



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική»
Έτος 2018-2019

Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης
για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας
βιταμίνης D για τη θεραπεία της δυσμηνόρροιας

Draft a protocol for an RCT for assessing the
effectiveness of vitamin D for treating
dysmenorrhea

Τριμελής επιτροπή:
Επιβλέπουσα: Δοξάνη Χρυσούλα
Στεφανίδης Ιωάννης
Ζιντζαράς Ηλίας

Τουρσίδου Ζακλίνα (00228)

Περιεχόμενα

| | |
|--|----|
| I. Περίληψη στην ελληνική και αγγλική | 1 |
| II. Εισαγωγή | 2 |
| 1. Επιστημονική επιχειρηματολογία | 2 |
| 2. Πιθανοί κίνδυνοι και οφέλη | 3 |
| 3. Στόχοι Μελέτης και Κατάληκτικά σημεία | 3 |
| III. Μέθοδος | 4 |
| 4. Σχεδιασμός της μελέτης | 4 |
| 4.1 Κριτήρια ένταξης | 4 |
| 4.2 Κριτήρια Αποκλεισμού | 4 |
| 5. Στρατηγική ένταξης συμμετεχόντων | 5 |
| 5.1 Τυχαιοποίηση | 5 |
| 5.2 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων | 5 |
| 5.3 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης | 6 |
| 6. Παρέμβαση μελέτης | 6 |
| 6.1 Αποθήκευση και δοσολογία | 6 |
| 6.2 Έγκρισης και προμήθειας | 6 |
| 6.3 Αξιολόγηση συμμόρφωσης συμμετεχόντων | 7 |
| 6.4 Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή/θεραπεία | 7 |
| 7. Πρόγραμμα μελέτης | 7 |
| 7.1 1 ^η επίσκεψη Διαλογή Εγγραφής | 8 |
| 7.2 Ενδιάμεσες επισκέψεις | 8 |
| 7.3 Επίσκεψη αποβολής από τη μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα | 8 |
| 8. Αξιολόγηση ασφάλειας | 8 |
| 9. Απρόβλεπτα συμβάντα | 9 |
| 9.1 Ανεπιθύμητα ανεπιθύμητα συμβάντα | 9 |
| 9.2 Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα | 9 |
| 9.3 Αξιολόγηση και παρακολούθηση συμβάντων | 10 |
| 9.4 Χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων συμβάντων | 10 |
| 10. Διαδικασίες αναφοράς στα ρυθμιστικά όργανα ΕΕΔ και ΕΟΦ | 11 |
| 10.1 Αναφορές των AEs, SAEs και περιπτώσεων εγκυμοσύνης – ΕΕΔ και ΕΟΦ | 11 |
| 10.2 Κανόνες ανάσχεσης της μελέτης | 11 |
| 10.3 Παρακολούθηση κλινικού κέντρου μελέτης και διασφάλιση ποιότητας | 12 |
| 11. Έγγραφα Αναφοράς και Διατήρηση Αρχείων Μελέτης | 12 |
| 12. Ηθικά Ζητήματα, Συγκαταθεση, Δηλωση Απορρητου και αποκλίσεις από το πρωτόκολλο | 13 |
| 13. Δικαιώματα Πνευματικής Ιδιοκτησίας, Δημοσίευση και Εμπιστευτικότητα | 14 |
| IV. Αποτελέσματα | 15 |
| 14. Στατιστικοί Έλεγχοι | 15 |
| 14.1 Κλίμακα VAS | 15 |
| V. Συμπεράσματα | 17 |
| 15. Σύνοψη Πρωτοκόλλου | 17 |
| 16. Διάγραμμα Επισκέψεων της μελέτης | 18 |
| 17. Χρονοδιάγραμμα μελέτης | 18 |
| 18. Παράρτημα με συντομογραφίες | 19 |
| VI. Βιβλιογραφία | 20 |

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η μελέτη θα διεξαχθεί σε συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH E6/GCR), του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης, του Κώδικα Ομοσπονδιακών Οργανισμών για την προστασία των ανθρώπινων δικαιωμάτων. Το προσωπικό της μελέτης θα υποβληθεί σε εκπαίδευση για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Η υπογραφή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου και των συνημμένων, παρέχοντας τις απαραίτητες βεβαιώσεις ότι η συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα και σύμφωνα με τις τοπικές νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων γραμμών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.

Κύριος κλινικός ερευνητής και επιθεωρητής:

Υπογραφή:

Ημερομηνία:

Όνοματεπώνυμο:

I. Περίληψη

Εισαγωγή: Η δυσμηνόρροια είναι ένα γυναικολογικό πρόβλημα, που επηρεάζει πολλές γυναίκες σε όλο τον κόσμο. Ο πόνος κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, είναι αποτέλεσμα των έντονων συσπάσεων της μήτρας, λόγω υπερπαραγωγής προσταγλαδινών.

Στόχοι: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ελέγξει την αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος βιταμίνης D, για την πρόληψη συμπτωμάτων πόνου σε γυναίκες με πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η βιταμίνη D, αφού μετατραπεί στη βιοδραστική μορφή της, αναστέλλει το ένζυμο COX2 που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή τους, οπότε δρα ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας.

Μέθοδοι: Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D, θα πραγματοποιηθεί μια μελέτη φάσης III, προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ως προς την παρέμβαση και θα αφορά γυναίκες, ηλικίας 18-30, με ανεπαρκή ή ελλιπή επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα (<30ng/dl). Η ομάδα ελέγχου θα λαμβάνει εικονικό συμπλήρωμα (placebo). Η μελέτη θα διαρκέσει συνολικά 5 μήνες και συνίσταται από τρίμηνη λήψη αγωγής (VitD₃ 2000IU ή placebo), ακολουθούμενη από δυο μήνες παρακολούθησης.

Αποτελέσματα: Το κύριο καταληκτικό σημείο είναι η ένταση του πόνου, που θα μετρηθεί με τη χρήση της κλίμακας VAS, ενώ θα αξιολογηθούν και άλλοι παράμετροι όπως η συχνότητα λήψης παρακεταμόλης (rescue medication), καθώς και η γενικότερη ποιότητα ζωής των συμμετεχουσών.

Συμπέρασμα: Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων θα γίνει μέσω SPSS.

Abstract

Introduction: Dysmenorrhea is an underrated gynecological problem that affects plenty of women all over the world. Pain during menses is a result of uterus's intense spasms, triggered by an excessive production of prostaglandins.

Objectives: The objective of the present study is to assess the effectiveness of vitamin D supplements, in preventing pain, in women with primary dysmenorrhea. Vitamin D, once converted in its bioactive form, inhibits COX2, which is the enzyme responsible for the overproduction of PGs, hence acting as an anti-inflammatory agent. In order to test its effectiveness, vitamin D will be administered to the treatment group, whereas placebo to the control group.

Methods: The trial will be a phase III, prospective, randomized, multicentric, double blind and it will concern women of age 18-30, with vitamin D deficiency or insufficiency (plasma concentration <30ng/dl). The study's overall duration will be 5 months. It will consist of 3 months of treatment and a 2-month follow-up period.

Results: The primary endpoint is pain intensity which will be measured using the VAS scale. Yet, other parameters like the use of paracetamol, and participants' overall quality of life, will also be examined.

Conclusion: Statistical analysis of the results will be completed through SPSS.

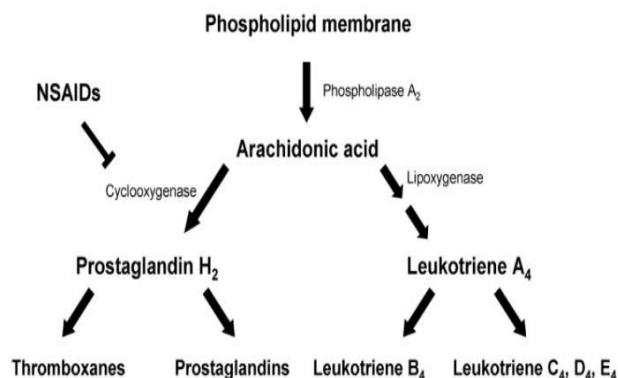
II. Εισαγωγή

1. Επιστημονική Επιχειρηματολογία

Η δυσμηνόρροια, μια από τις πιο κοινές γυναικολογικές διαταραχές, χαρακτηρίζεται από πόνο κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, ενώ συχνά συνοδεύεται και από άλλα συμπτώματα όπως, κεφαλαλγία, ζάλη, πυρετό, ναυτία, εμετό, διάρροια. Ο επιπολασμός της σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι τουλάχιστον 50% και είναι ένας από τους κύριους παράγοντες χαμηλής ποιότητας ζωής, απουσίας από το σχολείο και την εργασία.(1) Κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή, απουσία υποκείμενης παθολογικής κατάστασης και δευτεροπαθή όταν είναι αποτέλεσμα κάποιας άλλης γυναικολογικής διαταραχής όπως η ενδομητρίωση. Ο πόνος κατά την πρωτοπαθή δυσμηνόρροια είναι αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων προσταγλαδινών στο ενδομήτριο, που προκαλούν έντονες συσπάσεις της μήτρας. (2)

Οι προσταγλαδίνες παράγονται από φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, που μέσω της φωσφολιπάσης A₂ μετατρέπονται σε αραχιδονικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται σε προσταγλαδίνες με τη δράση της κυκλοξυγενάσης (COX) όπως φαίνεται και διπλανό σχήμα. Έτσι η πρώτη γραμμή φαρμακευτικής αντιμετώπισης είναι τα ΜΣΑΦ τα οποία δρουν αναστέλλοντας την COX.(3)

Ωστόσο, επειδή η φαρμακευτική αντιμετώπιση, συνοδεύεται συχνά από ανεπιθύμητες ενέργειες (στο ΓΕΣ) και σε μια προσπάθεια μιας πιο φυσικής και ολιστικής αντιμετώπισης έχουν διερευνηθεί διαφορετικοί τρόποι χειρισμού του προβλήματος. (4)



Η βιταμίνη D είναι στεροειδής ορμόνη, παραγωγή της οποίας ξεκινάει στο δέρμα, υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Αναλυτικότερα η 7-δευδροχοληστερόλη, μετατρέπεται μέσω της UV-B ακτινοβολίας στην προ-βιταμίνη D₃. Ένα ποσοστό της προ-βιταμίνης D₃ προσλαμβάνεται και από τη διατροφή. Στο συκώτι γίνεται η μετατροπή της σε 25-υδροξυβιταμίνη D, από την 25-υδροξυλάση, ενώ στους νεφρούς και σε άλλους ιστούς καταλύεται η προσθήκη ενός ακόμα υδροξυλίου στη θέση 1 από την αντίστοιχη υδροξυλάση, και έτσι προκύπτει η βιοδραστική μορφή της: η 1,25 διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)₂D], όπως φαίνεται στο διπλανό σχήμα. (5)

Η βιταμίνη D είναι γνωστή για τον ρόλο της στην ομοίωση ασβεστίου και φωσφόρου, αλλά τα τελευταία χρόνια με την ανακάλυψη θέσεων πρόσδεσης κατά μήκος όλου του γονιδιώματος για το σύμπλοκο VDR, αποδεικνύεται ότι παίζει ρόλο στην έκφραση πολλών γονιδίων, έχει δηλαδή πλειοτροπικές δράσεις στον οργανισμό. Η χρήση της στην αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας στηρίχτηκε στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που διαθέτει (6). Συγκεκριμένα στο ενδομήτριο, η βιοδραστική μορφή της, μειώνει τη σύνθεση προσταγλαδινών, καταστέλλοντας την κυκλοξυγενάση2, και επάγει την αδρανοποίησή τους αυξάνοντας τα επίπεδα της 15-υδροξυπροσταγλαδίν-δευδρογονάση (ένζυμο που τις καταβολίζει) και παράλληλα μειώνει τα επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα τους. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της εκφράζονται και μέσω άλλων μοριακών μηχανισμών. Ειδικότερα, αυξάνει την δραστικότητα της p38 που είναι μια ενεργοποιούμενη από μιτογόνα πρωτεϊνική κινάση-5 (MAPK-5), οπότε μπλοκάρει την παραγωγή κυτοκινών. (7)

Η σχέση μεταξύ δυσμηνόρροιας και χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D έχει διερευνηθεί σε πολλές μελέτες (7-10), ενώ έχουν γίνει και τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης βιταμίνης D, σε γυναίκες με ανεπάρκεια ή έλλειψη, για τον έλεγχο των συμπτωμάτων πόνου. (11-15). Λαμβάνοντας ως αφετηρία την παραπάνω βιβλιογραφία, έχει αναπτυχθεί και το παρών πρωτόκολλο.

2. Πιθανοί κίνδυνοι και οφέλη

Στην παρούσα μελέτη θα μελετηθεί η επίδραση βιταμίνης D σε ασθενείς με δυσμηνόρροια με έλλειψη ή ανεπάρκειά της. Γενικότερα, λήψη έως και 4000IU (100mg) καθημερινά θεωρείται ανεκτή από το σώμα, επομένως η ποσότητα των 2000IU (50mg) θεωρείται ασφαλής. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για κάποιες γνωστές, αν και σπάνιες, ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως η υπερβιταμίνωση D που συνοδεύεται από υπερασβεστιαϊμία και υπερασβεστιουρία, αντίδραση του δέρματος (κνησμός, εξάνθημα) και αντίδραση του ανοσοποιητικού (αγγειοοίδημα, λαρυγγικό οίδημα). (18)

Παρά τους πιθανούς κινδύνους, η αντικατάσταση των καθιερωμένης αγωγής των ΜΣΑΦ με το συμπλήρωμα βιταμίνης D έχει πολλαπλά οφέλη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς δεν θα αντιμετωπίζουν τον κίνδυνο από τις ποικίλες αλληλεπιδράσεις των ΜΣΑΦ με άλλα φάρμακα και τις ανεπιθύμητες επιδράσεις τους στο ΓΕΣ, που τα συνοδεύει. Επιπλέον, αναμένεται να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων καθώς και η παρουσία τους στο σχολικό και εργασιακό περιβάλλον.

3. Στόχοι Μελέτης και Καταληκτικά Σημεία

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι έλεγχος αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την πρόληψη των συμπτωμάτων δυσμηνόρροιας. Αποσκοπεί στην ανάδειξη της βιταμίνης D για πρόληψη του πόνου σε γυναίκες με ανεπάρκεια ή έλλειψή της. Παρότι το πρώτο στάδιο βιοσύνθεσης της δραστικά ενεργής μορφής της βιταμίνης, πραγματοποιείται στο δέρμα, με επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας, έχει βρεθεί πως ακόμα και στη χώρα μας, που έχει ηλιοφάνεια το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου, μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού έχει ανεπάρκεια ή ακόμα και έλλειψη της βιταμίνης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στο οποίο θα εστιάσει η μελέτη, είναι η μείωση της έντασης του πόνου, που καθορίζεται από το σκορ στην κλίμακας VAS. Η δόση που θα λαμβάνουν θα είναι σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και επιπλέον θα διατηρείται ιστορικό για κάθε συμμετέχουσα.

Πέραν του προαναφερθέντος πρωταρχικού στόχου της μελέτης, θα εξεταστούν οι εξής δευτερεύοντες στόχοι:

1. η χρήση παρακεταμόλης και
2. η ποιότητα ζωής και η βελτίωση παρουσίας στο σχολείο και την εργασία.

III. Μέθοδος

4. Σχεδιασμός της Μελέτης

Όπως αναφέρθηκε, η μελέτη αποσκοπεί στη πρόληψη των συμπτωμάτων δυσμηνόρροιας για τις συμμετέχουσες που θα κάνουν χρήση του συμπληρώματος βιταμίνης D έναντι εικονικού συμπληρώματος (placebo). Η μελέτη θα είναι διπλά τυφλοποιημένη, που σημαίνει ότι ούτε οι συμμετέχοντες ούτε το προσωπικό της μελέτης θα ξέρουν ποια από τα δύο σκευάσματα θα χορηγηθεί. Ο πληθυσμός μελέτης θα είναι πάσχοντες από δυσμηνόρροια που να πληροί τα κριτήρια εισόδου που αναφέρονται στην ενότητα 4.1. Το δείγμα θα εξαχθεί από 8 νοσοκομεία και ιατρικά κέντρα ή/και κλινικές που εδρεύουν στη Ελλάδα.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά που θα μετρηθούν είναι: ηλικία, βάρος, πίεση αίματος, ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής, και συγκέντρωση βιταμίνης D στο πλάσμα. Ο προβλεπόμενος αριθμός ασθενών που πρόκειται να ενταχθεί στην μελέτη υπολογίζεται στους 152, οι οποίοι θα τυχαιοποιηθούν είτε: α) στο συμπλήρωμα βιταμίνης D, είτε β) στο εικονικό συμπλήρωμα (placebo). Η περίοδος εγγραφής θα είναι 9 μήνες με έναν πλάνο παρακολούθησης 5 μηνών (βλ. ενότητα 7). Συγκεκριμένα, η 1^η επίσκεψη παρακολούθησης (2^η επίσκεψη μελέτης) θα γίνει μετά την τυχαιοποίηση την 1η-5η μέρα του νέου κύκλου (δηλαδή έως και 1 μήνα από την ημερομηνία εγγραφής) ενώ οι επόμενες επισκέψεις θα γίνονται στην αρχή, 1^η-5^η ημέρα, κάθε νέου κύκλου μέχρι το τέλος της μελέτης. (Στην ενότητα 13 υπάρχει αναλυτικό το χρονοδιάγραμμα των επισκέψεων)

Με το πέρας των επισκέψεων και επιπλέον παρακολουθήσεων, θα γίνει επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η κύρια μεταβλητή της μελέτης είναι η τιμή του πόνου στην κλίμακα VAS και θα γίνει ανάλυση της μηδενικής και της εναλλακτικής υπόθεσης μέσω t-test για ανεξάρτητα δεδομένα. Η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης θα αποδειχθεί εφόσον υπάρξουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και οριστεί το μέγεθος της σημαντικότητας με εύρεση του 95% ορίου του Διαστήματος Εμπιστοσύνης.

4.1 Κριτήρια Ένταξης

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούν οι ενδιαφερόμενοι για την διεξαγωγή της μελέτης, και τα οποία τεκμηριώνονται από τον γυναικολόγο τους κατά την επίσκεψη διαλογής-εγγραφής, είναι τα παρακάτω:

1. Ότι πάσχουν από πρωτοπαθή δυσμηνόρροια
2. Απουσία δευτεροπαθούς δυσμηνόρροιας ή άλλης γυναικολογικής διαταραχής
3. Συγκέντρωση βιταμίνης D στο πλάσμα <30ng/dl
4. Ηλικία 18-30 ετών
5. Είναι σε θέση να δώσουν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης
6. Αντισύλληψη, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Εξαιρείται η χρήση p.o αντισυλληπτικών δισκίων που περιέχουν στεροειδείς ορμόνες.

4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι συμμετέχοντες που πληρούν, κατά το αρχικό στάδιο, ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού θα εξαιρούνται από την μελέτη για λόγους που έγκειται της ασφάλειάς τους, καθώς για την αποτελεσματικότητας της μελέτης:

1. Αντενδείξεις για θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D, όπως ασθένειες ή καταστάσεις που σχετίζονται με υπερασβεσταιμία, προβλήματα των νεφρών, νεφρολιθίαση και σαρκοείδωση. Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με α) θειαζιδικά διουρητικά (γιατί μειώνουν την απομάκρυνση ασβεστίου), β) γλυκοκορτικοειδή, βαρβιτουρικά και φαινοτοΐνη γιατί αυξάνουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D γ) διγοξίνη κ.α γλυκοσίδες δακτυλίτιδας,, κίνδυνος αρρυθμιών λόγω υπερασβεσταιμίας.
2. Αντενδείξεις για τη χρήση παρακεταμόλης.(βαριά ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια κλπ.)
3. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν
4. Γυναίκες που αρνούνται να χρησιμοποιήσουν, αποδεκτή από τη μελέτη, μορφή αντισύλληψης
5. Οι ασθενείς που έχουν λάβει ένα ερευνητικό φάρμακο κατά τις τελευταίες 30 ημέρες
6. Οι ασθενείς που θεωρούνται αναξιόπιστοι από τον ερευνητή, ή αν βρίσκονται σε οποιαδήποτε κατάσταση η οποία, κατά τη γνώμη του ερευνητή, δεν θα επιτρέψει την ασφαλή συμμετοχή στη μελέτη (καταχρήσεις, εθισμοί).
7. Οποιαδήποτε γνωστή υπερευαισθησία προς κάποιο από τα συστατικά των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

5. Στρατηγική ένταξης συμμετεχόντων

Η επιλογή του πληθυσμού θα πραγματοποιηθεί από τους γυναικολόγους των ερευνητικών κέντρων που θα συμμετάσχουν στην μελέτη και οι οποίοι θα αποστείλουν μια επιστολή πρόσκλησης σε όλες τις ασθενείς που βάσει του μέχρι τότε ιστορικού τους, ανταποκρίνονται στα κριτήρια της μελέτης. Η συγκεκριμένη επιστολή θα περιγράφει το έργο της μελέτης, και θα παρέχει ένα τηλέφωνο επικοινωνίας του συντονιστή της μελέτης έτσι ώστε οι ενδιαφερόμενοι να ενημερωθούν λεπτομερέστερα. Στους ενδιαφερόμενους, θα κοινοποιούνται τα κριτήρια επιλογής και λοιπές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζουν σχετικά με τη μελέτη.

Οι ενδιαφερόμενοι, θα εξεταστούν από γιατρούς ως προς τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού (υποενότητα 5.1). Έπειτα θα τυχαιοποιηθούν σε μια από τις δυο ομάδες και θα προμηθευτούν με το αντίστοιχο σκεύασμα, καθώς και με παρακεταμόλη, (rescue medication). Επιπλέον θα δοθεί στις συμμετέχουσες το ημερολόγιο ασθενούς, όπου θα καταγράφεται κατά πόσο έλαβαν παρακεταμόλη κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, καθώς και η ένταση του πόνου στην κλίμακα VAS, ενώ από την 6η μέρα και για τους επόμενους 3 μήνες θα προστεθεί η καθημερινή καταγραφή του σκευάσματος στο οποίο τυχαιοποιήθηκαν. Τους τελευταίους 2 μήνες της μελέτης, οι ασθενείς θα υπόκεινται σε επισκέψεις παρακολούθησης (follow-up) και απλώς θα καταγράφουν στο ημερολόγιο την ένταση του πόνου κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως και τη λήψη παρακεταμόλης. Επιπλέον καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης οι συμμετέχουσες θα καταγράφονται και όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, σοβαρά ή μη, αφού πρώτα ενημερώσουν τον γυναικολόγο τους. Η τακτική συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τις ασθενείς θα βοηθούσε στην ανίχνευση πιθανών μη καταγεγραμμένων ΑΕ(s). Μετά το πέρας της μελέτης, οι συμμετέχουσες θα παραδώσουν στους γυναικολόγους τους τα ημερολόγια καθώς και τα εναπομένοντα δισκία παρακεταμόλης.

Το προσωπικό της μελέτης θα είναι υπεύθυνο για την έγκαιρη ενημέρωσή των συμμετεχόντων, γραπτώς ή τηλεφωνικώς, για τις απαραίτητες εξετάσεις που θα πρέπει να υποβληθούν. Ο χορηγός ή οι εκπρόσωποί του, θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη των δεδομένων και αποτελεσμάτων της μελέτης. Θα κρατηθεί ανωνυμία των ασθενών και θα διασφαλιστεί η ασφαλής φύλαξη του ιστορικού τους, όπου θα έχει πρόσβαση μόνο το προσωπικό που θα απασχοληθεί στην παρούσα μελέτη.

5.1 Τυχαιοποίηση

Ο πληθυσμός θα προέρχεται από 8 δημόσια νοσοκομεία, κλινικές και ιατρικά κέντρα στην Ελλάδα. Ο πληθυσμός της μελέτης θα απαρτίζεται από δύο τυχαιοποιημένες ομάδες (ratio 1:1), μέσω ενός αυτοματοποιημένου κεντρικού τηλεφωνικού συστήματος (IVRS ή ισοδύναμο αυτού). Ξεχωριστή τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί σε κάθε κέντρο (δηλαδή, διαστρωμάτωση ανά κέντρο). Η τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση αντιμετατεθειμένων ομάδων (permuted blocks), δηλαδή τυχαίες ακολουθίες κατανομής που θα περιέχουν τα δυο σκεύασμα (συμπλήρωμα βιταμίνης D : Εικονικό συμπλήρωμα) σε αναλογία 1:1. Μέσα σε κάθε block, η ακολουθία κατανομής στις θεραπευτικές ομάδες επιλέγεται τυχαία μέσα από όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Η διαδικασία κατανομής στις θεραπευτικές ομάδες περιλαμβάνει τη δημιουργία λιστών (lists) των αντιμετατεθειμένων blocks για κάθε κέντρο και κατανομή του κάθε ασθενούς σε μία θεραπευτική ομάδα με βάση την ακολουθία των blocks στη κάθε λίστα. Οι ασθενείς θα κατανεμηθούν στις θεραπευτικές ομάδες σύμφωνα με τον αριθμό διαλογής κατά αύξουσα σειρά. Το προσωπικό που θα έρθει σε επαφή με τους ασθενείς και θα πραγματοποιήσει όλες τις σχετικές με τη μελέτη εξετάσεις δε θα γνωρίζει το μήκος των blocks και δε θα έχει πρόσβαση στο πλάνο της τυχαιοποίησης.

5.2 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων

Οι συμμετέχοντες είναι ελεύθεροι να αποσυρθούν από την μελέτη οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν. Αντίστοιχα, ο ερευνητής θα είναι σε θέση να ζητήσει από τον συμμετέχοντα να εγκαταλείψει τη μελέτη εάν:

1. Εντοπιστεί κάποιο κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν (SAE), εργαστηριακή ανωμαλία, ή άλλη ιατρική πάθηση ή κατάσταση που να θέτει σε κίνδυνο τον συμμετέχοντα από την παραμονή του στη μελέτη.
2. Οι συμμετέχοντες πληρούν ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού (είτε αναπτύχθηκαν πρόσφατα είτε δεν έχουν προηγουμένως αναγνωρισθεί) που αποκλείει την περαιτέρω συμμετοχή στη μελέτη (βλέπε 5.2).

5.3 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης

Αυτή η μελέτη μπορεί να ανασταλεί ή να τερματίσει πρόωρα μόνο σε περίπτωση που υπάρξει μια επαρκής αιτία. Μια γραπτή ειδοποίηση όπου θα τεκμηριώνεται η αιτία για την διακοπή ή αναστολή της μελέτης, θα παρέχεται από τον υπεύθυνο για αυτή την απόφαση (ερευνητή, χρηματοδοτικό οργανισμό, χορηγό ή ρυθμιστικές αρχές). Σε μια τέτοια περίπτωση, ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού εξηγώντας τις πιθανές αιτίες οι οποίες είναι, αλλά δεν περιορίζονται, οι εξής:

1. Προσδιορισμός ενός σημαντικού, απρόβλεπτου ή μη επιτρεπτού κινδύνου για τους ασθενείς.
2. Ανεπαρκής τήρηση των απαιτήσεων του πρωτοκόλλου.
3. Δεδομένα τα οποία είναι ανεπαρκώς πλήρη ή αξιολογημένα.
4. Προσδιορισμός μη σκοπιμότητας της μελέτης αποτελέσματος.

6. Παρέμβαση Μελέτης

Η αγωγή που θα χρησιμοποιηθεί για τις ανάγκες της μελέτης είναι το συμπλήρωμα βιταμίνης (βιταμίνη D3 χοληκαλσιφερόλη), από του στόματος χορηγούμενο, που θα μετατραπεί στη βιοδραστική μορφή της βιταμίνης [1,25(OH)₂VitD]. Η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D μετά την από του στόματος χορήγηση ήταν περίπου 80%.
(16)

| | |
|------------------------|------------|
| Ουσία: | Βιταμίνη D |
| Όνομα αγοράς: | D3 fix |
| Φαρμακευτικό σκεύασμα: | Δισκία |
| Πηγή: | Χορηγός |
| Συνολικές δόσεις: | 2000 IU |
| Οδός χορήγησης: | p.o |

Τα κύρια έκδοχα των δισκίων βιταμίνης D περιλαμβάνουν προζελατινοποιημένο άμυλο καλαμποκιού, ισομάλτ(E953) στεατικό μαγνήσιο, σακχαρόζη, ασκορβικό νάτριο, τριγλυκερίδια ενδιάμεσης αλύσου, κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, τροποποιημένο άμυλο καλαμποκιού και ρακεμικό μίγμα α τοκοφερόλης Τα δισκία έχουν ένα ελαφρύ κιτρινωπό χρώμα. Το φάρμακο θα διανέμεται από τον χορηγό και η προμήθεια θα είναι για τρεις μήνες. Σε κάθε συμμετέχουσα θα διατεθούν τρία μεμονωμένα μπουκάλια, όπου το καθένα θα περιέχει 30 δισκία των 2000IU.

6.1 Αποθήκευση και δοσολογία

Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να διατηρούν το μπουκάλι του DE καλά σφραγισμένο και να διατηρούν τα δισκία στην συσκευασία τους έτσι ώστε να προστατεύονται από την υγρασία. Δεν θα πρέπει βρίσκονται σε χώρο με θερμοκρασία άνω των 30°C, για να μην αλλοιωθεί η σύστασή τους. Η δοσολογία του συμπληρώματος της βιταμίνης D που θα δοθεί στους συμμετέχοντες θα είναι σε μορφή δισκίων των 2000 IU μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα. Αν η ασθενής παραλείψει να λάβει μια δόση της βιταμίνης D, το καταγράφει στο ημερολόγιο ασθενούς και συνεχίζει κανονικά τη λήψη την επόμενη μέρα.

6.2 Έγκρισης και προμήθεια

Προμήθεια των φαρμάκων, που θα παρέχεται από τον χορηγό, πρέπει να φυλάσσεται σε ασφαλή χώρο αποθήκευσης, περιορισμένης πρόσβασης και υπό τις κατάλληλες συνθήκες. Είναι απαραίτητο να τηρείται ένα αρχείο καταγραφής της θερμοκρασίας για να αποδεικνύει ότι οι προμήθειες αποθηκεύονται στη σωστή θερμοκρασία.

Ο ερευνητής θα λάβει το φάρμακο από τον χορηγό όταν εκπληρωθούν τα παρακάτω αιτήματα:

1. Έγκριση του πρωτοκόλλου από την ΕΣ και ΔΣ των ερευνητικών κέντρων της μελέτης.
2. Σύμβαση μεταξύ του χορηγού ερευνητή για την διεξαγωγή της μελέτης.
3. Έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές (ΕΕΔ, ΕΟΦ).
4. Έγκριση του βιογραφικού σημειώματος του Κύριου ερευνητή.

Ο ερευνητής θα πρέπει να διατηρεί αρχεία της παράδοσης του προϊόντος στο κέντρο μελέτης, την απογραφή στο χώρο, τη ποσότητα χρήσης από κάθε συμμετέχοντα και επιστροφής στον χορηγό των αχρησιμοποίητων προϊόντων. Τα αρχεία αυτά θα περιλαμβάνουν ημερομηνίες, ποσότητες, σειριακούς αριθμούς, ημερομηνίες λήξης και το μοναδικό κωδικό αριθμό για τα δοκιμαζόμενα προϊόντα και τους συμμετέχοντες της μελέτης. Θα διατηρούνται αρχεία που θα τεκμηριώνουν επαρκώς ότι οι ασθενείς λαμβάνουν όλες τις προκαθορισμένες δόσεις και την ποσότητα των φαρμάκων της μελέτης που λαμβάνονται από το χορηγό.

Κατά την επιστροφή των φαρμάκων στον χορηγό, ο ερευνητής θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι όλα τα μη ή μερικώς χρησιμοποιημένα φάρμακα έχουν επιστραφεί από τους συμμετέχοντες της μελέτης και ότι ο ίδιος δεν έχει κάποια προμήθεια περισσευούμενη. Όλα τα αχρησιμοποίητα φάρμακα, άδεια ή γεμάτα, πρέπει είτε να επιστραφούν στον χορηγό είτε, μετά από έγγραφη εξουσιοδότησή του, να καταστραφούν στο ερευνητικό κέντρο. Η παραλαβή, χρήση και επιστροφή πρέπει να τεκμηριώνεται στις αντίστοιχες φόρμες. Οι τυχόν αποκλίσεις πρέπει να αναφέρονται.

6.3 Αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων

Η συμμόρφωση αξιολογείται μέσω του ημερολογίου ασθενούς που φέρει η συμμετέχουσα σε κάθε επίσκεψη. Ο ερευνητής (ή εκπρόσωπος) πρέπει να συμπληρώσει τις κατάλληλες σελίδες του εντύπου καταγραφής της θεραπείας και του CRF. Μια διακοπή ορίζεται ως μια περίοδο με τουλάχιστον πέντε συνεχόμενες ημέρες χωρίς λήψη του φαρμάκου της μελέτης. Ο υπεύθυνος επίβλεψης της μελέτης θα επαληθεύει τα στοιχεία, συγκρίνοντας τα με τα καταγεγραμμένα δεδομένα.

6.4 Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή/θεραπεία

Σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, θα μπορούν οι συμμετέχοντες να λαμβάνουν μια παράλληλη αγωγή σε περίπτωση που θεωρείται αναγκαία για την ευημερία τους. Οι λεπτομέρειες για τις παράλληλες φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να καταγράφονται στη ηλεκτρονική φόρμα καταγραφής περιστατικού (e-CRF) όπου θα περιλαμβάνονται όλες οι παράλληλες θεραπείες από την ημέρα τυχαιοποίησης μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση ότι είναι διαθέσιμες οι απαραίτητες διαδικασίες και τεχνογνωσίες αντιμετώπισης επειγόντων ιατρικών περιστατικών που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μερικά από τα σοβαρότερα ιατρικά περιστατικά που μπορεί να προκύψουν από την λήψη μεγάλης συγκέντρωσης βιταμίνης D (3000IU) και για μεγάλο χρονικό διάστημα (>12 μήνες) είναι πέτρες στα νεφρά, υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία. (18)

7. Πρόγραμμα Μελέτης

Το πρόγραμμα μελέτης χωρίζεται σε διαλογή/εγγραφή, τυχαιοποίηση, θεραπεία, και παρακολούθηση. Το πρώτο στάδιο θα ξεκινήσει με μία επίσκεψη διαλογής, για να καθοριστούν εάν πληρούν τις προϋποθέσεις οι ασθενείς (βλέπε 5.1), ώστε να λάβουν μέρος στη μελέτη. Όταν κάποιος θα κρίνεται κατάλληλος για τη μελέτη, θα τυχαιοποιηθεί σε κάποια από της δυο ομάδες και θα προμηθευτεί την ίδια ημέρα με το αντίστοιχο σκεύασμα (συμπλήρωμα βιταμίνης D ή εικονικό συμπλήρωμα), καθώς και τα σκευάσματα παρακεταμόλης. Η δόση των 2000IU θα λαμβάνεται σε όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη σε καθημερινή βάση. Παράλληλα, οι συμμετέχοντες θα πρέπει να πραγματοποιήσουν τουλάχιστον έξι επισκέψεις στον ερευνητή που τους παρακολουθεί. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν περισσότερες επισκέψεις, εάν κριθεί απαραίτητο, όπως στην περίπτωση που προκύψουν ανεπιθύμητα συμβάντα. Η μελέτη συνίσταται από τρίμηνη λήψη της αγωγής και δίμηνη περίοδο παρακολούθησης που περιλαμβάνει δυο επισκέψεις, όπως υπαγορεύεται από το ατομικό πρόγραμμα επίσκεψης.

Μετά την διαδικασία τυχαιοποίησης, όλοι οι ασθενείς ανήκουν στην μελέτη ανεξάρτητα από την τυχόν προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης. Ακόμα και αν η αγωγή έχει διακοπεί μόνιμα, θα υπάρξει μια τελευταία επίσκεψη ένα μήνα μετά την διακοπή.

Κατά τη διάρκεια των μηνιαίων επισκέψεων της μελέτης, οι συμμετέχουσες θα υπόκεινται σε εξετάσεις αίματος, για να ελέγχεται η συγκέντρωση της βιταμίνης D και του ασβεστίου, με το οποίο έχει άμεση σχέση, στο πλάσμα και να αποφευχθεί υπερβιταμίνωση D ή κάποια άλλη διαταραχή (υπερασβεστιαμία κλπ).

7.1 1η Επίσκεψη Διαλογή-Εγγραφή

Το πρώτο βήμα, για να είναι επιτρεπτή η συμμετοχή της ασθενούς στην μελέτη, είναι η συμπλήρωση και η υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης (ICF). Έπειτα θα ληφθεί το ιστορικό της, θα ελεγχθεί αν πληροί τα κριτήρια εισόδου της μελέτης και θα υποβληθεί στις απαραίτητες εξετάσεις. Η συλλογή δείγματος αίματος γίνεται μέσω εργαστηριακών δοκιμών ρουτίνας, όπου γίνεται προσδιορισμός των αρχικών επιπέδων βιταμίνης D (πρέπει να είναι <30 ng/dl, σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου της μελέτης). Επιπλέον, γίνεται έλεγχος ούρων για εγκυμοσύνη, και το αποτέλεσμα πρέπει να είναι αρνητικό για να είναι έγκυρη η συμμετοχή.

Μετά θα ακολουθήσει τυχαιοποίηση της συμμετέχουσας σε μια εκ των δυο ομάδων:

α) συμπλήρωμα βιταμίνης D ή β) εικονικό συμπλήρωμα (placebo).

Σε κάθε συμμετέχουσα θα δοθεί μια προμήθεια τριών μηνών με το κατάλληλο σκεύασμα, σκευάσματα παρακεταμόλης και το ημερολόγιο ασθενούς, μετά από αναλυτική επεξήγηση της συμπλήρωσής του. Η μελέτη είναι διπλά τυφλή, που σημαίνει ότι ούτε οι συμμετέχουσες ούτε το προσωπικό της μελέτης θα ξέρουν σε ποιο σκεύασμα αντιστοιχεί η κάθε ομάδα. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες θα είναι διαθέσιμες σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

7.2 Ενδιάμεσες επισκέψεις

Η 2η επίσκεψη, εφόσον συνεχιστεί η συμμετοχή της ασθενούς στη μελέτη, θα γίνει στην αρχή (1η-5η μέρα) του καταμήνιου της κύκλου. Στις συμμετέχουσες θα γίνουν ερωτήσεις σχετικά με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη παρακεταμόλης, και θα ελεγχθεί κατά πόσο σωστά συμπληρώνονται τα ερωτηματολόγια στο ημερολόγιο ασθενούς, και θα διευκρινιστούν τυχόν απορίες. Ένα μήνα μετά την έναρξη της αγωγής θα πραγματοποιηθεί η 3η επίσκεψη, η φύση της οποίας θα είναι όμοια με την προηγούμενη, με τη διαφορά ότι θα γίνουν εξετάσεις αίματος για να προσδιοριστούν τα επίπεδα της βιταμίνης D στο πλάσμα. Σε περίπτωση που, τα επίπεδα βρεθούν να είναι αυξημένα (>800ng/dl), θα τους ζητηθεί να διακόψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Οι επόμενες επισκέψεις, 4^η-6^η, μέχρι και το πέρας της μελέτης θα γίνουν με τον ίδιο τρόπο. Οι συμμετέχουσες θα υποβάλλονται σε συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τυχόν αρχικά συμπτώματα δυσμηνόρροιας, καθώς και για τυχόν αλλαγές στο πώς αισθάνονται από την τελευταία τους επίσκεψη. Θα πραγματοποιείται εξέταση αίματος για προσδιορισμό των επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα και δείγμα ούρων για εξέταση πιθανής εγκυμοσύνης. Επιπλέον ανάλογα την περίπτωση, θα εξετάζονται τυχόν φάρμακα που μπορεί να έχει λάβει η συμμετέχουσα.

Τέλος, στην 7η επίσκεψη οι συμμετέχοντες θα επιστρέψουν στην κλινική για μια τελευταία επίσκεψη ώστε να ολοκληρωθεί η συμμετοχή τους στην μελέτη. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να επιστρέψουν όλα τα περισευόμενα ή άδεια φιαλίδια σε αυτή την επίσκεψη και το προσωπικό της μελέτης θα σημειώσει για κάθε συμμετέχοντα, αν υπάρχει κάποιο υπόλοιπο. Αναλυτικό χρονοδιάγραμμα επισκέψεων υπάρχει στην ενότητα 17.

7.3 Επίσκεψη αποβολής από την μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα

Οι πιθανοί λόγοι όπου ο γιατρός της μελέτης ή ο χορηγός, αποβάλλουν κάποιον συμμετέχοντα από την μελέτη είναι οι ακόλουθοι: α) Περίπτωση επικινδυνότητας για τον συμμετέχοντα, β) Μη προσαρμογή στις οδηγίες για έγκυρη συμμετοχή από τον συμμετέχοντα γ) Ο συμμετέχοντας σταμάτησε να πληροί τις απαιτήσεις της μελέτης (κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού) δ) Ακύρωση της μελέτης και ε) Διοικητικοί λόγοι.

Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχοντας, αποφασίσει να σταματήσει την αγωγή πριν τελειώσει η μελέτη, θα πρέπει να διαλευκανθεί αν αυτό σχετίζεται με κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια και να του γίνουν οι απαραίτητες εξετάσεις αίματος. Σε περίπτωση που αποφασίσει να φύγει τελείως από την μελέτη τότε διαγράφεται και από αυτήν. Το προσωπικό της μελέτης είναι υποχρεωμένο, από το νόμο, να σεβαστεί τις επιθυμίες των συμμετεχόντων να αποχωρήσουν από τη μελέτη. Δεν μπορεί να διαπράξει οποιαδήποτε πρόσθετη μελέτη φαρμάκου όταν κάποιος έχει επιλέξει να αποχωρήσει.

8. Αξιολόγηση Ασφάλειας

Εάν πληρούνται τα απαραίτητα κριτήρια, ώστε να ενταχθούν στη μελέτη τότε κατά την πρώτη επίσκεψη μετά την υπογραφή του ICF, θα ληφθεί το ιστορικό τους. Οι πιθανοί συμμετέχοντες θα υποβληθούν σε εξετάσεις αίματος (έλεγχος βιταμίνης D στο πλάσμα) και ούρων για την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητο να ελεγχθεί το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής, για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D.

Έπειτα, σε κάθε επίσκεψη θα ελέγχονται οι τιμές βιταμίνης D του πλάσματος, η περίπτωση εγκυμοσύνης και αλλαγές στην διάθεση/συμπεριφορά των συμμετεχόντων σε σχέση με την προηγούμενη επίσκεψη. Τέλος, θα υπάρχει τακτική συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους συμμετέχοντες που θα βοηθήσει στην ανίχνευση πιθανών μη καταγεγραμμένων γεγονότων καθώς και σε αναφορές AEs. Το κλινικό εργαστήριο θα είναι υπεύθυνο για την ομαλή εκτέλεση των εξετάσεων που αναφέρονται στο πρώτο στάδιο της μελέτης. Την καταγραφή των αποτελεσμάτων και συλλογή αυτών στα απαραίτητα αρχεία καθώς και στη ηλεκτρονική βάση.

Ο έλεγχος εγκυμοσύνης σε γυναίκες θα πραγματοποιείται σε όλες τις επισκέψεις όπως έχει καθοριστεί στην ενότητα 7. Όλα τα παθολογικά ευρήματα (αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D, ασβεστίου) κατά την επίσκεψη ελέγχου θα πρέπει να καταγράφονται στο e-CRF. Εάν παρουσιαστούν παθολογικά ευρήματα ή επιδείνωση των αρχικών συνθηκών που ανιχνεύονται κατά την παρακολούθηση σωματικών εξετάσεων θα πρέπει να καταγράφονται ως AEs στην e-CRF. Μια πλήρης σωματική εξέταση θα πρέπει επίσης να γίνει όταν ένας ασθενής διακόψει τη μελέτη πρόωρα. Σε περίπτωση που στις εξετάσεις αυτές (στο τέλος της μελέτης ή σε πρόωρη αποχώρηση από αυτήν), σημειωθεί κάποιο συμβάν που είναι κλινικά σημαντικό τότε ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται από τον ερευνητή μέχρι να διευθετηθεί το γεγονός ή μέχρι συμφωνήσει ο χορηγός ότι οι παρακολουθήσεις για τον συγκεκριμένο ασθενή είναι επαρκείς.

9. Απρόβλεπτα συμβάντα

Ως απρόβλεπτο συμβάν, θεωρείται κάθε ατύχημα, εμπειρία ή αποτέλεσμα που θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή ή το περιβάλλον που συμμετέχει και πληροί τα παρακάτω κριτήρια:

1. Σχετίζεται ή όχι με την μελέτη.
2. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μελέτη εκθέτει τους ασθενείς σε κινδύνους όπως σωματικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς ή οικονομικούς, οι οποίοι έχουν μελετηθεί στο παρελθόν
3. Απροσδόκητα αποτελέσματα που σχετίζονται με δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης και διαδικασίες που δεν μπορούν να προβλεφθούν από το πρωτόκολλο της μελέτης.

Απρόβλεπτα συμβάντα θα πρέπει να καταγράφονται στο σύστημα συλλογής δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο κύριος ερευνητής θα καταγράψει όλα τα ανακοινώσιμα γεγονότα από την ημερομηνία ένταξης του συμμετέχοντα, μέχρι και 7 για AE, ή 30 ημέρες για SAE, μετά την τελευταία ημέρα συμμετοχής του στη μελέτη. Σε κάθε επίσκεψη μελέτης, ο κύριος ερευνητής θα ρωτάει σχετικά με την εμφάνιση των AE/SAE από την τελευταία επίσκεψη. Οι εκδηλώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την σταθεροποίησή τους.

9.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs)

Ως AE (Adverse Event) καθορίζεται κάθε δυσάρεστο ιατρικό συμβάν σε έναν ασθενή που του χορηγείται ένα φαρμακευτικό προϊόν και δεν είναι απαραίτητο να έχει μια αιτιώδη σχέση με την αγωγή αυτή. Το AE μπορεί να είναι κάθε δυσμενές και ακούσιο σημάδι (συμπεριλαμβανομένου και των μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων), σύμπτωμα ή ασθένεια τα οποία προσωρινά συνδέονται με την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, είτε συνδέονται είτε όχι με αυτήν (17).

9.2 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (SAEs)

Ο κύριος ερευνητής θα είναι υπεύθυνος για τον καθορισμό ενός SAE ως αναμενόμενο ή όχι. Ένα ανεπιθύμητο συμβάν θα πρέπει να θεωρείται απροσδόκητο αν η φύση, σοβαρότητα ή η συχνότητα της εκδήλωσης δεν είναι συνεπής με τις πληροφορίες του κινδύνου που περιγράφονται προηγουμένως για την παρέμβαση. Ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SAEs) λογίζεται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Θάνατος από αιμορραγία
- Απειλή ζωής
- Νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση της ήδη υπάρχουσας
- Προσωρινή ή μόνιμη αναπηρία/ανικανότητα
- Συγγενή ανωμαλία
- Απαιτείται ιατρική ή χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη ενός από τα παραπάνω, σύμφωνα με την ιατρική κρίση του υπεύθυνου γιατρού.

9.3 Αξιολόγηση και Παρακολούθηση Συμβάντων

Όλα τα AEs, σοβαρά και μη, που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της κλινικής μελέτης (από την στιγμή που θα υπογραφεί το ICF μέχρι το πέρας της) θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και θα κοινοποιηθούν στο χορηγό μέσω του ερευνητή και των κατάλληλων εγγράφων από την e-CRF.

Για κάθε AE, ο ερευνητής θα αναφέρει την ημερομηνία έναρξης και λήξης, το μέγεθος, την απαιτούμενη θεραπεία, τα αποτελέσματα, τη σοβαρότητα και τα μέτρα που ελήφθησαν σχετικά με το ερευνητικό φάρμακο. Είναι υπεύθυνος να αναφέρει SAEs που συνέβησαν έως και ένα μήνα μετά το πέρας της συμμετοχής του ασθενή στη μελέτη καθώς και να ερευνήσει την σχέση μεταξύ αυτών και του εξεταζόμενου φαρμάκου.

Ο ερευνητής θα πρέπει να αναφέρει άμεσα (σε 24 ώρες ή την πλησιέστερη εργάσιμη μέρα), ανεξάρτητα από την αιτιολογική σχέση, μέσω φαξ ή e-mail, μέσω της κατάλληλης φόρμας στον χορηγό τα παρακάτω:

- SAEs.
- AEs τα οποία συμβαίνουν ταυτόχρονα με SAE και/ή είναι άμεσα συνδεδεμένα με SAEs.

9.4 Χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs)

Η βαθμονόμηση της σοβαρότητας των AEs θα γίνεται ως εξής:

1. Ήπιο: καμία παρέμβαση δεν απαιτείται καθότι δεν συνεπάγεται με επιδείνωση της κατάστασης της ασθενούς.
2. Μέτριο: ενδείκνυται ελάχιστη παρέμβαση, διότι συνεπάγεται με ήπια επιδείνωση της κατάστασης της ασθενούς
3. Σοβαρή: σημαντικό συμπτώματα που χρήζουν εντατική παρέμβαση, διότι έγκειται σοβαρή επιδείνωση της κατάστασης της ασθενούς.

Για να εκτιμηθεί η σχέση του γεγονότος με την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης, ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

Σχετικό (Πιθανό/Βέβαιο) όταν:

- Το γεγονός έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει με την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.
- Υπάρχει μια χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
- Το γεγονός υποχωρεί με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.
- Το γεγονός ξαναεμφανίζεται με την επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Μη σχετικό (Απίθανο/Δεν σχετίζεται) όταν:

- Δεν υπάρχει χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
- Αποδείχθηκε διαφορετική αιτιολογία

Ο ερευνητής θα καθορίσει τη σχέση οποιουδήποτε ανεπιθύμητου συμβάντος με το ερευνητικό προϊόν σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:

Σαφής: Ένα κλινικό συμβάν, συμπεριλαμβανομένης της ανωμαλίας εργαστηριακών εξετάσεων, συμβαίνει σε μια πιθανή σχέση χρόνου με τη χορήγηση φαρμάκου και δεν μπορεί να εξηγηθεί από ταυτόχρονη ασθένεια ή άλλα φάρμακα ή χημικές ουσίες. Η ανταπόκριση στην απόσυρση του φαρμάκου (εξάντληση) πρέπει να είναι κλινικά εύλογη. Το γεγονός πρέπει να είναι οριστικό φαρμακολογικώς ή φαινομενολογικά, χρησιμοποιώντας μια ικανοποιητική διαδικασία επανάληψης εάν είναι απαραίτητο.

Πιθανόν: Ένα κλινικό συμβάν, συμπεριλαμβανομένης ανωμαλίας εργαστηριακών εξετάσεων, με εύλογη χρονική αλληλουχία στη χορήγηση του φαρμάκου, απίθανο να αποδοθεί σε ταυτόχρονη ασθένεια ή άλλα φάρμακα ή χημικά και η οποία ακολουθεί κλινικά λογική απάντηση κατά την απόσυρση. Δεν απαιτείται η πληροφορία από την επαναχορήγηση του για την εκπλήρωση αυτών των πληροφοριών.

Δυνατόν: Ένα κλινικό συμβάν, συμπεριλαμβανομένης ανωμαλίας εργαστηριακών εξετάσεων, με εύλογη χρονική αλληλουχία στη χορήγηση φαρμάκου, αλλά που θα μπορούσε να εξηγηθεί και από ταυτόχρονη ασθένεια ή από άλλα φάρμακα ή χημικά. Οι πληροφορίες σχετικά με την απόσυρση του φαρμάκου μπορεί να είναι ελλιπείς ή ασαφείς.

Απίθανος: Ένα κλινικό συμβάν, συμπεριλαμβανομένης ανωμαλίας εργαστηριακών εξετάσεων, με χρονική σχέση με τη χορήγηση φαρμάκου, που καθιστά απίθανη την αιτιώδη συνάφεια και για το οποίο άλλα φάρμακα, χημικές ουσίες ή υποκείμενες ασθένειες παρέχουν εύλογες εξηγήσεις.

Μη σχετιζόμενο: Η κατηγορία αυτή ισχύει για ΑΕ που κρίνονται σαφώς και αναμφισβήτητα λόγω εξωγενών αιτιών (ασθένειες, περιβάλλον κ.λπ.) και δεν πληρούν τα κριτήρια για τις σχέσεις με το φάρμακο που απαριθμούνται για τις προαναφερθείσες συνθήκες.

Υποθετικό/Ακατηγοριοποιητό: Ένα κλινικό συμβάν, που περιλαμβάνει ανωμαλία εργαστηριακού ελέγχου, που αναφέρθηκε ως αντίδραση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την οποία περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για την ορθή αξιολόγηση ή εξετάζονται τα πρόσθετα δεδομένα.

Αδιευκρίνιστη / μη ταξινομημένη: Μια έκθεση που υποδηλώνει μια ανεπιθύμητη αντίδραση, η οποία δεν μπορεί να κριθεί επειδή οι πληροφορίες είναι ανεπαρκείς ή αντιφατικές και δεν μπορούν να συμπληρωθούν ή να επαληθευτούν.

10 Διαδικασίες αναφοράς στα ρυθμιστικά όργανα ΕΕΔ και ΕΟΦ

Για την άμεση υποβολή εκθέσεων, η αναφορά των απρόβλεπτων συμβάντων θα πρέπει να αναφέρεται χρησιμοποιώντας το παρακάτω χρονοδιάγραμμα:

1. Απρόβλεπτα συμβάντα που χαρακτηρίζονται ως SAEs θα πρέπει να αναφέρονται στον ΕΟΦ και στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού, μέσα σε 24 ώρες από την στιγμή ενημέρωσης του ερευνητή.
2. Οποιαδήποτε άλλο απρόβλεπτο ΑΕ θα αναφερθεί εντός εβδομάδων από την στιγμή της ενημέρωσης του ερευνητή.
3. Όλα τα απρόβλεπτα συμβάντα θα πρέπει να αναφέρονται στο κατάλληλο προσωπικό (όπως απαιτείται από τις γραπτές διαδικασίες υποβολής εκθέσεων του ιδρύματος) και στη ΕΕΔ εντός ενός μηνός από την παραλαβή, από το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού, της έκθεσης του ερευνητή για το πρόβλημα.

10.1 Αναφορές των ΑΕs, SAEs και περιπτώσεων εγκυμοσύνης – ΕΕΔ και ΕΟΦ

Ο κύριος ερευνητής, συμφωνεί να καταγράφει και να ενημερώνει τον χορηγό άμεσα και σε κάθε περίπτωση όχι περισσότερο από 24 ώρες, αφού έχει λάβει γνώση, για κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (SAEs), περιστατικά εγκυμοσύνης αλλά και κάθε ιατρικό περιστατικό που παρατηρούνται κατά την διάρκεια της μελέτης και επηρεάζουν κάποιον συμμετέχοντα. Ευθύνη του είναι να παρακολουθεί την εξέλιξη τέτοιων περιστατικών με λεπτομερείς έγγραφες αναφορές παρακολούθησης τις οποίες θα αποστέλλει στον χορηγό σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που ορίζουν οι ισχύουσες νομοθετικές διατάξεις και κανονιστικές απαιτήσεις, τόσο κατά την διάρκεια όσο και το πέρας της μελέτης. Επίσης, ο κύριος ερευνητής συμφωνεί να παρέχει πληροφορίες απευθείας και στο ΕΟΦ μόνο στην περίπτωση που ο ΕΟΦ το ζητήσει σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

Επίσης είναι υποχρεωμένος να ενημερώσει άμεσα το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού για την εμφάνιση κάθε ανεπιθύμητου συμβάν (ΑΕs) που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα του χορηγού σύμφωνα με τις ισχύουσες νομοθεσίες. Επιπλέον, πρέπει να αναφέρει κάθε παράπονο σχετικά με την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων στον υπεύθυνο Παραγωγής-Προγραμματισμού ως ειδικό ή εναλλακτικά στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού. Ως παράπονο για την ποιότητα ορίζεται οποιαδήποτε ανησυχία που σχετίζεται με την ταυτότητα, αξιοπιστία, αποτελεσματικότητα ή την απόδοση του προϊόντος.

Σε αυτά τα παράπονα περιλαμβάνονται ενδεικτικά μερικά από τα παρακάτω:

- Παράπονα αναφορικά με την συσκευασία, όπως ελλειπές ή ελαττωματικό περιεχόμενο ή δυσανάγνωστος αριθμός παρτίδας ή ημερομηνίας λήξης.
- Παράπονα αναφορικά με τα φυσικά χαρακτηριστικά, όπως αλλαγή χρώματος, υφής ή καθαρότητας του προϊόντος.
- Παράπονα αναφορικά με την παρουσία σωματιδίων ή ιζήματος.

10.2 Κανόνες ανάσχεσης της μελέτης

Ορισμένοι λόγοι για τους οποίους, προσωρινά, θα πρέπει να σταματήσει η μελέτη είναι:

1. Η μη συμμόρφωση με τα κριτήρια εισόδου/εξόδου από κάποιον συμμετέχοντα.
2. Η εμφάνιση έστω και ενός SAEs.
3. Διοικητικοί λόγοι.
4. Εμφανίσεις πολλών ΑΕs από κάποιον συμμετέχοντα.
5. Μη συμμόρφωση των συμμετεχόντων με την φαρμακευτική αγωγή.

10.3 Έλεγχος ποιότητας (monitoring) και Διασφάλιση ποιότητας (Audit)

Ο έλεγχος ποιότητας περιλαμβάνει όλες εκείνες τις λειτουργίες που απαιτούνται για να πιστοποιηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του πρωτοκόλλου, καθώς και οι απαιτήσεις ποιότητας των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη μελέτη, όπως ορίζεται από το ICH GCP. Η παρακολούθηση των κέντρων της μελέτης θα διεξάγεται από εκπρόσωπους του χορηγού ή της CRO. Αρμοδιότητά τους είναι να εξετάζουν τα εξής:

1. Τις εγκαταστάσεις όπου θα διεξάγεται η μελέτη.
2. Τα μη επεξεργασμένα δεδομένα της μελέτης, καθώς και τα πρωτότυπα αρχεία των συμμετεχόντων, εάν αυτό επιτρέπεται από όρους του ICF, που υπογράφεται και την ισχύουσα νομοθεσία.
3. Τη διεξαγωγή της μελέτης σύμφωνα με το πρωτόκολλο και σε συμμόρφωση με τις ισχύουσες νομοθετικές διατάξεις και κανονιστικές απαιτήσεις, συμπεριλαμβανομένων των νόμων και κανονισμών περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, καθώς και ασφάλειας και επεξεργασίας των δεδομένων.

Η διασφάλιση ποιότητας, πραγματοποιείται μέσω audit και περιλαμβάνει όλες τις προγραμματισμένες και συστηματικές ενέργειες που καθιερώθηκαν για να διασφαλίσουν ότι η μελέτη πραγματοποιείται και τα δεδομένα παράγονται, καταγράφονται και αναφέρονται σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Πρακτικής και τις εφαρμόσιμες ρυθμιστικές απαιτήσεις (ICH-GCP). Ο κύριος ερευνητής θα ενημερώσει άμεσα τον χορηγό σε περίπτωση που κάποια αρμόδια αρχή διεξάγει έλεγχο (audit), προγραμματισμένο ή μη, και θα του κοινοποιεί αντίγραφο της σχετικής αλληλογραφίας με την αρμόδια αρχή για τα αποτελέσματα του ελέγχου. Κατόπιν, το νοσοκομείο και ο κύριος ερευνητής επιβεβαιώνουν ότι θα λάβουν τα απαραίτητα μέτρα για τυχόν ελλείψεις που επισημάνθηκαν κατά την διάρκεια του ελέγχου. Επιπλέον, ο χορηγός θα έχει το δικαίωμα να επιθεωρήσει και να εγκρίνει οποιαδήποτε αλληλογραφία προς τις αρμόδιες αρχές σχετικά με τα αποτελέσματα του ελέγχου, πριν από την υποβολή της.

Η διασφάλιση και ο έλεγχος της ποιότητας της παρούσας μελέτης θα γίνεται από τον χορηγό (ή τους εκπροσώπους του) ή από τις ρυθμιστικές αρχές. Ο ελεγκτής της διασφάλισης ποιότητας θα έχει πρόσβαση σε όλα τα ιατρικά αρχεία, τα CRFs, τα ICFs, τα αρχεία και την αλληλογραφία του ερευνητή σχετικά με την μελέτη. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ακρίβεια, συνέπεια και αξιοπιστία των στοιχείων, θα πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα μέτρα:

- Εκπρόσωποι από κάθε κέντρο της μελέτης θα έχουν την ευκαιρία να παραβρεθούν σε μια συνάντηση με τον κύριο ερευνητή κατά την οποία θα συζητηθούν οι διαδικασίες δοκιμής.
- Η τακτική εποπτεία από την αρμόδια επιτροπή.
- Τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση ΑΕς.
- Το κλινικό εργαστήριο που θα αναλύει όλες τις μετρήσεις όλων των δειγμάτων αίματος θα είναι το ίδιο για όλον τον πληθυσμό της μελέτης.

11. Έγγραφα Αναφοράς και Διατήρηση Αρχείων Μελέτης

Το προσωπικό της μελέτης είναι υπεύθυνο για τις παρακάτω αρμοδιότητες:

1. Να διατηρήσει τα απαραίτητα ιατρικά και ερευνητικά αρχεία αυτής, σύμφωνα με ICH E6, τμήμα 4.9 και τις ρυθμιστικές και θεσμικές απαιτήσεις για την προστασία του απορρήτου των συμμετεχόντων της μελέτης και είναι υπεύθυνο για την ακριβή τεκμηρίωσή τους, υπό την εποπτεία του ερευνητή.

2. Να επιτρέψει σε εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους του χορηγού ή της CRO και ρυθμιστικούς οργανισμούς την εξέταση (και όταν απαιτείται από την ισχύουσα νομοθεσία, την αντιγραφή) των αρχείων της έρευνας για σκοπούς όπως: α) αξιολόγησης και διασφάλισης ποιότητας, β) εγκυρότητας των δεδομένων, γ) λογιστικούς ελέγχους, και δ) προόδου και ασφάλειας της μελέτης.

Ο ερευνητής έχει την ευθύνη για την ακρίβεια, πληρότητα και επικαιροποίηση των δεδομένων που υποβάλλονται και την κατάλληλη οργάνωσή τους ώστε να εξασφαλίζεται η ακριβής ερμηνεία τους. Επίσης διατηρεί ιστορικό των συμμετεχόντων της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των CRFs, και των εγγράφων αναφοράς. Στο CRF θα καταγράφονται, λεπτομερώς, για κάθε συμμετέχοντα, η ύπαρξη παράλληλων φαρμακευτικών αγωγών, το είδος των εξετάσεων που διεξήχθησαν με τα αντίστοιχα παθολογικά ευρήματα, οι AEs και η επιστροφή των άδειων ή περισευούμενων συσκευασιών από τους συμμετέχοντες. Προβλήματα και AEs θα πρέπει να επανεξετάζονται από τον ερευνητή, ο οποίος θα πρέπει να ενημερώνει τον χορηγό άμεσα για τυχόν επείγοντα μέτρα ασφαλείας καθώς και για τυχόν σοβαρές παραβιάσεις του GCP πρωτοκόλλου/ICH. Οι κωδικοί αναγνώρισης των υποκειμένων της μελέτης και τα έγγραφα αναφοράς (πηγαία έγγραφα) που αποτελούν αποδεικτικό στοιχείο της ύπαρξης του ασθενούς και την τεκμηρίωση της ακεραιότητας των δεδομένων που συλλέχτηκαν και υπάρχουν στην e-CRF, θα πρέπει να φυλάσσονται ξεχωριστά για την υποστήριξη των δεδομένων που εισάγονται στο ECRF/CRF για δέκα πέντε (15) έτη ή και περισσότερο, εάν οι εφαρμοστές τοπικές ή διεθνείς προδιαγραφές ορίζουν μεγαλύτερη. Όταν η κλινική μελέτη τελειώσει, τα αρχεία θα κατατάσσονται και θα αποθηκεύονται στο Γενικό Αρχείο, σύμφωνα με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Ο Κύριος Ερευνητής υποχρεούται να διατηρήσει μετά το πέρας διεξαγωγής της Μελέτης όλα τα αρχεία τα οποία σχετίζονται με και αφορούν στη Μελέτη, για όσο χρόνο απαιτείται από την ισχύουσα κοινοτική και ελληνική νομοθεσία, καθώς και για όσο χρόνο του ζητηθεί εγγράφως από το Χορηγό

12. Ηθικά Ζητήματα, Συγκατάθεση, Δήλωση Απορρήτου και Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο

Ο ερευνητής συμφωνεί να παρέχει την επαγγελματική του εξειδίκευση και γνώση για την διεξαγωγή της μελέτης σύμφωνα με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και τις διατάξεις της ισχύουσας Κοινοτικής και Εθνικής νομοθεσίας περί κλινικών μελετών κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH-GCP).

Η επίσημη συγκατάθεση είναι μια διαδικασία που έχει ξεκινήσει πριν από την εγγραφή των ενδιαφερόμενων στην μελέτη και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους σε αυτήν. Στις ενδιαφερόμενες, παρέχεται μια λεπτομερής συζήτηση για τους κινδύνους και τα πιθανά οφέλη αυτής της μελέτης και ένα έντυπο συγκατάθεσης όπου παρουσιάζονται οι απαραίτητες διαδικασίες. Η κάθε ενδιαφερόμενη οφείλει να το διαβάσει και να το επανεξετάσει ή σε ειδικές περιπτώσεις (πχ οι τυφλοί) να γίνει η κατάλληλη ενημέρωση. Στους ενδιαφερόμενους θα παρέχεται ένα αντίγραφο. Ο ερευνητής ή εκπρόσωπος θα εξηγήσει την μελέτη και τους στόχους της στο κάθε συμμετέχοντα και θα επιλύσει τυχόν απορίες τους. Τα δικαιώματα και η φροντίδα των ενδιαφερόμενων θα προστατεύονται από το γεγονός ότι η ποιότητα της κλινικής φροντίδας τους δεν θα επηρεαστεί αρνητικά αν αρνηθούν να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη. Η διαδικασία αυτή θα καταγράφεται από το αντίστοιχο κλινικό ή ερευνητικό κέντρο της μελέτης. Οι συμμετέχουσες που θα συμμετέχουν στην

κλινική μελέτη θα ενημερωθούν σχετικά με: α) Σκοπός της κλινικής μελέτης β) Μεθοδολογικά ζητήματα γ) Θεραπείες που θα χορηγηθούν δ) Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και κίνδυνοι προερχόμενοι από τη μελέτη ε) Πρόσβαση και εμπιστευτικότητα δεδομένων και ζ) Οικονομική αποζημίωση και ασφαλιστήριο συμβόλαιο. Οι αποκλίσεις από το πρωτόκολλο πρέπει να αναφέρονται στα επίσημα έγγραφα του κάθε συμμετέχοντα και να γνωστοποιούνται άμεσα στην ΕΕΔ. Απόκλιση πρωτοκόλλου είναι η μη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης, GCP, ή εγχειρίδιο απαιτήσεων, είτε από πλευράς των συμμετεχόντων ή του ερευνητή/προσωπικού της μελέτης. Οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες πρόκειται να αναπτυχθούν από το προσωπικό της μελέτης και να εφαρμοστούν άμεσα. Αυτές οι ενέργειες είναι σύμφωνες με την συμμόρφωση του ερευνητή και χορηγού στο ICH E6:

- Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο (υποενότητες 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3, και 4.5.4)
- Διασφάλιση ποιότητας και ποιοτικού ελέγχου (υποενότητα 5.1.1)
- Μη συμμόρφωση (υποενότητες 5.20.1 και 5.20.2)

13. Δικαιώματα Πνευματικής Ιδιοκτησίας, Δημοσίευση και Εμπιστευτικότητα

Τα δικαιώματα της πνευματικής ιδιοκτησίας των πληροφοριών και δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη είναι στην δικαιοδοσία του χορηγού και συγκεκριμένα:

1. Έγγραφα, οπτικοακουστικό υλικό, ηλεκτρονική αλληλογραφία. Ο χορηγός, μπορεί να τα χρησιμοποιήσει για όποιο σκοπό επιθυμεί, σύμφωνα με τους ισχύοντες νόμους περί προστασίας δεδομένων των συμμετεχόντων, ασφάλειας και απορρήτου της επεξεργασίας τους
2. Όλα τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας του κύριου ερευνητή και των συνεργατών του, σύμφωνα με τους όρους της παρούσας σύμβασης.
3. Οποιαδήποτε τεχνογνωσία εφευρεθεί και χρησιμοποιηθεί από τον κύριο ερευνητή για την διεξαγωγή της μελέτης. Το νοσοκομείο και ο κύριος ερευνητής, δηλώνουν με έγγραφη αναφορά ότι δεν θα χρησιμοποιήσουν τις τεχνογνωσίες για άλλους σκοπούς χωρίς την έγκριση του χορηγού
4. Οι εμπιστευτικές πληροφορίες, δηλαδή διαδικασίες παραγωγής, επιστημονικά στοιχεία, προηγούμενα κλινικά δεδομένα που παρέχονται στο νοσοκομείο ή στον κύριο ερευνητή και δεν έχουν δημοσιευτεί.

Οι υποχρεώσεις του κύριου ερευνητή μεταξύ άλλων είναι:

1. Γνωστοποίηση στον χορηγό, όλων των αποτελεσμάτων της μελέτης και των πληροφοριών που σχετίζονται ή επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα. Σε περίπτωση που επιθυμεί να προβεί σε δημοσίευση, θα πρέπει να λάβει έγγραφη συγκατάθεση από τον χορηγό.
2. Τήρηση των SOPs που θα του υπαγορεύσει ο χορηγός.
3. Αποδοχή της γνωστοποίησης από τον χορηγό ορισμένων προσωπικών του στοιχείων (όπως η αμοιβή)

IV. Αποτελέσματα

14. Στατιστικοί Έλεγχοι

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας της παρέμβασης είναι η μείωση της έντασης του πόνου. Για το σκοπό αυτό, πριν την έναρξη λήψης του τυχαιοποιημένου σκευάσματος, καταγράφονται οι τιμές της κλίμακας VAS, κατά τη διάρκεια της πρώτης έμμηνου ρύσεως. Ο 10ος κύκλος θα μας προμηθεύσει με δεδομένα (baseline data) για να αξιολογηθεί το μέγεθος της απόκρισης κάθε ασθενούς. Το τέλος της περιόδου, σηματοδοτεί την έναρξη λήψης της τρίμηνης θεραπείας, κατά τη διάρκεια της οποίας καταγράφονται τις τιμές της έντασης του πόνου στην κλίμακα VAS. Η καταγραφή συνεχίζεται για τους δυο επόμενους μήνες, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης και μετά την αγωγή. Έπειτα, αναλύονται τα δεδομένα και σημειώνεται η διαφορά των τιμών, πριν και μετά την έναρξη λήψης της αγωγής, που εκφράζει τη μείωση της έντασης του πόνου. Η σύγκριση αποτελεσματικότητας μεταξύ των δυο ομάδων θα γίνει με έλεγχο διαφοράς των μέσων τιμών (t-test για ανεξάρτητα δεδομένα). Η μηδενική υπόθεση (H_0) της μελέτης είναι ότι η μέση τιμή της διαφοράς της έντασης του πόνου, δεν διαφέρει για της δυο ομάδες. Η εναλλακτική υπόθεση (H_1) είναι ότι η τιμή της διαφοράς της έντασης του πόνου, διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων. Εάν βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων θα ακολουθήσει προσδιορισμός του 95% ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI), για να αξιολογηθεί το μέγεθος της διαφοράς. Παρόμοια θα αναλυθεί και η δευτερεύουσα μεταβλητή της μελέτης, δηλαδή η χρήση παρακεταμόλης.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης, θα προσδιοριστεί με την προσέγγιση δεδομένης ισχύος της μελέτης (Power approach). Η ισχύς σχετίζεται με το στατιστικό τεστ που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση των δυο παρεμβάσεων της μελέτης. Επομένως η ισχύς που εκφράζει την πιθανότητα ότι μελέτη με έναν συγκεκριμένο αριθμό συμμετεχόντων θα ανιχνεύσει μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, εάν αυτή πράγματι υπάρχει, σε αυτή τη μελέτη θα οριστεί να είναι 90%. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συμπληρώματος βιταμίνης D έναντι εικονικού συμπληρώματος, το κύριο καταληκτικό σημείο είναι η μείωση της έντασης του πόνου. Μείωση κατά τουλάχιστον δύο μονάδες της κλίμακας VAS, θεωρείται κλινικά σημαντική. Επομένως $\Delta=0,2$. Δεδομένου ότι τα ποσοστά των ασθενών που αναμένεται να ανταποκριθούν στην εκάστοτε θεραπεία δεν είναι γνωστά από την βιβλιογραφία, θα ληφθεί η περίπτωση που θα οδηγήσει στον μέγιστο αριθμό δείγματος ($p \sim 0,5$). Τέλος η πιθανότητα για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, δηλαδή η τιμή της P θα οριστεί $p=0,05$. Έτσι το ελάχιστο μέγεθος του δείγματος για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα είναι 126 συμμετέχουσες για κάθε ομάδα θεραπείας, ή 252 συνολικά.

Για να αποφευχθεί η εμφάνιση μεροληψίας στα αποτελέσματα και να μην επηρεαστούν οι συμμετέχουσες από προγνωστικούς παράγοντες, η μελέτη θα είναι διπλά τυφλή. Δηλαδή η δραστική ουσία δεν θα είναι γνωστή ούτε στους συμμετέχοντες ούτε στο προσωπικό της μελέτης. Επιπλέον, η ύπαρξη και συμπλήρωση ερωτηματολογίου από τους συμμετέχοντες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης θα επιτρέψει την καταγραφή όλων των πιθανών συμπτωμάτων, τα οποία θα εξεταστούν περαιτέρω από ειδική επιτροπή. Η σύγκριση των συμμετεχουσών που εμφάνισαν AE(s) μπορεί να αξιολογηθεί με το Chi-square τεστ.

Όλες οι αναλύσεις θα διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της intention-to-treat (ITT) ανάλυσης. Η ITT

ανάλυση, περιλαμβάνει όλους τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης σε κάποια από τις θεραπείες, εμπεριέχει και όσους συμμετέχοντες δεν έλαβαν την ενδεδειγμένη θεραπεία, ή για κάποιον λόγο αποχώρησαν από τη μελέτη, τις περιπτώσεις δηλαδή απόκλισης από ή μη συμμόρφωσης με το ερευνητικό πρωτόκολλο. Η per-protocol ανάλυση συγκρίνει όλους τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την θεραπεία μέχρι το τέλος και δεν υπήρχαν σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σφάλμα επιλογής (bias) στα αποτελέσματα, αφού δεν υπάρχουν ενδείξεις της επίδρασης της θεραπείας σε όσους δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Επομένως η PP είναι ανάλυση αποτελεσματικότητας σε ιδανικές συνθήκες, ενώ η ITT σε πραγματικές συνθήκες. Για αυτό το λόγο, η βιβλιογραφία προτείνει την χρήση και των δύο αναλύσεων. Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα με βάση την intention-to-treat (ITT) ανάλυση και pre-protocol ανάλυση συμφωνούν, τότε θα αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος βιταμίνης D για τη πρόληψη συμπτωμάτων δυσμηόρροιας. Για τη στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ITT ανάλυσης, ο χειρισμός των ελλιπών δεδομένων θα πραγματοποιηθεί βάσει της LOCF προσέγγισης, δηλαδή θα χρησιμοποιηθεί η τελευταία παρατήρηση στη θέση των ελλειπουσών τιμών.

14.1 Οπτική Αναλογική Κλίμακα VAS

Η κύρια μεταβλητή της μελέτης, πάνω στην οποία θα βασισθεί η στατιστική ανάλυση, είναι η ένταση του πόνου και θα μετρηθεί με την κλίμακα VAS. Η κλίμακα αυτή αποτελείται από μία ευθεία γραμμή μήκους δέκα εκατοστά της οποίας το ένα άκρο αντιστοιχεί στο καθόλου πόνο και το άλλο στο χειρότερο πόνο που μπορεί να υπάρξει. Ο ασθενής σημειώνει πάνω στη γραμμή το σημείο που προσεγγίζει καλύτερα την ένταση του πόνου του. Πρόκειται για μία κλίμακα αξιόπιστη με πολύ καλή ευαισθησία τόσο στην εκτίμηση του οξέος πόνου. (19)

V. Συμπεράσματα

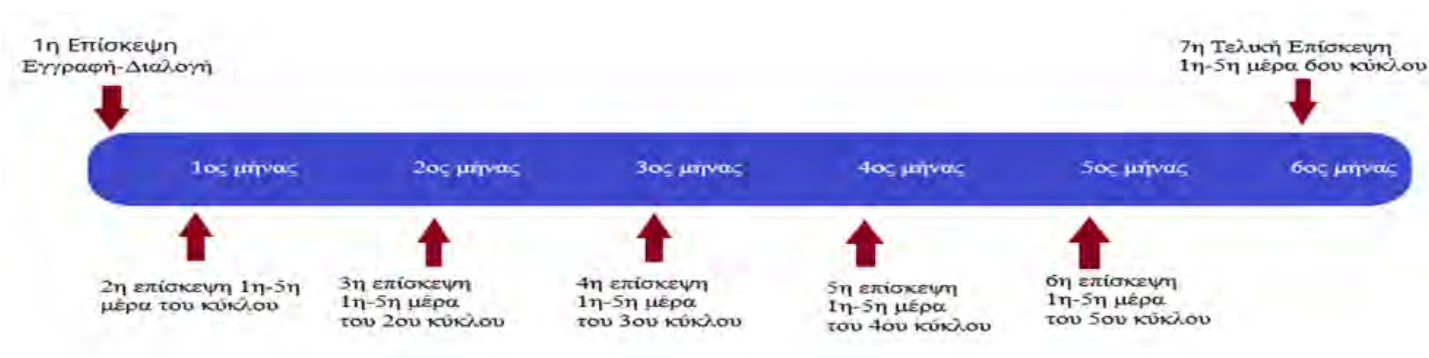
15. ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

| | |
|------------------------------|--|
| Τίτλος: | Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για την αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος βιταμίνης D έναντι placebo, σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. |
| Αριθμός EudraCT | ----- |
| Σχεδιασμός: | Η μελέτη θα είναι Φάσης III, πολυκεντρική, προοπτική, διπλά τυφλή, και τυχαιοποιημένη. Θα συλλεχθεί το ιστορικό των ασθενών και αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων. |
| Στόχοι: | Εξέταση του συμπληρώματος βιταμίνης D ως εναλλακτική θεραπεία στην πρόληψη και αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με δυσμηνόρροια, έναντι placebo. |
| Κύριος: | Στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης του πόνου, της ομάδας που λαμβάνει το συμπλήρωμα βιταμίνης D συγκριτικά με το εικονικό συμπλήρωμα. Ο έλεγχος θα γίνει με τη χρήση της κλίμακας VAS. |
| Δευτερεύοντες: | Στατιστικά σημαντική διαφορά στην χρήση παρακεταμόλης (rescue medication) μεταξύ των δυο ομάδων. Αξιολόγηση ποιότητας ζωής και συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες με τη χρήση κατάλληλου ερωτηματολογίου. |
| Πληθυσμός μελέτης: | Ο αναμενόμενος πληθυσμός θα είναι ασθενείς με πρωτοπαθή δυσμηνόρροια ηλικίας 18-30 ετών που θα προέρχονται από την Ελλάδα και θα έχουν πόνο μέτριας έντασης (σκορ 4-8 στην κλίμακα VAS). |
| Αριθμός κέντρων: | 8 νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα και κλινικές στην Ελλάδα. |
| Περιγραφή παρέμβασης: | Χορήγηση, από στόματος, του συμπληρώματος βιταμίνης D (2000IU) μια φορά ημερησίως για 3 μήνες, για τον έλεγχο συμπτωμάτων δυσμηνόρροιας,. |
| Διάρκεια μελέτης: | 9 μήνες. |
| Διάρκεια θεραπείας: | 3 μήνες λήψης σκευάσματος και 2 μήνες παρακολούθηση |

16. Διάγραμμα Επισκέψεων της μελέτης

- Επίσκεψη 1^η Διαλογή-Εγγραφή: Γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις ώστε οι συμμετέχοντες να πληρούν όλα τα κριτήρια εισόδου της μελέτης και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Υπογράφεται το έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς. Καταγράφεται το πλήρες ιατρικό ιστορικό τους. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιούνται σε μία από τις δύο ομάδες και προμηθεύονται με το αντίστοιχο σκεύασμα: συμπλήρωμα βιταμίνης D ή εικονικό συμπλήρωμα (ποσότητα αρκετή για 3μηνη θεραπεία), το ημερολόγιο ασθενούς, σκευάσματα παρακεταμόλης. Ακολουθεί αναλυτική επεξήγηση της μελέτης, της λήψης του σκευάσματος και της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.
- Επίσκεψη 2^η Μέρα 1^η-5^η του 1^{ου} κύκλου.
Έλεγχος τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση παρακεταμόλης και να διαπιστωθεί αν έχει κατανοηθεί και πραγματοποιηθεί η συμπλήρωση ερωτηματολογίου.
- Επίσκεψη 3^η-5^η Μέρα 1^η-5^η του 2^{ου}, 3^{ου} και 4^{ου} κύκλου αντίστοιχα.
Έλεγχος τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση του σκευάσματος και της παρακεταμόλης. Επίλυση τυχόν ανακυπτόντων ζητημάτων. Γίνονται εξετάσεις αίματος για τον προσδιορισμό της βιταμίνης D στο πλάσμα.
- Επίσκεψη 6^η Μέρα 1^η-5^η του 5^{ου} κύκλου.
Έλεγχος τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση παρακεταμόλης. Γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις για τον προσδιορισμό της βιταμίνης D στο πλάσμα.
- Επίσκεψη Τελική 7^η Μέρα 1^η-5^η του 6^{ου} κύκλου.
Έλεγχος τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση παρακεταμόλης. Γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις για τον προσδιορισμό της βιταμίνης D στο πλάσμα.. Επιστροφή άδειων ή περισσευόμενων σκευασμάτων θεραπείας ημερολογίων ασθενούς και ερωτηματολογίων

17. Χρονοδιάγραμμα μελέτης



Μέρα 1^η-5^η του 1^{ου} κύκλου: Έναρξη μελέτης. Καθημερινή καταγραφή πόνου, κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, με τη χρήση κλίμακας VAS. Λήψη παρακεταμόλης σε περίπτωση έντονου πόνου. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου και ημερολογίου ασθενούς. Αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέρα 6^η : Έναρξη λήψης αγωγής. Καθημερινή λήψη αγωγής για τους επόμενους 3 μήνες. Κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως καταγραφή πόνου με τη χρήση κλίμακας VAS. Λήψη παρακεταμόλης σε περίπτωση έντονου πόνου. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου και ημερολογίου ασθενούς. Αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέρα 96^η : Τέλος λήψης αγωγής. Για τους επόμενους 2 μήνες κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως καταγραφή πόνου με τη χρήση κλίμακας VAS. Λήψη παρακεταμόλης σε περίπτωση έντονου πόνου. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου και ημερολογίου ασθενούς. Αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέρα 150^η : Τέλος μελέτης. Τελική επίσκεψη στον PI. Παράδοση ημερολογίου ασθενούς, και εναπομενόντων δισκίων παρακεταμόλης και άδειων σκευασμάτων θεραπείας.

18. Παράρτημα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| Συντομογραφία | Επεξήγηση |
|---------------|--|
| ΕΕΔ | Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας |
| ΕΟΦ | Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων |
| ΕΣ | Επιστημονικό Συμβούλιο |
| ΔΣ | Διοικητικό Συμβούλιο |
| PI | Principal Investigator (Κύριος Ερευνητής) |
| PGs | Προσταγλαδίνες |
| SOPs | Standard Operating Procedures |
| ICF | Informed Consent Form (Έντυπο Ενημέρωσης κατόπιν Συγκατάθεσης) |
| CRF | Case Report Form (Έντυπο Αναφοράς Ασθενούς) |
| p.o | Per os (από του στόματος) |
| VAS | Visual Analog Scale (Οπτική Αναλογική Κλίμακα) |
| AE | Adverse Event (Ανεπιθύμητο Συμβάν) |
| SAE | Serious Adverse Event (Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν) |
| PP | Per Protocol (Σύμφωνα με το πρωτόκολλο) |
| ITT | Intention To Treat (Πρόθεση Θεραπείας) |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| ΜΣΑΦ | Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα |
| CI | Confidence Interval (ΔΕ Διάστημα Εμπιστοσύνης) |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| RCT | Randomized Clinical Trial |

VI. Βιβλιογραφία-Αναφορές

1. Novak E, Berek J. Berek and Novak's Gynecology, 15th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:270-300
2. Coco A.S Primary Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 1999;60(2):489-496
3. Pardutz, A., & Schoenen, J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals*, 2010;3(6),1966–1987
4. Lee H. W, Jun, J. H, Kil K-J, Ko B-S, Lee C.H, & Lee, M.S. Herbal medicine (Danggui Shaoyao San) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Maturitas*, 2016;85, 19–26
5. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R Recognition and Management of Vitamin D Deficiency. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):841-846
6. Bashmakova N.V, Lisovskaya T.V, Pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of menstrual dysfunction in pubertal girls: a literature review. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:52-55
7. Bertone-Johnson ER, Manson JE. Vitamin D for Menstrual and Pain-Related Disorders in Women. *Arch Intern Med*. 2012;172:367–369
8. Obeidat BA, Alchalabi HA, Abdul-Razzak KK, Al-Farras MI. Premenstrual symptoms in dysmenorrheic college students: prevalence and relation to vitamin D and parathyroid hormone levels. *Int J Environ Res Publ Health* 2012;9(11):4210-22
9. Abdul-Razzak KK, Obeidat BA, Al-Farras MI, Dauod AS. Vitamin D and PTH Status among Adolescent and Young Females with Severe Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:78-82
10. Zeynali M, Khadem Haghghian H, Is there a relationship between serum vitamin D with dysmenorrhea pain in young women?. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019
11. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med*. 2012;172:366–367
12. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:502–5.
13. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*. 2017;18:3–13
14. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A Randomized controlled study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;57:58-63
15. Kucukceran H, Ozdemir O, Kiral S, Berker DS, Kahveci R, Ozkara A, Atalay R.C & Ates İ (2018): The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrheic patients. *Gynecological Endocrinology*.. 2018:1-5
16. Borel P, Caillaud D, Cano N.J. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019;55(9):1193–1205
17. International Council for Harmonisation. 1995. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting Finalised Guideline: E2A. Federal Register 60:11284-11287
18. Malihi, Z., Wu, Z., Lawes, C. M. M., & Scragg, R. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
19. Bijur P, Silver W, Gallagher J. Reliability of the visual Analogue scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8(12):1153-1157

