocol, sections 4.5.1, 4.5.2, and 4.5.3
- 5.1 Quality Assurance and Quality Control, section 5.1.1
- 5.20 Noncompliance, sections 5.20.1, and 5.20.2.

It is the responsibility of the site investigator to use continuous vigilance to identify and report deviations within <specify number> working days of identification of the protocol deviation, or within <specify number> working days of the scheduled protocol-required activity. All deviations must be addressed in study source documents, reported to <specify NIH Institute or Center (IC)> Program Official and <specify Data Coordinating Center or sponsor>. Protocol deviations must be sent to the reviewing Institutional Review Board (IRB) per their policies. The site investigator is responsible for knowing and adhering to the reviewing IRB requirements. Further details about the handling of protocol deviations will be included in the MOP.]

<Insert text>

---

### 3.1.10 PUBLICATION AND DATA SHARING POLICY

*The publication and authorship policies should be described in this section. For example, for a study with multiple investigators, this section might state that an Executive Committee will be responsible for developing publication procedures and resolving authorship issues. Please refer to your specific contract, grant, and/or Clinical Trials Agreements. If details of the publication policy will be described in the study's MOP, refer to it here. The study must comply with:*

- *The NIH Public Access Policy, the NIH Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information, The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA), Clinical Trials Registration and Results Information Submission rule,*
- *The NIH Data Sharing Policy (if applicable),*
- *The NIH Genomic Data Sharing Policy, (if applicable), and*
- *The NIH Data Sharing Policy and Implementation Guidance,*
- *Any other relevant policies (e.g., NIH IC-specific data sharing or publication policy)*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[This study will be conducted in accordance with the following publication and data sharing policies and regulations:

National Institutes of Health (NIH) Public Access Policy, which ensures that the public has access to the published results of NIH funded research. It requires scientists to submit final peer-reviewed journal manuscripts that arise from NIH funds to the digital archive [PubMed Central](#) upon acceptance for publication.

This study will comply with the NIH Data Sharing Policy and Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information and the Clinical Trials Registration and Results Information Submission rule. As such, this trial will be registered at ClinicalTrials.gov, and results information from this trial will be submitted to ClinicalTrials.gov. In addition, every attempt will be made to publish results in peer-reviewed journals. Data from this study may be requested from other researchers x years after the completion of the primary endpoint by contacting <specify person or awardee institution, or name of data repository>.

In addition, this study will comply with the NIH Genomic Data Sharing Policy, which applies to all NIH-funded research that generates large-scale human or non-human genomic data, as well as the use of these data for subsequent research. Large-scale data include genome-wide association studies (GWAS), single nucleotide polymorphisms (SNP) arrays, and genome sequence, transcriptomic, epigenomic, and gene expression data.]

<Insert text>

---

### 3.1.11 CONFLICT OF INTEREST POLICY

*This section should include a description of how the study will manage actual or perceived conflicts of interest.*

*Example text provided as a guide, customize as needed:*

[The independence of this study from any actual or perceived influence, such as by the pharmaceutical industry, is critical. Therefore, any actual conflict of interest of persons who have a role in the design, conduct, analysis, publication, or any aspect of this trial will be disclosed and managed. Furthermore, persons who have a perceived conflict of interest will be required to have such conflicts managed in a way that is appropriate to their participation in the design and conduct of this trial. The study leadership in conjunction with the <specify NIH Institute or Center (IC)> has established policies and procedures for all study group members to disclose all conflicts of interest and will establish a mechanism for the management of all reported dualities of interest.]

<Insert text>

## 3.2 ADDITIONAL CONSIDERATIONS

*This section should include a description of any additional considerations not currently covered in this protocol template, such as particular institutional or IRB-related requirements.*

<Insert text>



Include a list of relevant literature and citations for all publications referenced in the text of the protocol. Use a consistent, standard, modern format, which might be dependent upon the required format for the anticipated journal for publication (e.g., *N Engl J Med*, *JAMA*, etc.). The preferred format is International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Include citations to product information such as manufacturer's IB, package insert, and device labeling.

Examples:

- **Journal citation**

Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Feb 21;99(4):258-60.

- **Whole book citation**

Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. *Food chemistry*. 3<sup>rd</sup> rev. ed. Burghagen MM, translator. Berlin: Springer; 2004. 1070 p.

- **Chapter in a book citation**

Riffenburgh RH. *Statistics in medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

- **Web Site citation**

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.manderson.org/departments/CIMER/>.

- **Electronic Mail citation**

Backus, Joyce. Physician Internet search behavior: detailed study [Internet]. Message to: Karen Patrias. 2007 Mar 27 [cited 2007 Mar 28]. [2 paragraphs]

- **References to package insert, device labeling or investigational brochure**

Cite date accessed, version number, and source of product information.