

ENGLISH TRANSLATION PROTOCOL 2015/8

Meeting 2015-09-24 at 13.00-15.45
The conference room, Östra Vallgatan 14, Lund

Page 1 of 2

Attendees
Members

Chair
Peter Kristiansson

Members with scientific competence
Rolf Ljung, scientific secretary
Carl-Magnus Kullendorff
Ibe Lager
Liselott Lindh
Yvonne Ceder
Eva Maria Fenyo
Gunnar Engström
Elisabet Londos, did not participate in 2.8 due to conflict of interest
Margareta Östman

Representatives of public interests
Lars Olin
Gertrud Ekman
Åsa Egnér
Pontus Pålsson

Attendees others

Administrative secretary
Eva Elvstrand

----- from the Protocol -----

§ 4

Applications handled at previous meetings

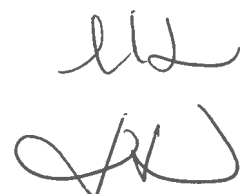
Item 4.1

Ref. No 2015/228
Rapporteur
Gunnar Engström

Sponsor
Region Skåne

Researcher responsible for the project (contact person)
Niklas Nielsen

Project title
TTM2- hypothermia, active fever control or standard treatment to reduce the risk of brain injury and death after out of hospital cardiac arrest.
Project no: TTM2. Version no: 1.0





ENGLISH TRANSLATION PROTOCOL 2015/8

Meeting 2015-09-24 at 13.00-15.45
The conference room, Östra Vallgatan 14, Lund

Page 2 of 2

Decision

The application is approved under the condition that information to the research participants will include information on the rights of the Swedish Personal Data Act (PuL) and contact details according to the law (see for example instructions from Region Skåne about PuL, under standard operating procedures and laws etc at www.skane.se/informationssakerhet).

Regarding how to appeal, see appendix

That the document corresponds to the original is certified by:

Eva Elvstrand
Administrative secretary
Tel: 046-222 41 80

Distributed to:
Rickard Frobell
Niklas Nielsen

Change Request for the TTM2-study

Clinicaltrials.gov registration number: NCT02908308

EPN reference number: 2015/228

Principal Investigator: Associate Professor Niklas Nielsen, Helsingborg Hospital, Department of Clinical Sciences, Lund, Lund University

Sponsor: Region Skåne

Representative of the sponsor: Professor Richard Frobell, R&D, Skånevård Sund

We received approval for the study "TTM2- hypothermia, active fever control or standard treatment to reduce the risk of brain injury and death after out of hospital cardiac arrest" in accordance with the reference number above. This study was designed as a three-armed, randomized study with 2700 patients. We applied and received 3 million SEK in grants from the Swedish Heart-Lung Foundation to initiate the work with the study, but we needed considerably more to confidently start the study and be sure to carry it through to final results. We applied for additional funding in 2015 from the Swedish Research Council - clinical treatment research, but the application was rejected. However, the Research Council gave us some constructive feedback where they concluded that a simple study design with two arms (with two possible comparisons) and thus fewer patients was preferable compared to the complex design with three arms (with six possible comparisons). After contacts with potential study hospitals in Sweden and abroad, we received similar feedback. After modifying the study design, we sent a new application to the Research Council in 2016 and was granted more than 20 million SEK to pursue the study during 2017-19. We are now fully funded to run the study with safety and adequate margin to final results.

We are therefore asking for an amendment with the single biggest change being that the top two arms in the earlier study design are combined into one arm. The study will hence compare:

1. Hypothermia to 33 ° C for 28 hours followed by 12 hours of rewarming vs.
2. Normothermia where fever over 37.8 ° C is treated with active fever control

In addition, the three follow-up visits at 3, 12 and 36 months will be replaced by follow-up visits at 6 and 24 months.

With this design, the power calculation changes considerably and we estimate that inclusion of 1,200 patients are needed to demonstrate a relative risk reduction of the same magnitude as previously stated (RRR 20%).

Currently, about 90 hospitals in 14 countries are interested in participating in the study. We would therefore like to ask for permission to expand the study size to 1800-2000 patients to reach the 15% relative risk reduction, if the economy and the infrastructure is assessed to sustain such an arrangement (this supplement has been added to the study protocol).



Otherwise the procedures will be identical to the previously submitted study protocol.

Please find attached the latest version of the study protocol and an updated patient information where information regarding the Swedish Personal Data Act has been included in accordance with your conditional approval of the previous study.

We believe that the study with this new design should be within the same ethical considerations as the previously approved study. With this design the study also fulfills one of the knowledge gaps identified by the International Liaison Committee on Resuscitation in their Advisory Statement from 2015.

We will now start writing contracts with each study center and will submit another amendment with statements of sufficient resources from all relevant organizations/ directors of the organizations.

Sincerely,

Niklas Nielsen
Consultant, Associate Professor
Anaesthesiology and Intensive Care, Helsingborg Hospital
Department of Clinical Sciences, Lund

S Vallgatan 5
251 87 Helsingborg
0708-899770
niklas.nielsen@telia.com or niklas.nielsen@med.lu.se

DECISION

Lund 2017-01-26

The application is approved

Rolf Ljung
Scientific Secretary
The Ethical Review Board
Division 1





Avdelning 1

PROTOKOLL 2015/8

Sammanträde 2015-09-24 kl 13.00 - 1545
Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Sida 1 av 2

Närvarande

Ledamöter

Ordförande

Peter Kristiansson

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Rolf Ljung, vetenskaplig sekreterare

Carl-Magnus Kullendorff

Ibe Lager

Liselott Lindh

Yvonne Ceder

Eva Maria Fenyö

Gunnar Engström

Elisabet Londos, deltog ej i punkten 2.8 pga jäv

Margareta Östman

Företrädare för allmänna intressen

Lars Olin

Gertrud Ekman

Åsa Egnér

Pontus Pålsson

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare

Eva Elvstrand

----- utdrag ur protokollet -----

§ 4

Ansökningar som varit upptagna på tidigare möten

Punkten 4.1

Dnr 2015/228

Föredragande

Gunnar Engström

Forskningshuvudman

Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Niklas Nielsen

Projekttitel

TTM2-Nedkylning, aktiv feberkontroll eller standardbehandling för att minska risken för hjärnskada och död efter hjärtstopp utanför sjukhus.
Projekt nr: TTM2. Version nr: 1.0



Avdelning 1

PROTOKOLL 2015/8

Sammanträde 2015-09-24 kl 13.00 - 1545
Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Sida 2 av 2

Beslut

Ansökan godkänns med villkor att, informationen till forskningspersonerna ska innehålla uppgifter om forskningspersonernas rättigheter enligt personuppgiftslagen (PuL) samt kontaktuppgifter enligt denna (jmf t ex Region Skånes anvisningar om PuL, under ledningssystemet och lagrum mm på www.skane.se/informationssakerhet).

Beträffande hur man överklagar, se bilaga

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:

Eva Elvstrand
Administrativ sekreterare
Tfn 046-222 41 80

Expedieras till:
Rickard Frobell
Niklas Nielsen

Ändringsansökan TTM2-studien

Clinicaltrials.gov registreringsnummer: NCT02908308

EPN-diarienummer: 2015/228

Huvudprövare: Docent Niklas Nielsen, Helsingborgs lasarett, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Lunds Universitet

Forskningshuvudman: Region Skåne

Representant för huvudmannen: Docent Richard Frobell, FoU, Skånevård Sund

Vi erhöll godkännande för studien "TTM2-Nedkylning, aktiv feberkontroll eller standardbehandling för att minska risken för hjärnskada och död efter hjärtstopp utanför sjukhus" i enlighet med diarienummer ovan. Denna studie var designad som en trearmad randomiserad studie med 2700 patienter. Vi sökte och erhöll 3 miljoner i anslag från Hjärt-lungfonden till att initiera arbetet med studien, men vi behövde avsevärt mycket mer för att kunna med tillförsikt starta studien och vara säkra på att vi skulle kunna genomföra den fram till slutresultat. Vi sökte ytterligare medel 2015 från Vetenskapsrådet - klinisk behandlingsforskning men fick avslag på ansökan. Vetenskapsrådet gav dock en del mycket konstruktiv återkoppling där de bland annat bedömde att en enklare studiedesign med två armar (med två möjliga jämförelser) och därigenom färre patienter var att föredra framför den komplicerade designen med tre armar (med sex möjliga jämförelser). Efter kontakter med potentiella studiesjukhus i Sverige och utlandet fick vi liknande återkoppling. Efter att ha modifierat studiedesignen skickade vi därför in en ny ansökan till Vetenskapsrådet 2016 och blev beviljade drygt 20 miljoner för att driva studien under 2017-19. Vi är nu fullbudgeterade för att med säkerhet och betryggande marginal driva studien fram till resultat.

Vi ber därför att få komma in med en ändringsansökan där den enskilt största ändringen är att de två övre armarna i den tidigare studiedesignen är sammanslagna till en arm. Studien kommer därför att jämföra:

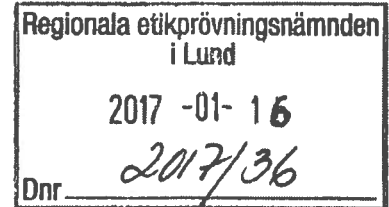
1. Nedkylning till 33°C under 28 h följt av 12 timmars återuppvärmning vs.
2. Normotermi där feber över 37.8°C behandlas med aktiv febernedsättning

I övrigt kommer de tre uppföljningstillfällena vid 3, 12 respektive 36 månader ersättas med uppföljning vid 6 och 24 månader.

Med denna design ändras powerkalkylen avsevärt och vi beräknar att 1200 patienter behöver inkluderas för att kunna påvisa en relativ riskreduktion i samma storleksgrad som tidigare angivits (RRR 20%).

För närvarande är ca 90 sjukhus i 14 länder intresserade av att delta i studien. Vi önskar därför också be om tillstånd att redan nu ha möjlighet att utöka studiestorleken till 1800-2000 patienter för att nå 15% relativ riskreduktion, om ekonomi och framförallt infrastruktur bedöms klara ett sådant upplägg (detta tillägg är även inskrivet i studieprotokollet).

I övrigt kommer upplägget vara identiskt med tidigare inskickat studieprotokoll.



Jag ber att få bifoga studieprotokollet i senaste versionen samt en uppdaterad patientinformation där information angående Personuppgiftslagen är inskrivna i enlighet med ert villkorade godkännande av den tidigare studien.

Vi bedömer att studien med denna nya design bör rymmas inom samma forskningsetiska överväganden som den tidigare godkända studien. Studien uppfyller med denna design även en av de kunskapsluckor som identifierats av International Liaison Committee on Resuscitation i deras Advisory Statement från 2015.

Vi påbörjar nu kontraktsskrivande med varje enskilt studiesjukhus och kommer att skicka in ytterligare en ändringsansökan där vi bifogar resursintyg från samtliga berörda verksamheter/verksamhetschefer.

Med vänlig hälsning

Niklas Nielsen
överläkare, docent
Anestesi och intensivvård, Helsingborgs lasarett
Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund

S Vallgatan 5
251 87 Helsingborg
0708-899770
niklas.nielsen@telia.com eller niklas.nielsen@med.lu.se

V.S 2017/14

BESLUT

Lund 2017-01-26
Ansökan godkänns


Rolf Ljung

Vetenskaplig sekreterare
Regionala etikprövningsnämnden i Lund
Avdelning 1

APPROVAL OF TRANSLATION

I hereby confirm that the translation in English is correct and corresponds to the original in Swedish with reference number 2015/228 and 2017/36 issued by the Regional Ethical Board in Lund.

Lund 2017-03-09



Helena Levin
Clinical Trial Manager
Center for Cardiac Arrest at Lund University
Skåne University Hospital
Barngatan 2A
SE-221 85 Lund, Sweden
Email: helena.levin@med.lu.se

Lund 2017-03-09



Niklas Nielsen
Principal Investigator TTM2
Consultant, Associate Professor
Anaesthesiology and Intensive Care, Helsingborg Hospital
Department of Clinical Sciences, Lund
S Vallgatan 5
SE-251 87 Helsingborg, Sweden
Email: niklas.nielsen@med.lu.se

