PROTOKOL STUDI KLINIS

EFIKASI & KEAMANAN GEL *COUNTERIRRITANT* PIROXICAM PLUS DIBANDINGKAN DENGAN OBAT ANTI-INFLAMASI NON-STEROID TOPIKAL LAINNYA DALAM MENANGANI NYERI MUSKULOSKLETAL: STUDI KLINIS ACAK

NO. PROTOKOL : CT_CTPPXM_PRT_V002/VI/2025

Tim Riset Klinis
dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D
dr. Astuti Pitarini, Sp.OT (K)
dr. A. Andi Kurniawan, Sp.KO Subsp. ALK (K)
dr. Wawan Budisusilo, Sp.KO
dr. Marion Cinta Kuntjoro, Sp.KFR

Didukung oleh:
PT Taisho Pharmaceutical Indonesia TBK
Tahun 2025

Riwayat perubahan protokol CT_CTPPXM sebagai berikut:

Versi Protokol	Keterangan
CT_CTPPXM_PRT_V001/II/2025	Ini adalah protokol pertama yang ditinjau oleh Tim Penelitian Klinis, TPI dan konsultan TPI
CT_CTPPXM_PRT_V002/VI/2025	Protokol V001 telah direvisi mengacu pada Surat BPOM RI tentang Data Tambahan dan Revisi Protokol No. B-RG.01.06.32.323.5.2025.1759 tanggal 29 Mei 2025.

Perubahan pada protokol ini telah ditinjau dan diakui oleh:		
Sponsor **PT Taisho Pharmaceutical Indonesia**		**Tim Riset Klinis**
dr. Ardini Kartasasmita **Medical Manager**	**Aryani Pratami Dewi** **Head of Regulatory Affairs and Medical**	**dr. Erica Kholinne, Sp. OT (K), Ph.d** **Principal Investigator**

HALAMAN TANDA TANGAN PROTOKOL

Tim Riset Klinis
Saya setuju untuk melakukan penelitian sesuai dengan Protokol ini dan mematuhi semua persyaratan Otoritas Kesehatan yang berlaku, Praktik Klinis yang Baik, dan Hukum Nasional.

Nama & Jabatan		Tanda Tangan & Tanggal Tanda Tangan
dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D **Principal Investigator**		**Tanda tangan:** **Tanggal:**

Ucapan Terima Kasih Sponsor untuk Studi:
Kami menyetujui desain protokol studi klinis dan bersedia menyediakan dana yang diperlukan untuk melaksanakan studi klinis ini.

Nama & Jabatan		Tanda Tangan & Tanggal Tanda Tangan
Taikan Abe **Director**		**Tanda tangan :** **Tanggal :**
Aryani Pratami Dewi **Head of Regulatory Affairs and Medical**		**Tanda tangan :** **Tanggal :**

1. INFORMASI UMUM

Judul Studi Klinis : Khasiat dan keamanan gel Counterirritant Piroxicam Plus dibandingkan dengan Obat Antiinflamasi Non Steroid Topikal lainnya dalam Menangani Nyeri Muskuloskeletal: studi klinis acak.

Tahap Studi Klinis	: Fase III
Nomor Protokol	: CT_CTPPXM_V002/VII/2025
Tanggal Versi Protokol	: V002- Juli 2025
Peneliti Utama	: dr. Erica Kholinne, Sp.OT(K), Ph.D
Sub-Investigator	: 1) dr. Astuti Pitarini, Sp.OT (K) 2) dr. A. Andi Kurniawan, Sp.KO Subsp. ALK (K) 3) dr. Wawan Budisusilo, Sp.KO 4) dr. Marion Cinta Kuntjoro, Sp.KFR
Situs	: Sports Medicine Clinic 1) Klinik Utama Eminence 2) St. Carolus Sports Clinic by Eminence
Sponsor	: PT Taisho Pharmaceutical Indonesia TBK Millenium Centennial Center 8th Floor,Jalan Jend.Sudirman Kav. 25 Jakarta
Pemantauan	: Pemantauan studi klinis ini akan dilakukan oleh Associate Riset Klinis yang bersertifikat yang ditunjuk oleh Sponsor

2. LATAR BELAKANG STUDI KLINIS

2.1 Gel Antiiritasi Piroxicam Plus

Pada tahun 1972, sebuah produk analgesik topikal inovatif diperkenalkan ke pasar Indonesia. Counterpain® merupakan salah satu produk analgesik topikal yang dikenal tidak hanya di Indonesia, tetapi juga di negara-negara Asia Tenggara lainnya seperti Malaysia, Filipina, dan Thailand. Counterpain® sebagai produk inovatif di Indonesia memiliki beberapa varian, yaitu krim Counterpain® yang memberikan sensasi hangat untuk meredakan nyeri otot, Counterpain® Cool dengan sensasi dingin yang dapat digunakan untuk mendinginkan tubuh saat berolahraga, dan Counterpain® PXM yang efektif meredakan peradangan pada sistem muskuloskeletal dan sendi.

Terdapat banyak sediaan topikal yang mengandung obat antiinflamasi nonsteroid, seperti diklofenak, ketoprofen, dan piroksikam. Sediaan piroksikam yang terdaftar sebagai produk inovator di Indonesia:

- Gel Feldene® yang hanya mengandung Piroxicam sebagai zat aktif dan
- Counterpain® PXM yang mengandung Piroxicam, dan Counterirritant: metil salisilat, mentol dan eugenol sebagai zat aktif.

Counterpain® PXM pertama kali didaftarkan dan memperoleh izin edar di Indonesia pada tahun 2004 oleh Bristoll Myers Squibb (BMS). Proses pendaftaran diselesaikan dengan menyediakan data penelitian studi klinis Counterpain PXM-Thailand pada tahun 1995 sebagai data pendukung.

Parameter farmakokinetik gel topikal piroksikam 0,5% diambil dari data yang ditentukan pada 20 relawan sehat (6 wanita dan 14 pria) setelah pemberian beberapa dosis (20 mg piroksikam setiap hari) selama 14 hari. 21 sampel darah diambil dari setiap pasien dimulai tepat sebelum pemberian dosis pertama, dengan sampel terakhir diambil 14 hari setelah pemberian dosis terakhir. Konsentrasi plasma piroksikam ditentukan dengan kromatografi cair kinerja tinggi menggunakan deteksi UV pada 340 nm. Terdapat variasi antarindividu yang cukup besar dalam waktu paruh piroksikam dengan rata-rata 79 jam. Konsentrasi plasma piroksikam rata-rata pada kondisi stabil berada di antara 300 dan 400 ng/ml, yaitu sekitar 5% dari yang diamati setelah dosis setara piroksikam oral atau intramuskular. Tidak ada efek samping yang dilaporkan selama periode penelitian. Dengan demikian, hasil

penelitian ini menegaskan penyerapan sistemik piroksikam minimal selama aplikasi beberapa dosis gel topikal 0,5% dan tolerabilitas yang sangat baik dari metode terapi piroksikam ini.

Sebuah studi yang dilakukan pada tahun 1995, dengan judul " *The study of efficacy and safety of anti inflammatory and analgesic cream in the treatment of musculoskeletal pain*", menjelaskan bahwa gel piroksikam standar 0,5% dibandingkan dengan obat uji, piroksikam dan krim analgesik yang mengandung metilsalisilat, eugenol, dan mentol sama-sama efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan nyeri muskuloskeletal. Menarik untuk dicatat bahwa sebagian besar pasien lebih menyukai rasa hangat setelah pengolesan karena hal ini menandakan bahwa obat tersebut bekerja.

Studi lain yang dilakukan pada tahun 1995, berjudul "*A double-blind randomized study to evaluate the safety and effectiveness of 0.5% Piroxicam gel compared to Counterpain Plus*" (kombinasi gel Piroxicam 0,5%, metil salisilat 10%, mentol 5,4%, dan eugenol 1,36%) pada pasien dengan osteoartritis ringan. Kesimpulannya, baik Counterpain Plus maupun gel Piroxicam sama-sama efektif dalam meredakan nyeri sendi lutut secara bertahap yang dinilai dengan Skala Analog Visual atau Skala Penilaian Verbal. Keduanya juga sama-sama efektif dalam membantu memulihkan kemampuan fungsional pasien.

Studi terakhir yang dilakukan pada tahun 1995 dengan judul "*Comparative study of the clinical effects of Counterpain Plus and Feldene Gel on knee arthrosis*" menemukan bahwa tidak ada perbedaan antara data biografi, stadium degenerasi, skor fungsional Moberg, dan tingkat keparahan nyeri antara kelompok pada pra-percobaan dan akhir penelitian. Counterpain Plus dan Feldene Gel memiliki efek klinis yang sebanding dalam pengobatan artrosis lutut.

Pada tahun 2009, Taisho Pharmaceutical Holdings mengakuisisi hak komersial Counterpain di Indonesia. Izin edar untuk produk Counterpain® PXM kemudian dialihkan kepada PT Taisho Pharmaceutical Indonesia. Counterpain® PXM, sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) topikal plus Counterirritant seperti metil salisilat, eugenol, dan mentol, dapat digunakan untuk membantu meredakan nyeri dan peradangan muskuloskeletal seperti osteoartritis, gangguan pascatrauma akut: tendinitis, tenosinovitis, periartritis, strain, keseleo, otot tegang, dan nyeri punggung bawah. Indikasi ini telah disetujui oleh BPOM RI pada tahun 2011.

Tidak ada studi klinis terkini pada tahun 2000 dan seterusnya yang memeriksa kemanjuran Piroxicam plus Counterirritant gel dalam pengobatan nyeri muskuloskeletal dibandingkan dengan NSAID topikal lain seperti gel Diclofenac atau gel Ketoprofen.

2.2 *Research Gap*

Nyeri muskuloskeletal akut menggambarkan kondisi seperti pergelangan kaki terkilir atau otot tertarik. Kondisi ini biasanya membaik dalam dua atau tiga minggu tanpa pengobatan, tetapi bisa sangat menyakitkan selama berlangsung. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) topikal dioleskan pada kulit yang tidak terluka di tempat yang sakit dalam bentuk gel, krim, semprotan, atau plester. OAINS topikal dapat meresap ke kulit, memasuki jaringan atau sendi, dan mengurangi proses yang menyebabkan nyeri pada jaringan tersebut. Kadar obat dalam darah dengan OAINS topikal jauh lebih rendah dibandingkan dengan obat yang sama yang diminum. Hal ini meminimalkan risiko efek samping yang berbahaya.

Tinjauan Cochrane tahun 2019, "*Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults*", menunjukkan formulasi diklofenak topikal, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam, dan indometasin yang menunjukkan tingkat keberhasilan klinis yang jauh lebih tinggi (melibatkan lebih banyak peserta dengan 50% merasakan penurunan skala nyeri) dibandingkan plasebo topikal yang sesuai (data berkualitas sedang atau tinggi). Dari 42 data studi klinis yang dimasukkan dalam tinjauan sistematis, 15 studi membahas Diklofenak, dan hanya 3 studi yang membahas efikasi gel Piroksikam untuk nyeri muskuloskeletal. Tidak satu pun dari data tersebut yang menjelaskan tentang gel Piroksikam plus *Counteriiritant*.

Tinjauan lain dari *Global Pain Faculty* berjudul "*The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidalanti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty*", yang diterbitkan di *Current Medical Research and Opinion*, 2021, menyajikan kesimpulan dari diskusi mendetail tentang peran NSAID topikal dalam pertemuan meja bundar *Global Pain Faculty* yang diadakan di Amsterdam pada tahun 2019 dan diskusi daring selanjutnya. Dokumen ini mempertimbangkan peran terapi topikal di samping pengobatan farmakologis dan nonfarmakologis lainnya, serta menyajikan bukti manfaat dan bahaya NSAID topikal, termasuk indikator efikasi untuk tiga NSAID topikal utama—diklofenak, ibuprofen,

dan ketoprofen—berdasarkan hampir 15.000 partisipan dalam uji coba terkontrol acak untuk nyeri muskuloskeletal akut dan kronis. Bukti uji coba terkontrol acak menunjukkan bahwa efek samping NSAID topikal aktif serupa dengan plasebo. Dalam tinjauan ini, tidak ada diskusi tentang efektivitas gel Piroxicam terutama gel Piroxicam plus Counterirritant dalam nyeri muskuloskeletal.

Sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2018, dengan judul "*Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*", menunjukkan bahwa tinjauan sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trial* dan studi observasional telah memeringkat NSAID topikal (termasuk salisilat) berdasarkan hasilnya. Di antara semua NSAID topikal yang tersedia, plester diklofenak paling efektif untuk meredakan nyeri dan gel piroksikam merupakan pilihan terbaik untuk meningkatkan fungsi.

Dengan mengacu pada data hasil kajian komprehensif dan kajian meta-analisis di atas, dapat diketahui bahwa gel diklofenak memiliki data kajian klinis yang lebih banyak dibandingkan gel piroksikam, sehingga pemanfaatan gel diklofenak untuk pengobatan nyeri muskuloskeletal dapat ditelusuri dengan dukungan data klinis yang memadai, dan data ini menjadi dasar pemilihan obat topikal standar untuk nyeri muskuloskeletal.

Oleh karena itu, sebuah studi klinis akan dilakukan untuk membandingkan efektivitas gel Piroxicam plus Counterirritant dengan Obat Antiinflamasi Non Steroid topikal lainnya seperti gel Piroxicam dan gel Diklofenak pada populasi dewasa dengan nyeri muskuloskeletal. Data klinis ini akan digunakan sebagai pengobatan standar dalam penanganan nyeri muskuloskeletal.

3. KEPATUHAN TERHADAP GCP

Penelitian ini akan dilaksanakan sesuai dengan *Good Clinical Practice* (GCP), sebagaimana didefinisikan oleh *International Conference on Harmonization* (ICH) dan sesuai dengan Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia (BPOM). Peneliti utama akan melaksanakan penelitian ini setelah menyetujui isi protokol penelitian ini dan formulir laporan kasus serta kepatuhannya dengan pihak sponsor.

4. TUJUAN STUDI

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan kesetaraan efikasi dan keamanan dalam mengurangi nyeri muskuloskeletal antara Piroxicam plus Counterirritant gel versus Piroxicam gel dan Diclofenac gel, yang diaplikasikan selama 8 + 1 hari pada populasi Indonesia.

Justifikasi:
Piroxicam plus Counterirritant, Piroxicam, Diclofenac dianggap sebagai Obat Antiinflamasi Non-Steroid (NSAID) topikal. Diclofenac lebih umum digunakan sebagai pengobatan topikal standar karena memiliki lebih banyak data studi klinis dibandingkan NSAID topikal lainnya. Untuk menunjukkan bahwa Piroxicam plus Counterirritant memiliki efikasi yang sama dengan Piroxicam dan Diclofenac, studi klinis khusus perlu dilakukan.

5. DESAIN STUDI

Ini adalah fase 3 dari *Randomized Control Trial*, *Multi centre*, *Single-blind*, dan kelompok paralel dengan durasi pengumpulan data 8 + 1 hari setelah aplikasi topikal untuk membandingkan efektivitas dan keamanan pengobatan standar nyeri muskuloskeletal pada populasi dewasa.

Penjabaran studi:

- Fase 3 (Studi konfirmasi)
  Penelitian ini dilakukan untuk menunjukkan apakah suatu produk menawarkan manfaat pengobatan bagi peserta dewasa dengan nyeri muskuloskeletal antara obat uji (Piroxicam plus Counterirritant) dan produk topikal NSAID yang umum digunakan, gel Piroxicam, gel Diclofenac
- *Randomized Control Trial* (RCT)
  Peserta secara acak dikelompokkan ke dalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol untuk meminimalkan bias dan memungkinkan inferensi kausal.

- *Multi centre*
  Penelitian akan dilakukan di 2 lokasi.
- *Single-blind*
  Untuk menjaga integritas data dalam penelitian ini, produk investigasi akan diberi stiker putih yang akan menutupi seluruh tabung produk investigasi. Di atas tabung, terdapat label penelitian dengan kode unik untuk membedakan obat uji dan obat pembanding. Dengan prosedur ini, partisipan tidak akan tahu produk mana yang diaplikasikan kepada mereka.
- Paralel
  Studi ini melibatkan dua kelompok partisipan yang menerima Piroxicam plus gel Counterirritant, gel Piroxicam, atau gel Diclofenac. Partisipan dimasukkan ke dalam salah satu kelompok perlakuan di awal uji coba dan akan terus berada di kelompok tersebut selama uji coba.

5.1 Target primer:

Target primer adalah pengurangan nyeri muskuloskeletal > 3 skor, dari respons terhadap pengobatan yang dapat dilihat melalui skor *Brief Pain Inventory* (BPI).

Justifikasi:

- Skor *Brief Pain Inventory* (BPI)

Ini adalah kuesioner medis yang digunakan untuk menilai nyeri. Terdapat 9 pertanyaan terkait nyeri yang dialami oleh partisipan. Penilaian nyeri akan diberikan dalam bentuk skor, yaitu skor 0-10.

Skor 0 : Tanpa Rasa Sakit
Skor 1 – 3 : Nyeri Ringan
Skor 4 – 6 : Nyeri Sedang
Skor 7 – 10 : Sakit parah

Perbedaan skala BPI > 3, dari skala nyeri awal hingga akhir pengobatan akan ditangkap sebagai target efikasi primer.

Pemilihan selisih lebih dari sama dengan 3 dipilih karena jika partisipan mengalami nyeri sedang di awal perawatan, maka di akhir perawatan terjadi penurunan nyeri menjadi nyeri ringan. Hal ini menunjukkan bahwa perawatan ini efektif dalam mengatasi nyeri muskuloskeletal.

5.2 Target Sekunder:

1) Pada penilaian keamanan, jumlah peserta yang mengalami efek samping (termasuk kejadian serius) dengan setiap gejala yang ada akan dicatat dan kausalitas kejadian buruk (*adverse events*) dan kejadian buruk serius (*serious adverse events*) dinilai dengan bantuan algoritma Naranjo.

   Justifikasi:

   Pada kunjungan pertama, peserta akan mendapatkan buku harian peserta. Peserta perlu mengisi jika mereka mengalami gejala lain setelah menjalani perawatan. Mereka juga perlu mencatat obat-obatan yang mereka konsumsi selama masa studi. Pada kunjungan kedua dan kunjungan terakhir, peneliti akan menanyakan tentang buku harian tersebut dan mengonfirmasi gejala serta pengobatan yang diberikan. Setelah ada laporan keamanan, peneliti akan mengisi formulir keamanan dari BPOM RI (Formulir Kuning MESO) dan menilai kejadian keamanan dengan bantuan algoritma Naranjo.

   Jenis gejala dan jumlah peserta yang mengalami gejala dan termasuk efek samping akan dicatat dan menjadi data terkait keamanan produk.

2) Penilaian peneliti terhadap gerakan peserta, melalui penilaian *Range of Motion* (ROM) dan *Muscle Test*

Justifikasi:

Salah satu gejala yang perlu dinilai ketika terjadi nyeri muskuloskeletal adalah rentang gerak dan pergerakan otot untuk melakukan suatu aktivitas. Oleh karena itu, penilaian rentang gerak dan kekuatan otot

oleh dokter yang memeriksa diperlukan untuk menentukan pengaruh perawatan yang dilakukan terhadap keberhasilan aktivitas tersebut.

Efektivitas perawatan akan terlihat dari kemajuan rentang gerak yang dapat dilakukan peserta di akhir perawatan dibandingkan dengan awal perawatan menurut standar ilmiah.

3) Penilaian untuk menyelidiki skala sensasi termal, kenyamanan termal, dan penerimaan termal menggunakan kuesioner skala 7 poin ASHRAE dan diselesaikan dengan waktu dimulainya sensasi termal.

Definisi:

- Kenyamanan termal adalah kondisi pikiran yang mengekspresikan kepuasan dengan lingkungan termal dan dinilai melalui evaluasi subjektif.
- Sensasi termal dinilai untuk menentukan apakah suatu kondisi termal tertentu dapat dianggap nyaman atau tidak. Skala yang paling umum digunakan untuk menilai sensasi termal adalah skala 7 poin ASHRAE, yang terdiri dari tujuh jangkar verbal: "dingin", "sejuk", "agak sejuk", "netral", "agak hangat", "hangat", dan "panas".
- Penerimaan termal, mengacu pada tingkat di mana kisaran atau kondisi suhu dianggap dapat diterima atau ditoleransi oleh individu.
- Jumlah sensasi termal yang dirasakan terkait dengan produk akan menjadi hasil terkait penerimaan peserta terhadap sensasi tersebut.

6. PESERTA

Dalam memilih partisipan, peneliti harus secara cermat memeriksa apakah partisipan layak dan kompeten untuk berpartisipasi dalam penelitian, dengan memperhatikan hal-hal termasuk ketergantungan pada peneliti utama atau personel lain, dari perspektif perlindungan hak asasi manusia.

Di antara pasien yang memiliki “Penyakit Target”, mereka yang memenuhi “Kriteria Inklusi” dan tidak memenuhi “Kriteria Eksklusi” akan diperiksa.

6.1 Populasi Sasaran

Peserta yang didiagnosis dengan nyeri muskuloskeletal akut akan direkrut dalam penelitian ini.
Nyeri muskuloskeletal akut yang disebabkan oleh artritis seperti osteoartritis (OA) dengan derajat Kellgren-Lawrence (KL) 0 sampai dengan III, atau gangguan muskuloskeletal seperti terkilir pergelangan kaki, tendinitis patela, siku tenis, dan nyeri punggung sebagaimana disebutkan dalam indikasi NSAID topikal yang disetujui oleh BPOM RI.

Kriteria diagnosis dibuat melalui pengambilan riwayat, pemeriksaan fisik dan evaluasi radiologi jika perlu.

Justifikasi:
Nyeri muskuloskeletal akut didefinisikan sebagai nyeri yang timbul dari sistem muskuloskeletal (otot, tulang, sendi, ligamen, dan tendon) yang timbul secara tiba-tiba dan relatif singkat.

- Subjek dengan nyeri muskuloskeletal yang disebabkan oleh Osteoartritis, Grade 0 – Grade III Kellgren-Lawrence
  Kelas 0 : Tidak ada bukti radiografi osteoartritis.
  Kelas 1 (Diragukan) : Kemungkinan osteofit (taji tulang) dan penyempitan ruang sendi yang meragukan.
  Kelas 2 (Minimal) : Osteofit yang jelas dan kemungkinan penyempitan ruang sendi.
  Kelas 3 (Sedang) : Penyempitan ruang sendi sedang, banyak osteofit, beberapa sklerosis (peningkatan kepadatan tulang), dan kemungkinan kelainan bentuk tulang.
- Subjek dengan nyeri muskuloskeletal yang disebabkan oleh gangguan muskuloskeletal, seperti:

Keseleo pergelangan kaki adalah cedera umum yang terjadi ketika ligamen di pergelangan kaki teregang atau robek akibat gerakan memutar atau berguling kaki secara tiba-tiba.
Tendinitis patela, juga dikenal sebagai *jumper's knee,* adalah peradangan pada tendon patela, yang menghubungkan tempurung lutut (patela) ke tulang kering (tibia).
Tennis elbow, juga dikenal sebagai epikondilitis lateral, adalah kondisi yang ditandai dengan nyeri di sisi luar siku, khususnya di dekat tonjolan tulang (epikondilus lateral). Kondisi ini biasanya disebabkan oleh penggunaan otot lengan bawah yang berlebihan atau gerakan berulang, yang dapat menyebabkan robekan kecil dan peradangan pada tendon yang menghubungkan otot-otot ini ke siku.
Sakit punggung, juga dikenal sebagai dorsalgia, mengacu pada nyeri yang dialami di punggung, dari pangkal leher hingga atas bokong.

6.2 Kriteria inklusi

- Rawat jalan di lingkungan perawatan kesehatan.
- Berusia antara 18 - 60 tahun, baik jenis kelamin laki-laki ataupun perempuan.
- Pasien yang didiagnosis dengan nyeri muskuloskeletal seperti yang dijelaskan dalam populasi target.
- Pasien dapat membaca dan memahami cara mengisi formulir penilaian dan buku harian.
- Pasien memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian secara mandiri.

6.3 Kriteria eksklusi

- Pasien yang menderita osteoartritis dengan derajat Kellgren-Lawrence (KL) Tingkat IV.
- Pasien yang menjalani salah satu perawatan berikut:
    - Parasentesis dan drainase sendi
    - Suntikan intraartikular (agen pelindung sendi, anestesi lokal, dll.)
    - Blok saraf (termasuk *trigger points*)
- Pasien diobati dengan opioid analgesik untuk nyeri muskuloskeletal mereka.
- Pasien yang dirawat dengan terapi antikoagulan seperti warfarin, clopidogrel.
- Pasien yang dirawat dengan kortikosteroid oral 3 hari sebelum dan sampai menandatangani persetujuan.
- Pasien yang dirawat menggunakan orthosis kaku yang memerlukan perawatan tersebut.
- Pasien dengan gangguan neuropsikiatri termasuk depresi, demensia, skizofrenia, dan neurosis kecemasan.
- Pasien dengan hipertensi derajat 3 (tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg tanpa memandang penggunaan obat antihipertensi).
- Pasien dengan tukak lambung akut
- Pasien dengan asma bronkial atau mereka yang saat ini atau sebelumnya menderita asma akibat aspirin (serangan asma yang disebabkan oleh NSAID dan obat-obatan relevan lainnya).
- Pasien dengan riwayat hipersensitivitas atau alergi terhadap NSAID.
- Pasien dengan penyakit hati serius, penyakit ginjal, penyakit jantung, penyakit hematologi, atau keganasan.
- Pasien dengan riwayat dermatitis yang memerlukan pengobatan dengan agen topikal.
- Pasien dengan dermatitis atau luka di lokasi aplikasi obat penelitian.
- Wanita hamil, wanita yang mungkin hamil, wanita yang ingin hamil selama penelitian, atau wanita menyusui.
- Pasien yang dianggap oleh peneliti tidak tepat untuk menjadi peserta penelitian ini

6.4 Kriteria Penarikan (*Withdrawal*)

- Setiap kejadian buruk klinis, penyakit serius, atau kondisi medis lain yang diidentifikasi oleh peneliti atau dokter yang merawat yang menunjukkan bahwa partisipasi berkelanjutan tidak sesuai dengan kepentingan terbaik subjek.
- Keputusan sukarela oleh pasien untuk menarik diri dari penelitian.

- Jika subjek diketahui memasuki penelitian dengan melanggar protokol atau jika pasien tidak kooperatif selama penelitian.
- Subjek mana pun yang memerlukan penggunaan obat bersamaan yang tidak dapat diterima—didefinisikan sebagai obat yang mengganggu penelitian—akan ditangani dengan justifikasi dari peneliti.

6.5 Persiapan Formulir Persetujuan dan Informasi Tertulis Lainnya untuk Pasien

Peneliti utama menyiapkan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien yang digunakan untuk mendapatkan persetujuan partisipan untuk berpartisipasi dalam penelitian dan merevisinya seperlunya, bekerja sama dengan sponsor. Peneliti utama menyerahkan dokumen yang telah disiapkan atau direvisi kepada sponsor dan mendapatkan persetujuan terlebih dahulu dari dewan peninjau institusi.

6.5.1 Hal-hal yang Perlu Dicantumkan dalam Formulir Persetujuan dan Informasi Tertulis Lainnya untuk Pasien

Formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien harus mencakup setidaknya hal-hal berikut.

- Bahwa ia akan terlibat sebagai partisipan penelitian
- Tujuan penelitian
- Nama dan kontak para peneliti
- Metode penelitian
- Keuntungan yang diantisipasi bagi kesehatan fisik dan mental peserta yang dihasilkan dari obat-obatan penelitian (jika keuntungan tersebut tidak diharapkan, dalam hal ini) dan kerugian yang diantisipasi bagi peserta
- Ada atau tidaknya metode terapi lain bagi pasien yang bersangkutan dan manfaat serta risiko penting yang diantisipasi terkait dengan metode terapi tersebut
- Perkiraan durasi partisipasi dalam penelitian ini
- Bahwa partisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela dan peserta dapat menolak untuk berpartisipasi atau berhenti berpartisipasi dalam penelitian ini kapan saja. Bahwa partisipan tidak akan diperlakukan tidak adil karena penolakan atau penarikan diri tersebut, dan tidak akan kehilangan manfaat yang seharusnya mereka terima karena tidak berpartisipasi dalam penelitian ini.
- Bahwa monitor, orang yang bertanggung jawab atas audit, dewan peninjau institusi dan personel lainnya serta badan pengatur dapat melihat dokumen sumber yang terkait dengan perawatan medis. Bahwa kerahasiaan subjek akan dilindungi dalam penayangan tersebut. Bahwa, dengan menandatangani formulir persetujuan, peserta setuju untuk menyediakan informasi yang dibutuhkan.
- Kerahasiaan subjek akan dilindungi ketika hasil penelitian dipublikasikan
- Layanan konsultasi di lokasi penelitian, peserta mempunya hak untuk bertanya atau mendapatkan kontak tenaga kesehatan ketika mereka ingin mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai penelitian dan hak-hak mereka atau ketika ada bahaya kesehatan yang terkait dengan penelitian tersebut terjadi.
- Kompensasi dan perawatan yang dapat diterima peserta terhadap bahaya kesehatan yang terkait dengan penelitian.
- Jumlah peserta yang diantisipasi untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.
- Bahwa informasi apa pun yang dapat mempengaruhi niat peserta untuk terus berpartisipasi dalam penelitian ini harus segera diberikan kepada peserta jika informasi tersebut diperoleh.
- Kondisi atau alasan penghentian partisipasi partisipan tertentu dalam penelitian.
- Rincian biaya peserta, jika ada.
- Rincian pembayaran tunai lainnya, jika ada.
- Aturan yang harus diikuti oleh peserta.

- Hal-hal yang berkaitan dengan dewan peninjau kelembagaan yang menyelidiki dan mempertimbangkan kecukupan studi ini, termasuk jenis dewan peninjau kelembagaan, dan hal-hal yang diselidiki dan dibahas oleh masing-masing dewan peninjau kelembagaan.

6.5.2 Waktu dan Metode *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan yang memadai sebelum melakukan penelitian, menggunakan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien, mengonfirmasi bahwa partisipan sepenuhnya memahami penjelasan tersebut, dan kemudian memperoleh persetujuan sukarela tertulis dari partisipan sendiri untuk berpartisipasi dalam penelitian. Peneliti yang memberikan penjelasan dan subjek menuliskan nama mereka dan membubuhkan stempel atau menandatangani serta memberi tanggal pada formulir persetujuan. Peneliti memberikan salinan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien kepada partisipan yang setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian dan mencatatnya. Penerimaan dokumen di atas dapat dicatat dalam kolom penerimaan yang telah disiapkan dalam rekam medis atau formulir persetujuan. Formulir persetujuan asli disimpan di tempat yang telah ditentukan di setiap lokasi penelitian. Penyelidik memasukkan tanggal persetujuan dalam formulir laporan kasus.

6.5.3 Hal-hal yang Perlu Dipertimbangkan dalam Perolehan Persetujuan

Peneliti utama, sub-investigator, atau koordinator penelitian klinis harus mempertimbangkan poin-poin berikut mengenai perolehan persetujuan.

- Peserta tidak boleh dipaksa untuk berpartisipasi atau terus berpartisipasi dalam penelitian, dan tidak boleh dipengaruhi secara tidak semestinya dalam keputusan mereka.
- Dalam penjelasannya, frasa apa pun yang membuat atau tampak membuat partisipan melepaskan hak mereka atau melepaskan atau tampak melepaskan peneliti utama, sub-peneliti, CRC, lokasi penelitian, dan sponsor dari tanggung jawab tidak boleh digunakan.
- Dalam penjelasannya, kata-kata yang dapat dipahami oleh peserta dan senonteknis mungkin harus digunakan.
- Sebelum memberikan persetujuan, partisipan harus diberi kesempatan untuk bertanya dan waktu yang cukup untuk memutuskan apakah akan berpartisipasi dalam penelitian ini. Pada kesempatan tersebut, semua pertanyaan partisipan harus dijawab dengan memuaskan.

6.5.4 Revisi Formulir Persetujuan dan Penjelasan Tertulis Lainnya untuk Pasien (penyediaan informasi baru)

(1) Apabila peneliti memperoleh informasi baru yang dapat memengaruhi niat partisipan untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian atau mungkin terkait dengan persetujuan partisipan (termasuk laporan efek samping obat yang serius), peneliti segera menyampaikan informasi tersebut secara lisan kepada partisipan dan mengonfirmasi apakah partisipan berniat untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian. Peneliti juga mencatat informasi yang telah diberikan dan hasil konfirmasi dalam rekam medis atau dokumen lainnya.

(2) Dalam kasus yang diuraikan dalam (1), jika peneliti utama mengakui perlunya revisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien, peneliti utama segera merevisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien berdasarkan informasi terkait dan baru memperoleh persetujuan dari dewan peninjau institusi.

(3) Peneliti memberikan penjelasan kembali menggunakan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien yang telah direvisi sesuai aturan pada (2) kepada partisipan, termasuk mereka yang telah menerima informasi terkait secara lisan dan memperoleh persetujuan tertulis untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian. Namun, penjelasan tidak wajib diberikan kepada partisipan yang telah menyelesaikan penelitian.

6.6 Pendaftaran Mata Pelajaran

ID subjek unik akan diberikan kepada setiap peserta oleh peneliti di kunjungan pertama. Nomor ini akan berfungsi sebagai pengenal partisipan dalam studi ini dan juga dalam basis data studi. ID subjek ini akan bersifat unik di setiap lokasi dan terdiri dari 5 digit, termasuk tiga digit terakhir yang merupakan ID subjek di setiap lokasi, dengan tanda hubung di antara nomor lokasi dan tiga digit terakhir. Nomor lokasi akan ditetapkan oleh Sponsor.

Pada awal penelitian, peneliti utama memberikan ID partisipan kepada partisipan yang memberikan persetujuan tertulis. Dua salinan daftar skrining partisipan yang berisi informasi partisipan yang memberikan persetujuan disiapkan. Satu salinan disimpan dan salinan lainnya diserahkan kepada sponsor. Mengenai partisipan yang tidak terdaftar, alasannya dicatat.

Pada CRF atau dokumen lain yang diserahkan kepada Sponsor, peserta tidak boleh diidentifikasi berdasarkan nama mereka, melainkan hanya berdasarkan ID subjek yang ditetapkan. Jika nama subjek tercantum dalam salinan dokumen yang diserahkan kepada Sponsor, nama tersebut harus dihapus dan ID subjek yang ditetapkan ditambahkan pada setiap dokumen.

6.6 Ukuran Sampel

Asumsi

- Hasil : Skor nyeri
- Simpangan baku (σ) : 1,81
- Margin yang bermakna secara klinis (Δ atau δ) : 1.0
- Kekuatan : 80% (Z_1-β = 0,84)
- Tingkat signifikansi (α) : 0,05

Untuk uji kesetaraan dengan 3 kelompok, secara umum dilakukan pengujian kesetaraan berpasangan:

- *Diclofenac vs. Piroxicam*
- *Diclofenac vs. PXM plus Counterirritant*
- *Piroxicam vs. PXM plus Counterirritant*

Harus dilakukan penyesuaian α untuk memperhitungkan beberapa perbandingan, biasanya menggunakan koreksi Bonferroni:

- Disesuaikan $\alpha = 0,05 / 3 = 0,0167 \rightarrow Z_1\text{-}\alpha/2 \approx 2,39$

Rumus dan Perhitungan Ukuran Sampel

Menggunakan rumus untuk uji kesetaraan:

$n = ((Z_1\text{-}\alpha/2 + Z_1\text{-}\beta) \times \sigma / \Delta)^2$

Substitusikan nilai-nilai:

$n = ((2,39 + 0,84) \times 1,81 / 1,0)^2$

$n = (4,059 \times 1,81)^2 = (7,35)^2 = 54,0$

Ukuran sampel per kelompok (dibulatkan): 54

Total ukuran sampel untuk 3 kelompok: 162

Dengan 10% *drop out*:

Total = 162 / (1 - 0,10) ≈ 180 peserta

Direkomendasikan: 60 peserta per kelompok

Studi klinis akan merekrut total 180 subjek, yang berarti 60 subjek per kelompok.

Justifikasi:

- Kami menggunakan referensi dari Kocak dkk. karena penelitian ini menggunakan piroksikam topikal, yang merupakan bahan aktif utama dalam Counterpain PXM. Penelitian ini dilakukan secara acak, *double-blind*, dan terkontrol, serta melaporkan deviasi standar skor nyeri secara lengkap—parameter yang penting untuk perhitungan ukuran sampel. Hingga saat ini, kami belum menemukan publikasi yang membandingkan gel diklofenak secara langsung dengan piroksikam topikal, dengan deviasi standar yang sesuai untuk digunakan dalam perhitungan statistik. Jadi, meskipun pembandingnya adalah kapsaisin, referensi ini dipilih karena cukup representatif dalam hal jenis nyeri dan desain penelitian.

6.7 Obat Studi

Informasi spesifik tentang obat studi akan dijelaskan dalam Manual Penanganan Obat Studi.

6.7.1 Tes Obat

- Bahan Aktif : *Piroxicam plus Counterirritant* (Metil Salisilat, Eugenol dan Mentol)
- Nama merek :Counterpain® PXM
- Dosis dan cara penggunaan:
  Orang dewasa : Hanya untuk penggunaan luar. Tidak boleh menggunakan pembalut oklusif. Oleskan gel ke area target (lokasi nyeri) tiga kali sehari tanpa meninggalkan residu pada kulit. Oleskan 1 gram gel ke area target.
  - 3 kali sehari artinya pemakaian 1 kali pada pagi hari (06.00 – 11.00), 1 kali pada siang hari (11.01 – 17.00), dan 1 kali pada sore hari (17.01 – 23.00).
  - Aplikasi gel akan menggunakan kartu dosis yang disediakan dalam studi klinis ini.
- Setiap kunjungan, peserta akan mendapatkan 2 tabung dan totalnya 6 tabung untuk aplikasi 8 + 1 hari.

Justifikasi:
Dosis pemakaian mengacu pada leaflet Counterpain® PXM yang telah mendapat persetujuan BPOM RI.

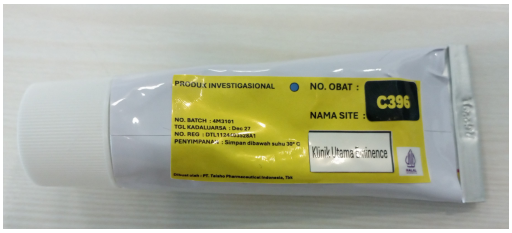
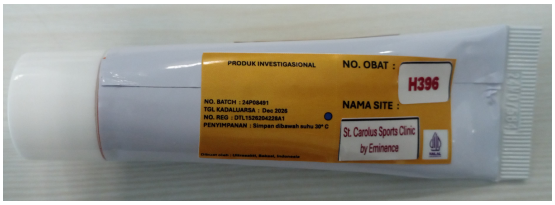
6.7.2 Obat Pembanding

- Bahan Aktif : Diklofenak Dietilamina 11,6 mg (Natrium Diklofenak 10 mg)
- Nama merek : Hotin® DCL
- Dosis dan cara penggunaan: Hanya untuk penggunaan luar. Tidak boleh menggunakan pembalut oklusif. Oleskan krim secukupnya pada area yang sakit tiga kali sehari dan gosok dengan lembut. Jumlah krim yang dibutuhkan tergantung pada luas area yang sakit.
  - 3 kali sehari artinya pemakaian 1 kali pada pagi hari (06.00 – 11.00), 1 kali pada siang hari (11.01 – 17.00), 1 kali pada sore hari (17.01 – 23.00)
  - Aplikasi gel akan menggunakan kartu dosis yang disediakan dalam studi klinis ini.
- Setiap kunjungan peserta akan mendapatkan 2 tube dan totalnya 6 tube untuk aplikasi 8 + 1 hari

Justifikasi:
Dosis penggunaan mengacu pada HOTIN DCL®leaflet yang telah disetujui oleh BPOM RI.

6.8 Pelabelan Obat Studi

- Label diperlukan untuk obat penelitian yang digunakan.
- Produk investigasi akan diberikan kepada peserta dalam tabung saja, tanpa kotak tersendiri.
- Semua tabung produk investigasi akan dilapisi stiker putih, hanya menyisakan ujung tabung yang berisi informasi nomor batch dan tanggal kedaluwarsa. Di atas stiker putih akan terdapat label obat studi yang berisi kode dan nomor spesifik.

Label akhir pada tabung	Label akhir pada tabung
	

6.9 *Rescue Medication*

Rescue medication dapat diberikan kepada pasien yang telah memberikan persetujuan tindakan medis. *Rescue medication* hanya diberikan jika subjek tidak dapat menahan rasa sakit dan untuk membantu mengurangi rasa sakit, sesuai saran peneliti. *Rescue medication* adalah obat yang khusus disediakan untuk penelitian ini. Penggunaan *rescue medication* akan dicatat. Dosis *rescue medication* akan ditentukan oleh Peneliti.

- Bahan Aktif : Parasetamol 600 mg
- Nama merek : Sumagesic
- Dosis : 1 tablet, maksimum 3 dosis per 24 jam atau lihat saran peneliti.

6.10 Metode Penyimpanan

Simpan di bawah suhu 30°C, lindungi, dan hindari cahaya langsung. Dapat disimpan hingga 1 bulan setelah produk dibuka.

6.11 Prosedur Pengeluaran, Penyimpanan, Pengelolaan, dan Pengumpulan

Manual Penanganan Obat Studi akan disediakan dan dilengkapi untuk memastikan obat studi disiapkan, dikirim, disimpan, diberikan, dan dikembalikan sesuai dengan peraturan. Produk Investigasi akan diberi label ulang di lokasi pabrik operasi teknis sponsor. Setelah sponsor memastikan kualitas produk, obat uji akan diberi label ulang, yang berarti obat ini digunakan secara eksplisit untuk uji klinis. Sponsor akan mengirimkan obat studi dari pabrik operasi teknis ke setiap lokasi penelitian melalui kurir, di mana ia dapat memantau suhu pengiriman obat studi di bawah 30°C. Koordinator studi dari setiap lokasi penelitian akan memastikan penyimpanan obat studi. Selama penelitian, distribusi obat penelitian pada peserta akan diresepkan oleh peneliti berdasarkan pengacakan dan diberikan kepada peserta oleh terapis olahraga selama program pemulihan. Pengacakan akan dilakukan dengan pengacakan blok menggunakan generator pengacakan online (https://www.graphpad.com/quickcalcs). Pasien dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok – pasien yang menerima piroksikam (kelompok A) atau diklofenak (kelompok B, kelompok kontrol). Studi ini dianalisis berdasarkan *intention-to-treat*. Di akhir masa studi, semua obat studi akan dikembalikan oleh peserta ke masing-masing lokasi. Proses pengembalian ini akan dibantu oleh masing-masing koordinator studi. Kemudian, obat tersebut akan dikirim ke operasi teknis untuk dimusnahkan.

6.12 Kepatuhan terhadap obat studi

Dosis obat penelitian yang digunakan selama masa pengobatan diperiksa berdasarkan catatan harian. Jika efek samping terjadi di subjek, peneliti dapat mengurangi atau memberhentikan obat penelitian.

6.13 Obat yang Tidak Dapat Diterima Bersamaan

Sebagaimana dijelaskan dalam data klinis dan farmakokinetik serta farmakodinamik Parasetamol, obat-obatan yang disebutkan di bawah ini diketahui memiliki interaksi dengan Parasetamol. Oleh karena itu, pengobatan berikut tidak dapat diterima:

- Analgesik Opioid
- Obat Antiinflamasi Non Steroid Oral

Perlu kehati-hatian saat produk analgesik digunakan dalam kombinasi karena kemungkinan peningkatan efek samping (misalnya nefrotoksisitas, lesi gastrointestinal, pendarahan).

- Alkohol
- Antikoagulan – Oral, Injeksi: Piroksikam sangat terikat pada protein. Oleh karena itu, terdapat kemungkinan interaksi dengan obat-obatan seperti antikoagulan kumarin.

7. RENCANA STUDI

7.1.1 Komposisi Grup

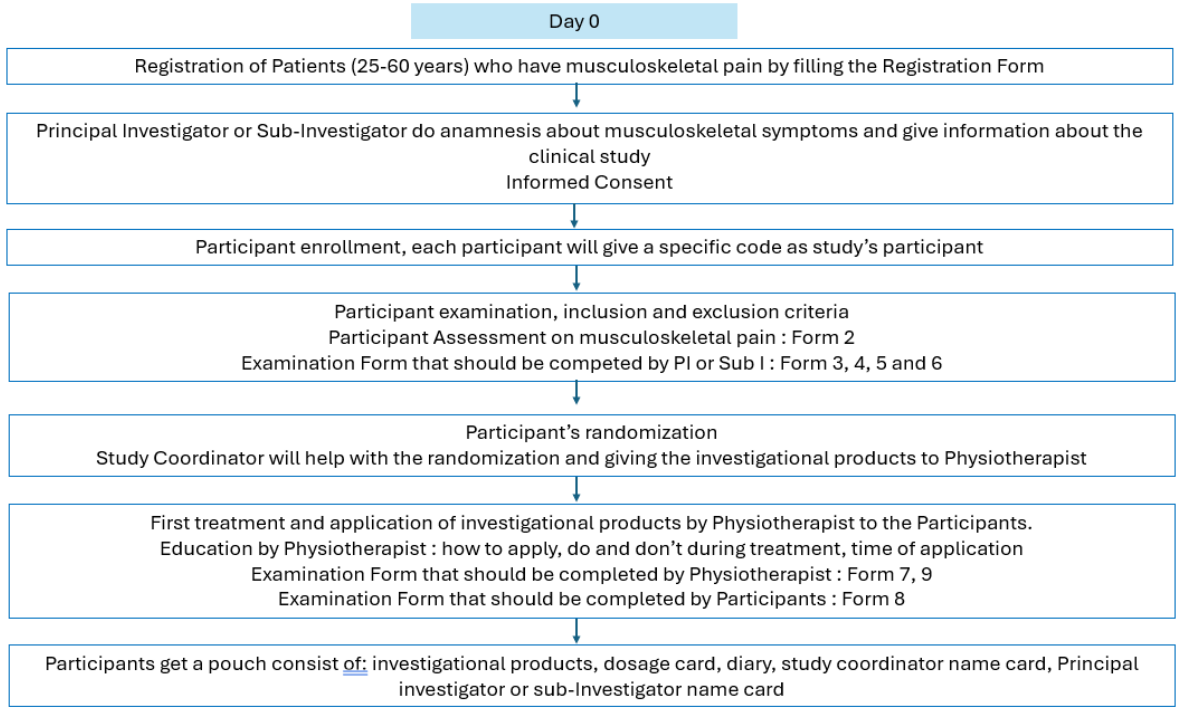
Dua kelompok berikut akan diperiksa. Peserta dialokasikan ke dalam kelompok-kelompok ini dengan rasio 1:1 yang akan diacak.

- Kelompok obat uji : Gel Anti-Iritasi Piroxicam plus
- Kelompok pembanding : Gel Diklofenak Dietilamina
- Kelompok pembanding : Gel Piroksikam

7.1.2 Periode dan proses belajar

Periode penelitian untuk setiap partisipan didefinisikan sebagai periode sejak hari persetujuan hingga akhir penelitian (hari di mana tes akhir dan observasi selesai atau hari penghentian penelitian).
Peserta dianggap sebagai kunjungan lengkap setelah pemeriksaan kunjungan ke-3 pada kunjungan 6 + 1 hari.

- Kunjungan pertama dianggap sebagai Hari 0
- Kunjungan ke 2 pada hari ke 3 + 1 hari
- Kunjungan ke 3 pada hari ke 6 + 1 hari

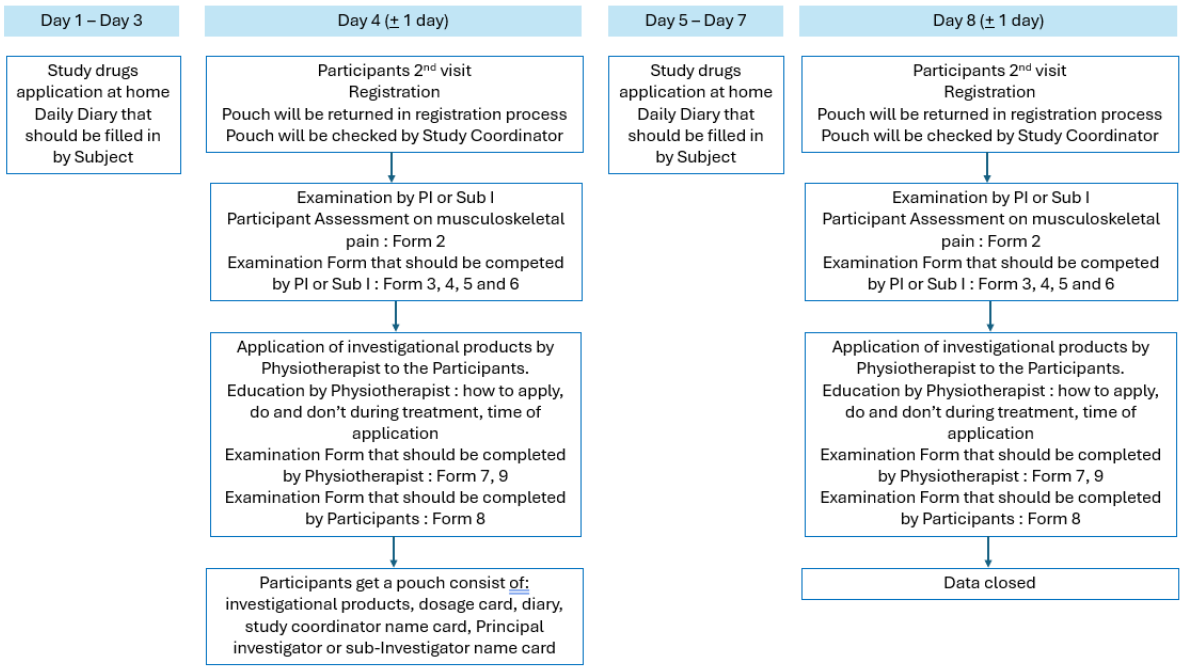


Alur penelitian di Hari 0 :

1) Petugas pendaftaran akan menerima peserta yang mendaftar di klinik Eminence dan menanyakan gejala-gejala yang berkaitan dengan kunjungan peserta. Jika peserta mengeluhkan nyeri, pasien akan diminta untuk mengisi formulir pendaftaran.
2) Peneliti utama (PI) atau sub peneliti (Sub-I) akan menanyakan beberapa pertanyaan (anamnesis) tentang gejala dan menjelaskan tentang studi klinis yang dilakukan di klinik. Peneliti utama atau sub peneliti akan

menanyakan kesediaan peserta untuk berpartisipasi dalam penelitian dan menjelaskan mengenai persetujuan tindakan medis. Jika peserta setuju, persetujuan tindakan medis akan ditandatangani.

3) Peserta diminta untuk menyelesaikan Penilaian Nyeri Individual.
    a. Formulir 2 : Pemeriksaan Inventerisasi Rasa Nyeri Singkat
4) Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik untuk memastikan adanya nyeri muskuloskeletal, rentang gerak, dan tes otot, serta konfirmasi terkait kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan radiologi akan dilakukan jika diperlukan.
5) Dalam ujian, PI atau Sub-I harus melengkapi beberapa Formulir:
    a. Formulir 3 : Pemeriksaan Awal Rasa Nyeri
    b. Formulir 4 : Pemeriksaan Indikator Rasa Nyeri Non Verbal
    c. Formulir 5 : Pemeriksaan Rentang Gerak
    d. Formulir 6 : Pemeriksaan Kekuatan Otot
6) PI atau Sub-I akan memberikan diagnosis dan terapi yang sesuai dengan diagnosis tersebut.
7) Pengacakan partisipan dilakukan dengan bantuan koordinator studi. Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan dilakukan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis pertama produk yang diteliti di ruang terapi.
    a. Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    b. Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta
8) Setiap peserta akan mendapatkan program terapi fisik yang mengacu pada protokol standar dan diagnosis.
9) Setiap peserta akan diberikan kantong yang berisi 2 tabung produk investigasi, 3 kartu dosis, 4 strip *rescue medication*, buku harian peserta, kartu nama koordinator studi, dan kartu nama PI atau Sub-I.



Alur Penelitian Hari 1 - Hari 4 (+ 1 hari)

1) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-4 + 1 hari dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.
2) Peserta melakukan registrasi ulang ke petugas registrasi dan mengirimkan kembali kantong yang akan diberikan kepada fisioterapis.
3) Pelaksanaan tes akan tetap sama seperti Hari 0 dari poin 2 sampai 5.

4) Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pengaplikasian obat topikal kepada partisipan dan penerapan dosis produk investigasi di ruang terapi.
5) Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis produk yang diteliti di ruang terapi.
    - Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta
6) Setiap peserta akan diberikan kantong yang berisi 2 tabung produk investigasi, 3 kartu dosis, 4 strip *rescue medication*, buku harian peserta, kartu nama koordinator studi, dan kartu nama PI atau Sub-I.
7) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-8 + 1 dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.

Alur Penelitian Hari ke 5 - Hari ke 6 (+ 1 hari)

1) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-6 + 1 hari dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.
2) Peserta melakukan registrasi ulang ke petugas registrasi dan mengirimkan kembali kantong yang akan diberikan kepada fisioterapis.
3) Pelaksanaan tes akan tetap sama seperti Hari 0 dari poin 2 sampai 5.
4) PI atau Sub-I akan memberikan informasi bahwa ini adalah hari terakhir penelitian dan dosis terakhir aplikasi obat investigasi akan diberikan oleh fisioterapis.
5) Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis terakhir produk yang diteliti di ruang terapi.
    - Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta
6) Akhir Studi.

7.1.3 Memastikan Keselamatan Peserta

Poin-Poin Dasar

1) Peneliti Utama bertanggung jawab atas semua keputusan medis yang terkait dengan penelitian.
2) Peneliti Utama memastikan bahwa perawatan medis yang memadai untuk semua *adverse events* yang terkait dengan penelitian diberikan kepada peserta selama partisipasi mereka dalam penelitian dan setelahnya.
3) Sponsor bertanggung jawab untuk menilai keamanan obat penelitian secara berkelanjutan.
4) Sponsor segera memberitahukan semua Peneliti Utama yang terlibat dalam penelitian tentang informasi yang dapat berdampak buruk terhadap keselamatan partisipan, memengaruhi pelaksanaan penelitian, atau memerlukan perubahan dalam persetujuan kelanjutan penelitian oleh *institutional review board* (IRB)/EC.

7.2 KRITERIA DAN PROSEDUR PENGHENTIAN PESERTA

7.2.1 Kriteria Penghentian

Peneliti menghentikan penelitian ketika subjek memenuhi kriteria berikut.

1. Ketika kelanjutan penelitian sulit karena memburuknya penyakit target penelitian ini atau gejala yang disebabkan oleh penyakit target

2. Ketika ditemukan ketidakpatuhan yang signifikan atau terus-menerus terhadap protokol yang menyulitkan untuk memastikan keamanan atau mempengaruhi penilaian efikasi
3. Ketika suatu subjek ditemukan tidak memenuhi kriteria inklusi untuk peserta penelitian ini atau tidak memenuhi kriteria eksklusi
4. Ketika sulit untuk melanjutkan penelitian atau subjek meminta penghentian karena timbulnya *adverse events* (AE)
5. Ketika subjek meminta penghentian (tidak terkait dengan AE)
6. Ketika subjek berhenti mengunjungi situs tersebut, sehingga menyulitkan untuk melanjutkan penelitian
7. Kasus lain dimana peneliti menganggap sulit untuk melanjutkan penelitian

7.2.2 Prosedur Penghentian

Jika terjadi kejadian yang sesuai dengan "Kriteria Penghentian" selama pengobatan studi, peneliti menghentikan pemberian obat studi, melakukan observasi dan pengujian yang ditentukan dalam ″Jadwal Titik Akhir Studi, Efikasi dan Keamanan", lalu mencatat hasil, hari penghentian, dan alasan penghentian dalam formulir laporan kasus. Perawatan yang tepat termasuk terapi alternatif diberikan setelah penghentian. Apabila penelitian dihentikan karena terjadinya masalah keselamatan pada subjek terkait, maka akan diambil tindakan yang tepat dan masalah tersebut akan ditangani sesuai dengan bagian "Memastikan Keselamatan Peserta".

Ketika subjek berhenti mengunjungi situs tersebut, peneliti menghubungi subjek untuk mengunjungi situs dan upaya dilakukan untuk melakukan observasi dan pengujian yang ditentukan dalam "Jadwal, Titik Akhir Kemanjuran dan Keamanan." Jika observasi dan tes yang ditentukan tidak dapat dilakukan, investigator akan segera melakukan investigasi lanjutan setelah observasi dan AE terakhir dilakukan melalui telepon, surat, atau metode lain yang memungkinkan, dan mencatat hasilnya dalam formulir laporan kasus. Jika konfirmasi dilakukan dengan orang selain subjek karena alasan yang mendesak, alasan dan hubungan orang tersebut dengan subjek dicatat dalam formulir laporan kasus.

7.3 JADWAL TITIK AKHIR STUDI, EFIKASI DAN KEAMANAN

	1st Visit		2nd Visit		3rd Visit	Data Input & Locked	Note
Days	Day 0	Day 1 - Day 3	Day 4 ± 1 day	Day 5 - Day 7	Day 8 ± 1 day	Day 10 - Day 17	
Registration	X						Registration officer
Informed consent	X						PI, Sub I, Participants
Medical examination, Inclusion and Exclusion criteria	X						PI, Sub PI
Form 2	X		X		X		Participants
Form 3,4,5, 6	X		X		X		PI or Sub-I
Randomization	X						Study Coordinator
Dispense Study Drugs	X						Study Coordinator, Physiotherapist
Treatment Program : - Aplication of Study Drugs to affected site	X		X		X		Physiotherapist
Form 7	X		X		X		Physiotherapist
Form 8	X		X		X		Participants
Application of Study Drugs at home		X		X			Participants
Subject's diary	X	X	X	X	X		Participants
Concomitant medication	X	X	X	X	X		PI or Sub-I, Participants
Rescue medication	X	X	X	X	X		PI or Sub-I, Participants
Adverse events	X	X	X	X	X		PI or Sub-I, Participants
Study drugs and Diary returned					X		Registration officer, Study Coordinator
Data input	X		X		X	X	PI or Sub-I, Study Coordinator
Data locked						X	PI or Sub-I, Study Coordinator
Final CRF					X	X	PI or Sub-I, Study Coordinator

7.3.1 Target primer

Penilaian target primer akan dinilai melalui formulir 2, Inventarisasi Rasa Nyeri Singkat pada Kunjungan ke-1, Kunjungan ke-2 dan Kunjungan ke-3. Target primer adalah perbedaan skala BPI > 3, dari skala nyeri awal hingga akhir pengobatan akan ditangkap sebagai target primer atau *primary efficacy endpoint*.

7.3.2 Target Sekunder

Penilaian target sekunder akan dinilai melalui:

- Formulir 3 : Pemeriksaan nyeri awal pasien
- Formulir 4 : Pemeriksan indikator rasa nyeri non verbal
- Formulir 5 : pemeriksaan rentang gerak
- Formulir 6 : pemeriksaan kekuatan otot

Oleh peneliti utama atau *sub investigator* pada kunjungan ke-1, kunjungan ke-2, dan kunjungan ke-3.

- Formulir 8 :sensasi termal, kenyamanan termal, dan penerimaan termal serta waktu sensasi termal.

Oleh Peserta pada Kunjungan ke-1, Kunjungan ke-2 dan Kunjungan ke-3.

- Gejala kejadian yang tidak diharapkan, pengobatan yang digunakan bersamaan, *rescue medication* yang akan dijelaskan dalam Buku Harian Peserta.

Oleh Peserta pada Hari 0 hingga penelitian selesai.

7.4 ANALISIS STATISTIK

7.4.1 Set AnalisisS

Dalam penilaian efikasi, "per set protokol" dianggap sebagai set analisis primer dan "set analisis lengkap" dianggap sebagai set analisis sekunder. Dalam penilaian keamanan, "set analisis keamanan" dianggap sebagai set analisis.

Kumpulan analisis didefinisikan sebagai berikut.

- Per set protokol/ *per protocol set* (PPS)

PPS didefinisikan sebagai kelompok peserta tanpa pelanggaran protokol yang signifikan termasuk pelanggaran kriteria inklusi/eksklusi yang mematuhi persyaratan minimum yang harus diikuti dalam protokol, dan memiliki tes dan hasil observasi yang tersedia dari target primer (*primary endpoint*).

- Set analisis lengkap/ *full analysis set* (FAS)

FAS didefinisikan sebagai kelompok peserta yang menerima aplikasi obat studi setidaknya satu kali dan menjalani tes dan hasil observasi untuk titik akhir efikasi setidaknya satu kali setelah aplikasi dari obat yang diinvestigasi.

- Set analisis keselamatan/ *safety analysis set*

Set analisis keamanan didefinisikan sebagai kelompok peserta yang menerima aplikasi obat studi setidaknya satu kali dan menjalani tes dan hasil observasi untuk titik akhir keamanan setidaknya satu kali setelah aplikasi dari obat yang diinvestigasi.

7.4.2 Rencana Analisis Statistik

Orang yang bertanggung jawab atas analisis statistik segera membuat tabulasi dan menganalisis data setelah finalisasi data sesuai dengan rencana analisis statistik berikut.

Tabulasi dan analisis berikut dilakukan untuk set analisis PPS, FAS, dan keamanan:

- Untuk karakteristik subjek, data kontinu disajikan dalam bentuk statistik deskriptif untuk setiap kelompok perlakuan, sedangkan data diskrit disajikan dalam bentuk tabulasi frekuensi menurut kelompok perlakuan.
- Estimasi jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 70 subjek pada masing-masing kelompok, dengan daya uji 90% dan tingkat signifikansi 5%.
- Analisis titik akhir primer dan sekunder (target primer dan sekunder) akan dilakukan berdasarkan set PPS dan FAS.
- Untuk Kejadian yang Tidak Diinginkan (*Adverse Events*/AEs) dan Reaksi Obat yang Merugikan (*Adverse Drug Reactions*/ADRs), frekuensi akan ditabulasi berdasarkan kelompok perlakuan untuk lokasi dan total kejadian. Tabulasi serupa juga dilakukan berdasarkan tingkat keparahan dan waktu onset kejadian.
- Selain itu, angka kejadian AEs dan ADRs akan dibandingkan antar kelompok.

- Untuk hasil uji laboratorium dan pemeriksaan fisik, data kontinu disajikan dalam bentuk statistik deskriptif untuk setiap kelompok perlakuan, sedangkan data diskrit ditabulasi silang berdasarkan kelompok perlakuan.

7.5 KEPATUHAN DAN PENYIMPANGAN DARI PROTOKOL ATAU PERUBAHAN DAN REVISI PROTOKOL

7.5.1 Kepatuhan terhadap dan Penyimpangan dari atau Perubahan Protokol

Peneliti tidak boleh menyimpang dari atau mengubah protokol kecuali peneliti utama memperoleh persetujuan tertulis sebelumnya dari sponsor dan persetujuan tertulis dari *institutional review board* (IRB)/EC. Namun, hal ini tidak berlaku jika penyimpangan atau perubahan tersebut tidak dapat dihindari secara medis, misalnya, penyimpangan atau perubahan untuk menghindari risiko yang mendesak bagi partisipan, atau ketika perubahan tersebut tidak memengaruhi pelaksanaan penelitian (misalnya, perubahan nomor telepon).

1) Peneliti dapat menyimpang dari atau mengubah protokol tanpa persetujuan tertulis terlebih dahulu dengan sponsor dan persetujuan terlebih dahulu dari *institutional review board* (IRB)/EC untuk alasan medis yang mendesak, misalnya, untuk menghindari risiko yang mendesak bagi partisipan. Dalam kasus tersebut, peneliti utama memberi tahu sponsor mengenai detail penyimpangan atau perubahan dan alasannya. Peneliti utama juga membahas revisi protokol dengan sponsor dan mencapai kesepakatan. Persetujuan draf revisi oleh *institutional review board* (IRB)/EC akan diperoleh sesegera mungkin.
2) Peneliti utama segera menyerahkan laporan semua perubahan dalam penelitian yang secara signifikan memengaruhi pelaksanaan penelitian atau meningkatkan risiko bagi partisipan kepada sponsor dan *institutional review board* (IRB)/EC.
3) Peneliti mencatat semua tindakan yang menyimpang dari protokol. Di antara tindakan yang menyimpang dari protokol, peneliti utama menyiapkan dokumen yang memuat alasannya, segera menyerahkannya kepada sponsor, dan menyimpan salinannya hanya untuk tindakan yang secara medis mendesak, termasuk menghindari risiko yang mendesak bagi partisipan.

7.5.2 Revisi Protokol

Protokol dan formulir laporan kasus direvisi dengan prosedur berikut.

1) Bila sponsor menganggap revisi tersebut perlu, sponsor memberikan kepada peneliti utama rancangan revisi protokol dan formulir laporan kasus serta materi dan informasi lain yang diperlukan.
2) Sponsor memberikan waktu yang diperlukan kepada peneliti utama untuk meninjau secara memadai materi dan informasi termasuk rancangan revisi protokol yang diberikan sesuai dengan klausul sebelumnya dan mendiskusikannya dengan sponsor.
3) Setelah berdiskusi dengan peneliti utama, sponsor mencapai kesepakatan dengan peneliti utama mengenai detail protokol dan formulir laporan kasus yang telah direvisi serta kepatuhan terhadap protokol yang telah direvisi. Sponsor dan peneliti utama masing-masing menandatangani dan memberi tanggal pada perjanjian tertulis untuk membuktikan persetujuan tersebut. Proses serupa juga dilakukan ketika protokol dan formulir laporan kasus dikoreksi atas arahan *institutional review board* (IRB)/EC, dalam rentang yang disetujui oleh sponsor.
4) Sponsor segera menyerahkan protokol dan formulir laporan kasus yang telah direvisi dan segera mendapatkan persetujuan dari *institutional review board* (IRB)/EC. Untuk perubahan protokol yang berkaitan dengan masalah administratif (misalnya, perubahan monitor atau nomor telepon, dll), penambahan atau penghapusan lokasi studi lain, dan perubahan peneliti utama atau personel lain di lokasi studi lain, sponsor akan memberi tahu peneliti utama mengenai detail perubahan tersebut.

7.5.3 Penyelesaian atau Penghentian dan Penghentian Studi

7.5.3.1 Penyelesaian Studi

Hari penyelesaian studi untuk setiap subjek didefinisikan sebagai "hari di mana upaya observasi semua item yang ditentukan dalam protokol selesai atau hari penghentian untuk subjek" dan hari penyelesaian studi untuk setiap lokasi studi sebagai "hari terakhir di antara hari-hari penyelesaian studi untuk peserta yang terdaftar di lokasi studi terkait."

Setelah proses penelitian dan observasi yang ditentukan dalam protokol telah diselesaikan untuk subjek terakhir di lokasi penelitian yang bersangkutan, peneliti utama segera memberitahukan *institutional review board* (IRB)/EC dan sponsor mengenai penyelesaian studi secara tertulis dan melaporkan garis besar hasil studi berdasarkan laporan yang disiapkannya kepada *institutional review board* (IRB)/EC dan sponsor.

7.5.3.2 Penghentian atau Interupsi Seluruh Studi

Kriteria Penghentian atau Interupsi Seluruh Studi

Sponsor segera mendiskusikan penghentian atau interupsi penelitian dengan ahli medis apabila kriteria berikut terpenuhi dan kelanjutan penelitian di semua lokasi penelitian dianggap sulit atau tidak berarti.

1) Ketika terjadi AE (penyakit, gangguan, kematian) serius yang "tidak terduga"
2) Ketika informasi yang menunjukkan bahwa kecenderungan terjadinya AE signifikan yang "*expected*" termasuk jumlah insiden, frekuensi, dan kondisi terjadinya tidak dapat diprediksi berdasarkan brosur penyelidik
3) Ketika informasi yang menunjukkan adanya kecenderungan terjadinya ADR termasuk jumlah kejadian, frekuensi, dan kondisi terjadinya berubah secara nyata menjadi lebih buruk
4) Ketika didapatkan informasi yang menunjukkan atau tidak menunjukkan keunggulan obat uji terhadap pembanding
5) Ketika informasi lain yang mempengaruhi kelanjutan penelitian diperoleh
    a. Prosedur Penghentian atau Penghentian Seluruh Studi
    b. Seluruh studi dihentikan atau diinterupsi oleh prosedur berikut.
6) Bila seluruh penelitian dihentikan atau diinterupsi, sponsor segera memberitahukan semua peneliti utama yang terlibat dalam penelitian dan badan pengawas mengenai hal itu beserta alasan terperinci secara tertulis.
7) Bila sponsor memutuskan penghentian atau interupsi seluruh studi dan memberitahukan kepada peneliti utama tentang keputusan tersebut, peneliti utama segera memberitahukan kepada *institutional review board* (IRB)/EC secara tertulis mengenai hal tersebut dan menjelaskan rincian penghentian atau penghentian tersebut kepada *institutional review board* (IRB)/EC.
8) Bila peneliti utama diberitahu tentang penghentian atau interupsi seluruh studi, mereka segera memberitahukan partisipan yang menerima perawatan studi mengenai hal itu dan mengambil tindakan yang tepat termasuk beralih ke terapi lain.

7.5.4 Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

7.5.4.1 Kriteria Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

Bila kriteria berikut terpenuhi, sponsor menilai apakah penelitian dapat dilanjutkan di seluruh atau sebagian lokasi penelitian.

1) Ketika protokol perlu diubah dan beberapa lokasi penelitian tidak dapat merespons perubahan tersebut
2) Ketika sponsor tidak dapat menyetujui instruksi koreksi berdasarkan pendapat IRB/ EC
3) Ketika IRB/EC memerintahkan penghentian penelitian
4) Ketika beberapa lokasi penelitian melanggar GCP, protokol, atau kontrak penelitian secara signifikan atau terus-menerus

7.5.4.2 Prosedur Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

Penelitian dihentikan atau diinterupsi di lokasi penelitian dengan prosedur berikut.

1) Bila peneliti utama menghentikan atau menginterupsi jalannya penelitian, ia segera menjelaskan penghentian atau interupsi tersebut secara rinci secara tertulis kepada sponsor dan IRB/EC.
2) Bila IRB/EC memutuskan penghentian atau interupsi studi dan memberitahukan hal tersebut, peneliti utama segera memberitahukan sponsor.

7.6 AKSES LANGSUNG KE DOKUMENTASI SUMBER

7.6.1 Akses Langsung ke Dokumen Sumber, dll.

Peneliti utama menerima pemantauan dan audit oleh sponsor dan inspeksi oleh IRB/EC dan badan pengatur dan menyediakan semua catatan terkait studi termasuk dokumen sumber untuk akses langsung.

7.6.2 Metode Akses Langsung

Jika diperlukan, lokasi studi dan sponsor dapat mengakses dokumen studi klinis. Alasan pembukaan akses ke dokumen studi klinis akan dibahas oleh lokasi studi dan sponsor. Akses apa pun ke dokumen studi klinis memerlukan persetujuan sponsor terlebih dahulu.

7.7 PENGENDALIAN MUTU DAN PENJAMINAN MUTU STUDI

Sponsor secara bertanggung jawab melakukan jaminan mutu berdasarkan prosedur operasi standar dan memelihara sistem kendali mutu untuk memastikan bahwa penelitian dilakukan dan data dihasilkan, dicatat, dan dilaporkan sesuai dengan protokol, undang-undang urusan kefarmasian, dan GCP.

Sponsor akan memastikan bahwa pelaporan kejadian buruk yang terjadi dalam penelitian ini akan dilaporkan kepada IRB/EC dan juga BPOM RI sesuai dengan peraturan yang berlaku di Indonesia.

7.7.1 Pengendalian Mutu Studi

Sponsor menerapkan kontrol kualitas pada setiap langkah penanganan data untuk memastikan keandalan semua data terkait studi dan pemrosesan yang tepat.

- Pemantau yang ditugaskan oleh sponsor melakukan pemantauan (termasuk akses langsung ke catatan terkait studi seperti dokumen sumber) sesuai dengan prosedur operasi standar dan memastikan bahwa studi dilakukan dengan tepat di lokasi studi sesuai dengan protokol, prosedur operasi standar, dan GCP.
- Monitor, orang yang bertanggung jawab atas sistem kendali mutu, orang yang bertanggung jawab atas pengelolaan data, dan orang yang bertanggung jawab atas analisis statistik melakukan kendali mutu pada setiap langkah penanganan data sesuai dengan prosedur operasi standar yang ditetapkan oleh sponsor.

7.7.2 Penjaminan Mutu Studi

Sponsor menjamin kualitas studi dengan membentuk departemen audit yang independen dari departemen pelaksana studi. Untuk menjamin kualitas studi, personel yang bertanggung jawab atas audit melakukan audit pada waktu yang tepat di sponsor, serta di lokasi studi dan fasilitas lain yang terlibat dalam studi jika diperlukan, sesuai dengan prosedur operasi standar sponsor.

7.8 IMPLEMENTASI STUDI ETIKA

7.8.1 Tinjauan Studi

Studi ini ditinjau oleh IRB/EC yang dipilih oleh setiap lokasi studi mengenai apakah penerapannya tepat atau tidak dari perspektif kecukupan etika, ilmiah, dan medis.

7.8.2 Tinjauan Lanjutan Studi

Kecukupan pelaksanaan berkelanjutan studi ini di lokasi studi tertentu ditinjau setahun sekali atau lebih sering, atau dalam kasus berikut.

1) Ketika sponsor memberitahukan kepada peneliti utama tentang ADR yang serius dan tidak terduga atau kejadian lainnya
2) Ketika peneliti utama melaporkan AE serius atau kejadian lainnya
3) Ketika peneliti utama melaporkan revisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien
4) Ketika peneliti utama menyerahkan ikhtisar status terkini penelitian untuk ditinjau mengenai kelanjutan penelitian
5) Kasus lain di mana peneliti utama menganggap bahwa tinjauan mengenai kelanjutan penelitian diperlukan

Peneliti utama meminta pendapat IRB/EC mengenai kecukupan kelanjutan studi di lokasi studi terkait.

7.8.3 Hal-hal Terkait Perlindungan Privasi dan Informasi Pribadi Peserta

Untuk melindungi privasi dan informasi pribadi peserta, peserta diidentifikasi berdasarkan ID subjek. Dalam persiapan dan penanganan formulir laporan kasus dan pemantauan, audit, dan tugas-tugas lain yang dilakukan oleh sponsor, serta saat hasil studi dipublikasikan, perhatian diberikan pada perlindungan privasi dan informasi pribadi partisipan.

7.9 PENYIMPANAN CATATAN

7.9.1 Peneliti

Dokumen penting harus disimpan setidaknya sampai 2 tahun setelah persetujuan terakhir dari aplikasi pemasaran di wilayah ICH dan sampai tidak ada lagi aplikasi pemasaran yang tertunda atau sedang dipertimbangkan di wilayah ICH atau setidaknya 2 tahun telah berlalu sejak penghentian resmi pengembangan klinis produk investigasi. Namun, dokumen-dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama, jika diwajibkan oleh peraturan yang berlaku atau berdasarkan perjanjian dengan sponsor.

7.9.2 *Institutional Review Board* (IRB)/EC

Institutional Review Board (IRB)/EC adalah badan independen yang terdiri dari anggota medis, ilmiah, dan non-ilmiah, yang bertanggung jawab untuk memastikan perlindungan hak, keselamatan, dan kesejahteraan semua peserta uji coba. *Institutional Review Board* (IRB)/EC harus menyimpan semua catatan yang relevan (misalnya, prosedur tertulis, daftar keanggotaan, daftar pekerjaan/afiliasi anggota, dokumen yang diserahkan, risalah rapat, dan korespondensi) untuk jangka waktu setidaknya 3 tahun setelah selesainya uji coba dan membuatnya tersedia atas permintaan dari otoritas pengatur.

7.9.3 Sponsor

1) Dokumen penting khusus sponsor harus disimpan setidaknya 2 tahun setelah persetujuan terakhir permohonan pemasaran di wilayah ICH dan hingga tidak ada permohonan pemasaran yang tertunda atau sedang dipertimbangkan di wilayah ICH atau setidaknya 2 tahun telah berlalu sejak penghentian resmi pengembangan klinis produk investigasi. Dokumen-dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama jika diwajibkan oleh peraturan yang berlaku atau jika dibutuhkan oleh sponsor.
2) Bila penyimpanan dokumen yang seharusnya disimpan oleh peneliti utama atau *Institutional Review Board* (IRB)/EC menjadi tidak diperlukan lagi, sponsor memberitahukan hal tersebut kepada IRB/EC melalui Peneliti.

7.10 PEMBAYARAN UANG

Sponsor membayar biaya penelitian ini berdasarkan kontrak dengan masing-masing lokasi penelitian.

7.11 ASURANSI

Sponsor mengambil tindakan yang diperlukan termasuk menerbitkan surat jaminan untuk memberikan kompensasi atas perawatan bahaya kesehatan peserta yang disebabkan oleh penelitian dan kerugian lainnya.

7.12 KOMPENSASI ATAS BAHAYA KESEHATAN

Bilamana terjadi bahaya kesehatan pada subjek dalam penelitian ini, lokasi penelitian dan sponsor akan menanggapinya untuk subjek atau keluarga yang ditinggalkan dengan cara berikut.

1) Lokasi penelitian melakukan segala upaya yang mungkin untuk menangani bahaya kesehatan.
2) Jika tidak ada unsur kesengajaan maupun kelalaian sponsor yang terlibat dan tidak ada pihak lain yang bertanggung jawab atas bahaya kesehatan yang disebabkan oleh penelitian, sponsor akan memberikan kompensasi berdasarkan sistem kompensasinya. Namun, jika bahaya kesehatan terbukti merupakan akibat dari kesengajaan atau kelalaian signifikan subjek, kompensasi akan dikurangi atau tidak diberikan. Jika bahaya kesehatan yang baru terjadi tidak terkait secara kausal dengan penelitian, maka kompensasi tersebut tidak akan diberikan.
3) Apabila terdapat kesengajaan atau kelalaian dari sponsor, lokasi penelitian, pihak yang ditugaskan oleh sponsor atau lokasi penelitian untuk melaksanakan tugas terkait penelitian, atau pihak lain yang terlibat dalam bahaya kesehatan yang disebabkan oleh penelitian, maka pihak yang bertanggung jawab secara hukum atas bahaya kesehatan ini memberikan ganti rugi.
4) Kejadian tidak diinginkan yang terjadi selama masa observasi dan perawatan akan dipantau oleh peneliti dan sponsor. Biaya untuk kejadian buruk yang berhubungan dengan penelitian akan diberi ganti rugi oleh sponsor.

7.13 PENANGANAN PUBLIKASI

Sponsor bebas menggunakan informasi yang diperoleh dalam penelitian ini untuk tujuan termasuk pengajuan persetujuan pemasaran yang terkait dengan obat uji.

Referensi:

1. J.B. Fourtillan and J. Girault. Piroxicam Plasma Concentrations Following Repeated Topical Application of a Piroxicam 0.5% Gel. Drug Invest. 4 (5): 435-440, 1992.
2. Internal Data Study. Counterpain PXM. Bristoll Myers Squibb. Thailand. 1990.
3. Derry_S, Moore_RA, Gaskell_H, McIntyre_M, Wi_en_PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD007402.
4. Mcmahon, Stephen B. Et al. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. Curr Med Res Opin. 2021 Feb;37(2):287-292
5. Yudiyanta, Et al. *Assessment* Nyeri. CDK-226/ vol. 42 no. 3, th. 2015.
6. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat bagi Tenaga Kesehatan. BPOM RI. 2012.
7. Schweiker, M. Et al. Evaluating assumptions of scales for subjective assessment of thermal environments –Do laypersons perceive them the way, we researchers believe?. Energy & Buildings 211 (2020) 109761.
8. Kocak, AO. Et al. Comparison of topical capsaicin and topical piroxicam in the treatment of acute trauma-induced pain: A randomized double-blind trial. The American Journal of Emergency Medicine Volume 38, Issue 9, September 2020, Pages 1767-177.
9. Leaflet Counterpain PXM. Indonesia
10. Leaflet Hotin DCL. Indonesia

LAMPIRAN

LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON PARTISIPAN

Nama Peneliti Utama:	dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D
Site Penelitian:	Klinik Utama Eminence St. Carolus Sports Clinic by Eminence
Nomor Lokasi:	__ __
Nomor Subjek:	__ __ /_____

Saya, sebagai Peneliti, akan melakukan penelitian dengan judul,

"**Efikasi dan Keamanan dari Piroksikam plus Counterirritant gel dibandingkan dengan gel anti peradangan non steroid dalam penanganan nyeri muskuloskeletal : sebuah studi acak (*Efficacy & Safety of piroxicam plus counterirritant gel compared with others topical non steroid anti inflammation drugs in managing musculoskeletal pain : a randomized clinical study*)**."

Penelitian ini didukung oleh PT. Taisho Pharmaceutical Indonesia Tbk.

Saya akan memberikan informasi kepada Anda mengenai penelitian ini dan mengundang Anda untuk menjadi bagian dari penelitian ini. Berikut dibawah ini adalah informasi penting yang perlu Anda ketahui:

- Jika Anda setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, Anda akan diminta untuk menandatangani formulir ini, dan menerima salinan dokumen ini yang telah ditandatangani.
- Anda akan segera diberitahu jika ada informasi baru yang relevan yang dapat mempengaruhi kesediaan Anda untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian ini.
- Anda dapat secara bebas mengundurkan diri dari penelitian ini kapan saja.
- Jika Anda menolak untuk berpartisipasi atau mundur dari penelitian ini, keputusan tersebut tidak akan mempengaruhi hubungan Anda dengan saya dan tidak akan berdampak pada pelayanan yang berlaku.

Jika Anda tidak mengerti setiap pernyataan dalam formulir ini, Anda dapat menanyakannya kepada tim peneliti.

1. Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan keefektifan dan keamanan gel Piroxicam Plus Counterirritant dengan gel Piroksikam atau Diklofenak dalam mengatasi nyeri jaringan otot, tulang dan sendi pada populasi dewasa berusia 18 – 60 tahun di Indonesia yang diaplikasikan selama 6 ± 1 hari.

Gel Piroksikam plus Counterirritant, Piroksikam dan Diklofenak dianggap sebagai Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) topikal yang dapat digunakan dalam penanganan nyeri jaringan otot, tulang dan sendi. Saat ini, Diklofenak gel digunakan sebagai pengobatan topikal standar karena memiliki lebih banyak data studi klinis daripada

OAINS topikal lainnya. Untuk mengetahui bahwa gel Piroxicam plus Counterirritant memiliki efektivitas yang sama dengan gel Piroxicam, dan gel Diklofenak, studi klinis khusus perlu dilakukan.

2. Partisipasi dalam penelitian

Sebanyak 180 peserta berusia 18-60 tahun akan berpartisipasi dalam penelitian ini. Studi klinis membagi partisipan menjadi tiga grup dimana masing-masing grup terdiri dari 60 partisipan. Durasi penelitian untuk setiap peserta adalah 6 ± 1 hari, dengan 3 kunjungan ke klinik:

- Kunjungan 1 (Hari 0): Pemeriksaan awal, pemberian obat aplikasi pertama dan program fisioterapi, pemberian obat topikal dan diari partisipan.
- Kunjungan 2 (Hari 3 ± 1 hari): Pemeriksaan kedua, pemberian obat dan program fisioterapi, pemberian obat topikal dan diari partisipan.
- Kunjungan 3 (Hari 6 ± 1 hari): Pemeriksaan ketiga, pemberian obat, program fisioterapi terakhir dan pengembalian obat dan diari partisipan.

Peserta yang di diagnosis dengan nyeri jaringan otot, tulang dan sendi akut akan direkrut dalam penelitian ini. Nyeri jaringan otot, tulang dan sendi akut yang dimaksud adalah nyeri yang disebabkan oleh radang sendi seperti osteoartritis (OA) (pengapuran) dengan penilaian *Kellgren-Lawrence (KL)* Grade 0 hingga III, atau gangguan jaringan otot, tulang dan sendi seperti keseleo pergelangan kaki, *tendinitis patella/jumper's knee* (lutut pelompat), *tennis elbow epikondilitis lateral (siku petenis)*, dan nyeri punggung seperti yang tercantum pada indikasi OAINS topikal yang telah disetujui BPOM RI.

Kriteria diagnosis ditegakkan melalui tanya jawab, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan radiologi jika diperlukan. Nyeri jaringan otot, tulang dan sendi akut didefinisikan sebagai nyeri yang timbul pada sistem jaringan otot, tulang dan sendi (otot, tulang, sendi, ligamen, dan tendon) yang timbul secara tiba-tiba dan berlangsung relatif singkat.

- Subjek dengan nyeri muskuloskletal yang disebabkan oleh Osteoartritis, Tingkat 0 - Tingkat III Kellgren-Lawrence
  - Tingkat 0 : Tidak ada bukti radiografi osteoartritis.
  - Tingkat 1 (Ragu-ragu) : Kemungkinan adanya osteofit (taji tulang) dan penyempitan ruang sendi yang meragukan.
  - Tingkat 2 (Minimal) : Osteofit yang pasti dan kemungkinan penyempitan ruang sendi.
  - Tingkat 3 (Sedang) : Penyempitan ruang sendi yang sedang, beberapa osteofit, beberapa sklerosis (peningkatan kepadatan tulang), dan kemungkinan kelainan bentuk tulang.
- Subyek dengan nyeri yang disebabkan oleh gangguan pada jaringan otot, tulang dan sendi, seperti:
  - Keseleo pergelangan kaki adalah cedera umum yang terjadi ketika ligamen di pergelangan kaki meregang atau robek karena gerakan memutar atau menggulingkan kaki secara tiba-tiba.
  - *Tendinitis patella/jumper's knee (lutut pelompat),* juga dikenal sebagai lutut pelompat, adalah peradangan pada tendon patela, yang menghubungkan tempurung lutut (patela) ke tulang kering (tibia).
  - *Tennis elbow/epikondilitis lateral (siku petenis)*, juga dikenal sebagai epikondilitis lateral, adalah suatu kondisi yang ditandai dengan rasa sakit di sisi luar siku, khususnya di dekat tonjolan tulang (epikondilus lateral). Biasanya disebabkan oleh penggunaan otot lengan bawah yang berlebihan atau gerakan

yang berulang-ulang, yang dapat menyebabkan robekan kecil dan peradangan pada tendon yang melekatkan otot-otot ini pada siku.
- Nyeri punggung, juga dikenal sebagai dorsalgia, mengacu pada nyeri yang dialami di punggung, dari pangkal leher hingga bagian atas bokong.

3. Alasan memilih Anda

Anda diundang untuk berpartisipasi dalam penelitian ini karena:

- Berusia 18-60 tahun.
- Di diagnosis dengan radang sendi seperti osteoartritis (OA) (pengapuran) dengan penilaian *Kellgren-Lawrence (KL)* Grade 0 hingga III, atau gangguan jaringan otot, tulang dan sendi seperti keseleo pergelangan kaki, *tendinitis patella/jumper's knee* (lutut pelompat), *tennis elbow /epikondilitis lateral (siku petenis)*, dan nyeri punggung.
- Pasien dapat membaca dan memahami cara mengisi formulir penilaian dan buku harian.
- Pasien memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian secara mandiri.

4. Prosedur penelitian

Peserta dianggap sebagai kunjungan lengkap setelah pemeriksaan kunjungan ke-3 pada kunjungan ke-6 ± 1 hari. Kunjungan pertama dianggap sebagai Hari ke-0. Kunjungan ke-2 dilakukan pada Hari ke-3 ± 1 hari**.** Kunjungan ke-3 dilakukan pada Hari ke-6 ± 1 hari

4a. Jadwal kunjungan penelitian

Dalam penelitian ini, Anda akan menjalani beberapa prosedur pemeriksaan sebagai berikut:

- **Alur penelitian pada Hari ke-0:**

a. Petugas pendaftaran akan menerima partisipan yang mendaftar di klinik Eminence dan menanyakan gejala-gejala yang berhubungan dengan kunjungan partisipan. Jika Partisipan mengeluh nyeri pada jaringan otot, tulang dan sendi, pasien akan diminta untuk mengisi formulir pendaftaran.
b. Peneliti akan menanyakan beberapa pertanyaan (anamnesis) tentang gejala dan menjelaskan tentang studi klinis yang dilakukan di klinik. Peneliti akan menanyakan kesediaan Partisipan untuk mengikuti penelitian dan menjelaskan mengenai lembar persetujuan mengikuti studi. Jika Partisipan setuju, maka akan dilakukan penandatanganan lembar persetujuan.
c. Partisipan diminta untuk mengisi Penilaian Nyeri Individu.
   - Formulir 2 : Pemeriksaan Inventerisasi Rasa Nyeri Singkat
d. Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan tanya jawab, pemeriksaan fisik untuk mengkonfirmasi nyeri, rentang gerak dan tes otot serta konfirmasi terkait kriteria inklusi dan eksklusi. Jika diperlukan akan dilakukan pemeriksaan radiologi.
e. Dalam pemeriksaan tersebut, Peneliti harus mengisi beberapa Formulir:
   - Formulir 3 : Pemeriksaan Awal Rasa Nyeri
   - Formulir 4 : Pemeriksaan Indikator Rasa Nyeri Non Verbal
   - Formulir 5 : Pemeriksaan Rentang Gerak
   - Formulir 6 : Pemeriksaan Kekuatan Otot
f. Peneliti akan memberikan diagnosis dan terapi yang sesuai dengan diagnosis.
g. Pengacakan partisipan dilakukan dengan menggunakan sistem yang dibantu oleh Koordinator Studi. Pemberian obat terapi sesuai daftar pengacakan dilaksanakan oleh fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan terapi dan informasi terkait cara mengaplikasikan obat topikal kepada peserta serta memberikan dosis pertama produk penelitian di ruang terapi.
   - Form 7: Pemberian aplikasi obat topikal by Fisioterapis

- Form 8: Sensasi Termal by Partisipan

h. Setiap partisipan akan mendapatkan program fisioterapi sesuai protokol standar dan diagnosis.
i. Setiap partisipan akan menerima sebuah pouch berisi: 2 tube produk penelitian, 3 kartu dosis, 4 strip obat rescue (pertolongan), buku harian peserta, kartu nama Koordinator Studi, kartu nama Peneliti.

- **Alur penelitian pada Hari ke-1 - Hari ke-3 (± 1 hari)**

a. Partisipan akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator Studi akan membantu dengan mengingatkan secara harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Partisipan akan diminta untuk kembali ke lokasi penelitian pada hari ke-3 ± 1 hari dengan membawa sisa tube obat dan obat penyelamat, kartu dosis, buku harian dan dimasukkan ke dalam pouch.
b. Partisipan melakukan registrasi ulang kepada petugas pendaftaran dan menyerahkan kembali pouch yang akan diberikan kepada Fisioterapis.
c. Pemeriksaan yang akan dilakukan tetap sama dengan hari ke-0 dari poin 2 sampai 5.
d. Fisioterapis akan memberikan terapi dan informasi terkait cara pengolesan obat topikal pada partisipan dan pemberian dosis di ruang terapi.
e. Pemberian obat terapi sesuai dengan daftar pengacakan oleh fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pengolesan obat topikal pada partisipan dan pemberian dosis produk investigasi di ruang terapi.
   - Formulir 7: Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
   - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Partisipan
f. Setiap partisipan akan diberikan kantong yang berisi 2 obat produk investigasi, 3 kartu dosis, 4 strip obat penyelamat, buku harian peserta, kartu nama koordinator studi dan kartu nama Peneliti.
g. Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator Studi akan membantu dengan mengingatkan secara harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi penelitian pada hari ke 6 ± 1 dengan membawa sisa obat topikal dan obat penyelamat, kartu dosis, buku harian dan dimasukkan ke dalam kantong.

- **Alur penelitian pada Hari ke-5 - Hari ke-6 (± 1 hari)**

a. Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator Studi akan membantu dengan mengingatkan secara harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi penelitian pada hari ke-6 ± 1 hari dengan membawa sisa obat dan obat penyelamat, kartu dosis, buku harian dan dimasukkan ke dalam pouch.
b. Peserta melakukan registrasi ulang ke petugas pendaftaran dan menyerahkan kembali pouch yang akan diberikan kepada Fisioterapis.
c. Pemeriksaan masih sama dengan hari ke-0 dari poin 2 sampai 5.
d. Peneliti akan memberikan informasi bahwa ini adalah hari terakhir penelitian dan pemberian obat terapi dosis terakhir akan diberikan oleh Fisioterapis.
e. Pemberian obat terapi sesuai dengan daftar pengacakan oleh fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pengaplikasian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis terakhir produk investigasi di ruang terapi.
   - Formulir 7: Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
   - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Partisipan
f. Akhir Studi.

- **Pengaplikasian obat topikal di rumah dan Buku harian (Diari)**

a. Anda akan diminta untuk melakukan aplikasi obat topikal di rumah selamat 3 kali sehari menggunakan kartu dosis yang disediakan.
   - Sekali di pagi hari (06.00 – 11.00),
   - Sekali di siang hari (11.01 – 17.00),
   - Sekali di malam hari (17.01 – 23.00).

b. Waktu anda mengaplikasikan obat topikal tersebut akan dicatat di Buku harian (Diari) Partisipan.

c. Apabila Anda mengkonsumsi obat oral ataupun topikal lainnya maka perlu di catat di Buku harian.

d. Apabila Anda memiliki gejala yang merupakan Kejadian Tidak Diinginkan, maka Anda dapat melaporkan ke Dokter Peneliti dan mencatat di Buku harian.

5. **Obat Penyelamat**

Obat ini dapat diberikan kepada pasien yang telah memberikan persetujuan pada lembar persetujuan. Obat penyelamant ini hanya diberikan jika partisiapn tidak dapat menahan nyeri dan untuk membantu mengurangi nyeri sesuai anjuran peneliti. Obat penyelamat merupakan obat yang secara khusus disediakan untuk studi ini. Penggunaan obat penyelamat akan dicatat. Dosis obat akan ditentukan oleh Peneliti.

6. Risiko, efek samping dan tatalaksananya

- Efek samping/kejadian yang tidak diinginkan yang mungkin diakibatkan oleh pengolesan obat topikal adalah kemerahan, gatal, iritasi kulit dan alergi (jarang terjadi)
- Parasetamol (obat penyelamat) dapat menimbulkan efek samping atau kejadian yang tidak diinginkan dengan intensitas ringan hingga sedang. Efek samping yang mungkin timbul adalah reaksi hipersensitif yaitu biduran, gatal, asma, batuk, bibir bengkak dan dapat juga disertai dengan diare. Jika digunakan dalam jangka lama dan dengan dosis besar, akan menimbulkan kerusakan hati.
- Jika Anda mengalami efek samping/kejadian yang tidak diinginkan, mohon segera melaporkan kepada peneliti.

7. Manfaat

Dengan berpartisipasi dalam penelitian ini, Anda berkontribusi memberikan informasi baru terkait pengembangan pengobatan nyeri jaringan otot, tulang dan sendi serta memberikan data penilaian yang lebih lengkap dan bermanfaat di masa depan bagi masyarakat luas.

8. **Kompensasi**

- Tunjangan perjalanan diberikan kepada Anda setiap partisipan yang melakukan kunjungan ke klinik senter penelitian sebesar Rp. 200.000,- per kunjungan, dan total tiga kali kunjungan adalah sebesar Rp 600,000,- yang bisa dibayarkan secara tunai maupun transfer bank.
- Sebagai partisipan dari penelitian ini, maka setiap kunjungan Anda akan mendapatkan konsultasi dengan Dokter peneliti, pemeriksaan penunjang radiologi bila menurut Dokter Peneliti diperlukan, program terapi dan obat terapi sesuai dengan kode pengacakan.
- Selama pelaksanaan penelitan, jika ada cedera atau efek samping/kejadian yang tidak diinginkan setelah Anda menandatangani lembar persetujuan penelitian, yang dikonfirmasi dan telah sesuai dengan hasil penilaian tim dokter Peneliti, maka biaya yang ditimbulkan akan dikompensasi oleh Sponsor.

9. **Pembiayaan**

Pembiayaan penelitian ini ditanggung oleh PT. Taisho Pharmaceutical Indonesia. Selama berpartisipasi dalam penelitian ini, Anda tidak akan dibebankan biaya apapun.

10. Kerahasiaan

Untuk melindungi privasi dan informasi pribadi partisipan, partisipan diidentifikasi dengan identitas partisipan. Dalam persiapan dan penanganan formulir laporan kasus serta pemantauan, audit, dan tugas-tugas lain yang dilakukan oleh sponsor, serta ketika hasil penelitian dipublikasikan, perhatian diberikan pada perlindungan privasi dan informasi pribadi partisipan.

Nomor Identifikasi Partisipan yang unik akan diberikan kepada Anda sebagai peserta penelitian oleh dokter peneliti untuk melindungi identitas Anda dan menjaga kerahasiaan data Anda. Anda akan diidentifikasi dengan nomor ini dalam semua dokumen penelitian dan bukan dengan nama atau inisial Anda.

Dengan menandatangani formulir persetujuan ini, Anda setuju untuk tidak membatasi penggunaan data atau hasil yang timbul dari penelitian ini, asalkan hanya untuk tujuan ilmiah.

Anda memiliki hak atas kerahasiaan mengenai privasi informasi medis Anda (data pribadi, hasil pemeriksaan fisik, penelitian, dan riwayat kesehatan Anda). Semua informasi pribadi yang tersedia akan ditangani dengan sangat rahasia.

Dengan menandatangani dokumen ini, Anda mengizinkan dokter peneliti dan tim peneliti, Sponsor atau perwakilannya (melalui Organisasi Riset Kontrak (ORK), Komite Etik,dan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI) untuk melihat data Anda, jika diperlukan. Hasil penelitian ini dapat disertakan dalam rekam medis Anda. Informasi dari penelitian ini, jika dipublikasikan di jurnal ilmiah atau dipresentasikan pada pertemuan ilmiah, tidak akan mengungkapkan identitas Anda Bahkan jika Anda berhenti sebelum penelitian ini berakhir, informasi yang diperoleh selama partisipasi Anda akan digunakan sebagai hasil penelitian ini dengan melindungi privasi dan informasi pribadi Anda/anak Anda. Semua data yang diambil hanya data berkaitan dengan tujuan penelitian. Semua data tersebut akan tersimpan pada area khusus yang telah disediakan dan lemari terkunci yang hanya dapat di akses oleh tim dokter Peneliti yang telah ditunjuk.

Anda atau orang yang merawat Anda bertanggung jawab untuk segera memberitahu dokter peneliti dan/atau tim peneliti jika terjadi cedera selama berpartisipasi dalam penelitian ini.

11. Hak untuk Menolak dan Mengundurkan Diri

Kebebasan Tanpa Konsekuensi

- Partisipan berhak menolak berpartisipasi sejak awal atau mengundurkan diri kapan saja tanpa memberikan alasan.
- Penolakan/mengundurkan diri tidak memengaruhi hubungan dengan klinik atau hak peserta untuk mendapatkan layanan medis biasa.

Prosedur Mengundurkan Diri

- Partisipan cukup memberitahu peneliti utama (PI) atau sub-investigator (Sub-I) secara lisan/tertulis.
- Jika peserta berhenti, semua data yang sudah dikumpulkan tetap digunakan untuk analisis studi, kecuali peserta meminta penghapusan data.

Alasan Peneliti Dapat Menghentikan Partisipasi Partisipan

- Jika partisipan melanggar protokol (misalnya: menggunakan obat terlarang, tidak patuh).
- Efek samping serius yang membahayakan keselamatan.
- Ditemukan kriteria eksklusi yang tidak terdeteksi saat screening (misalnya: alergi OAINS).

12. Akses Setelah penelitian (*Post-trial access)*

Pada akhir penelitian ini, kami akan tetap memberikan Anda pengobatan/perawatan terbaik lanjutan terhadap kondisi kesehatan Anda sesuai dengan standar perawatan pada klinik ini. Pengobatan/perawatan lanjutan yang diberikan akan mengikuti penilaian dokter penelitian terhadap monitoring efek samping yang terjadi selama periode penelitian, dan sesuai dengan penilaian kausalitas antara obat penelitian dan efek samping yang terjadi berdasarkan algoritma Naranjo (kuesioner untuk menentukan kemungkinan apakah terdapat reaksi efek samping yang ditimbulkan yang sebenarnya disebabkan oleh obat dan bukan akibat faktor lain). Selain itu, Anda Anda mempunyai akses untuk memperoleh informasi terhadap perkembangan penelitian jika dibutuhkan dengan menghubungi tim dokter peneliti.

13. Informasi Tambahan

Anda diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping/kejadian yang tidak diinginkan atau Anda membutuhkan penjelasan lebih lanjut, Anda dapat menghubungi:

Peneliti Utama:
dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D

No. Telp: 08118682265

Peneliti Pendamping:

1. dr. Astuti Pitarini, Sp.OT (K)
2. dr. A. Andi Kurniawan, Sp.KO Subsp. ALK (K)
3. dr. Wawan Budisusilo, Sp.KO
4. dr. Marion Cinta Kuntjoro, Sp.KFR

Koordinator Studi:
dr. Ayu Oktaviana

No Telp: 081298884286
Email : ayuoktavr8@gmail.com

Komite Etik:

Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Jl. Kyai Tapa, Grogol, Jakarta 11440.
Telp : (021) 5672731

LEMBAR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN KEPADA PARTISIPAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :_____

Alamat :_____

Pekerjaan :_____

No.KTP/lainnya :_____

Dengan sesungguhnya menyatakan bahwa:

1. Saya menyatakan bahwa saya telah diberi tahu secara lisan mengenai penelitian di atas dan membaca Lembar Penjelasan ini sehubungan dengan penelitian di atas. Saya diberi kesempatan untuk mempertimbangkan informasi tersebut, mengajukan pertanyaan, dan mendapatkan jawaban atas pertanyaan tersebut secara memuaskan. Saya diberi cukup waktu untuk memutuskan apakah saya berpartisipasi atau tidak.

2. Saya memahami bahwa partisipasi saya bersifat sukarela. Saya menyadari bahwa saya dapat memutuskan kapan saja untuk tidak berpartisipasi sama sekali, dan saya bebas untuk mengundurkan diri kapan saja, tanpa perlu mengemukakan alasan, dan tanpa berdampak apa pun terhadap hak-hak perawatan medis atau hak-hak hukum saya.

3. Saya memahami bahwa beberapa individu yang bertanggung jawab memiliki akses terhadap data pribadi saya di tempat penelitian untuk memverifikasi penelitian. Saya mengizinkan individu ini untuk mengakses rekam medis dan berkas penelitian saya.

4. Saya memahami bahwa partisipasi saya dalam penelitian ini mengharuskan pemrosesan (termasuk pengumpulan, penggunaan, pemindahan, penyimpanan, analisis, dan pelaporan) data pribadi saya yang disamarkan. Saya memahami dan menyetujui pemrosesan terhadap data pribadi saya tersebut untuk menjawab pertanyaan riset dalam penelitian ini.

5. Saya menyetujui bahwa Dokter Spesialis dan/atau dokter yang merawat saya akan dihubungi untuk mendapatkan informasi medis yang relevan terkait dengan penelitian ini (jika dibutuhkan) dan akan diberi tahu perihal temuan yang tidak disengaja yang (mungkin) penting bagi kesehatan saya.

6. Saya menyetujui partisipasi saya dalam penelitian di atas. Dengan menandatangani formulir persetujuan ini, saya tidak mengesampingkan hak-hak hukum apa pun yang saya miliki. Saya memahami bahwa saya akan menerima salinan dokumen ini yang telah ditandatangani dan dibubuhi tanggal.

7. Saya menyetujui penggunaan data pribadi yang disamarkan untuk penelitian di waktu mendatang setelah mendapat ijin kaji etik di luar tujuan penelitian ini

dengan maksud untuk mendapatkan lebih banyak wawasan seputar nutrisi dan perannya dalam kesehatan. Kapan saja, saya dapat memutuskan untuk mencabut persetujuan saya untuk keperluan ini di kemudian hari.

(Mohon dilingkari)

Ya, Saya Setuju / **Tidak, Saya Tidak Setuju**

dalam uji klinis dan bersedia berperan serta dengan memenuhi semua ketentuan yang berlaku dan telah saya sepakati dalam penelitian tersebut diatas.

Diisi oleh Partisipan :
_____ Nama Partisipan _____ Tanda tangan ____/ _____/ _____ Tanggal (HH/BB/TTTT)

Diisi oleh Peneliti:
Saya telah memberikan penjelasan lisan tentang penelitian, prosedur, manfaat dan risikonya dan saya percaya bahwa partisipan atau perwakilan yang dapat diterima secara hukum telah memahami penjelasan tersebut.

_____	_____
(Nama Dokter Peneliti/tim peneliti lain)	Tanda Tangan
____/ _____/ _____	
Tanggal (HH/BBB/TTTT)	