



PROTOKOL REGISTRU

NEINTERVENČNÍ, MULTICENTRICKÉ SLEDOVÁNÍ POUŽÍVÁNÍ PRALUENTU (ALIROCUMABU) V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI VE SLOVENSKÉ REPUBLICE A ČESKÉ REPUBLICE - PRODUKTOVÝ REGISTR

ČÍSLO PROJEKTU: ALIROL07987

NÁZEV PROJEKTU: SATELIT

DATUM/VERZE: 13.02.2017 / Verze 2.0 Final

Tento neintervenční projekt je prováděn společností sanofi-aventis.

Verze: 2.0_Final

Datum: 13FEB2017

Počet stran:

44

Veškeré informace uvedené v tomto dokumentu jsou považovány za důvěrné a zůstávají výhradním vlastnictvím společnosti sanofi-aventis (nebo jakékoli její sesterské společnosti). Použití těchto důvěrných informací musí být omezeno na příjemce pro sjednaný účel a tyto informace nesmí být předány, zveřejněny nebo jinak sděleny jakékoli neautorizované osobě, ať už z jakéhokoli důvodu a v jakékoli formě, bez předchozího písemného souhlasu společnosti sanofi-aventis (nebo dotčené sesterské společnosti); „sesterská společnost“ znamená jakoukoli korporaci, sdružení/partnerství nebo jiný subjekt, který k datu sdělení informace nebo kdykoli po něm (i) kontroluje nebo bude kontrolovat přímo či nepřímo společnost sanofi-aventis, (ii) je nebo bude přímo či nepřímo kontrolována společností sanofi-aventis, přičemž „kontrola“ znamená přímé či nepřímé vlastnictví nebo více než 50% základního jmění nebo hlasovacích práv v takové korporaci, sdružení/partnerství nebo jiném subjektu.

According to template: QSD-003149 VERSION N°3.0 (04-FEB-2016))

Vlastnictví Sanofi group - přísně důvěrné

Stránka 1 z 44

JMÉNA, NÁZVY A ADRESY

PROJECT MANAGEMENT	
Medical Advisor	Jméno: MUDr. Jana Sokolová, PhD. Adresa: Einsteinova 24 851 01 Bratislava 5 Tel.č.: +421 233 100 802, +421 915 918 265 Fax.č.: +421 233 100 199 E-mail: jana.sokolova@sanofi.com
Medical Advisor CSU protocol writing	Jméno: MUDr. Ivana Goldschmídová Adresa: Evropská 846/ 176a 160 00 Praha 6 Tel.č.: +420 233 086 247, ++420 601 082 205 Fax.č.: +420 233 086 224 E-mail: ivana.goldschmidova@sanofi.com
Project Manager	Jméno: Mgr. Michal Doležal Adresa: Evropská 846/ 176a 160 00 Praha 6 Tel.č.: +420233086175, +420 605 221 336 Fax.č.: +420702175967 E-mail: michal.dolezal@sanofi.com
Safety ČR (Hlášení závažných nežádoucích příhod)	Jméno: MUDr. Ing. Radek Běla Adresa: Evropská 846/ 176a 160 00 Praha 6 Tel.č.: +420 233 086 185 Fax.č.: E-mail: radek.bela@sanofi.com
Safety SK (Hlášení závažných nežádoucích příhod)	Jméno: PharmDr. Jana Funtal'ová Adresa: Einsteinova 24 851 01 Bratislava 5 Tel.č.: +421 233 100 454 Fax.č.: E-mail: jana.funtalova@sanofi.com

<i>Kontrola kvality ČR</i>	Jméno: PharmDr. Stanislav Doležel Adresa: Evropská 846/ 176a 160 00 Praha 6 Tel.č.: +420 233 086 357 Fax.č.: E-mail: stanislav.dolezel@sanofi.com
<i>Kontrola kvality SR</i>	Jméno: PharmDr. Katarína Podhorová Adresa: Einsteinova 24 851 01 Bratislava 5 Tel.č.: +421 233 100 461 Fax.č.: E-mail: katarina.podhorova@sanofi.com
<i>Sponsor</i>	Společnost: sanofi-aventis s.r.o. Adresa: Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Tel: +420 233 086 111 Fax: +420 233 086 222
<i>Cooperating company (Data Management, Statistics, Administration, Medical writing)</i> <i>SMLUVNÍ SPOLEČNOST (CRO)</i> <i>(DATA MANAGEMENT, STATISTIKA, ADMINISTRATIVA)</i>	Společnost: Neox s.r.o. Adresa: V Jámě 1 110 00 Praha Tel: +420 241 400 761 Fax: +420 241 400 856 www.neox.cz

<i>CLINICAL STUDY UNIT HEAD</i>	Jméno: Adresa: Tel: Fax: E-mail:	MUDr. Martin Rek Evropská 846/ 176a 160 00 Praha 6 +420 233 086 231 +420 233 086 243 martin.rek@sanofi.com
<i>MEDICAL DIRECTOR</i>	Jméno: Adresa:	MUDr. Tamara Milly, MBA Einsteinova 24 851 01 Bratislava 5
<i>Mezinárodní koordinátor</i>	Jméno: Adresa: Tel: E-mail:	Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Nemocnica Staré mesto -UNB Mickiewiczova 13 813 01 Bratislava 1 - Staré Mesto +421 2 57290539 andrej.dukat@sm.unb.sk
<i>Odborný garant a Národní koordinátor pre SR</i>	Jméno: Adresa: Tel: E-mail:	MUDr. Fábryová Ľubomíra, PhD Cukrová 3 811 08 Bratislava 1 - Staré Mesto +421 903 838 291 lfabryova@metabolklinik.sk
<i>Scientific Advisor</i>	Jméno: Adresa: Tel: E-mail:	
<i>Národní koordinátor pro ČR</i>	Jméno: Adresa: Tel: E-mail:	Prof. MUDr. Jindřich Špinar Interní kardiologická klinika, FN Brno Bohunice Jihlavská 20 625 00 Brno +420724723872 spinar.jindrich@fnbrno.cz

1 SYNOPSE

Číslo projektu: ALIROL07987	
NÁZEV	NEINTERVENČNÍ, MULTICENTRICKÉ SLEDOVÁNÍ POUŽÍVÁNÍ PRALUENTU (ALIROCUMABU) V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI VE SLOVENSKÉ REPUBLICE A ČESKÉ REPUBLICE - PRODUKTOVÝ REGISTR
LOKALIZACE PROJEKTU	Slovenská republika, Česká republika
CÍLE	<p>Primární cíl</p> <ul style="list-style-type: none"> Sledovat a vyhodnotit terapeutický účinek alirocumabu při poskytování zdravotní péče ve Slovenské republice a České republice u pacientů, jejichž léčba trvala 24 týdnů <p>Sekundární cíle</p> <ul style="list-style-type: none"> Sledovat a vyhodnotit terapeutický účinek alirocumabu při poskytování zdravotní péče u pacientů, jejichž léčba trvala 12 týdnů Profil pacientů léčených alirocumabem dávkou 75mg Q2W a 150 mg Q2W v týdnu 12 a 24 při poskytování zdravotní péče Nežádoucí příhody a závady přípravku při poskytování zdravotní péče
USPOŘÁDÁNÍ A TRVÁNÍ PROJEKTU	<p>Jedná se o neinterveniční, prospektivní produktový registr, který sleduje a hodnotí terapeutický efekt Praluentu® (alirocumabu) při poskytování zdravotní péče.</p> <p>Uvedené primární a sekundární cíle budou vyhodnoceny pouze na základě dostupných dat v rámci poskytování zdravotní péče. Návštěvy pacientů a vyšetření nejsou protokolem předepsány, jsou očekávány v rámci sledování a vyhodnocení terapeutického používání registrovaného léku Praluent při poskytování zdravotní péče. Chybějící data nebudou vyžadována a nepředstavují porušení protokolu.</p> <p>V období 24 týdnů (6 měsíců) mohou lékaři zařadit vhodné pacienty, u kterých bylo nezávisle na tomto projektu rozhodnuto o léčbě alirocumabem, a kterým bude poté podáván alirocumab v souladu s SPC a platnými pokyny pro předepisování. Data budou získávána během 3 obvyklých návštěv pacientů v centru, pokud tyto návštěvy během 24 týdenního sledování nastanou v souladu s poskytováním zdravotní péče.</p>
STUDIJNÍ POPULACE	<p>Zařazovací kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienti, u kterých bylo před zařazením rozhodnuto o léčbě Praluentem nezávisle na účasti ve studii Pacienti s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou

	<p>dyslipidemií plně odpovídající SPC (Souhrnu údajů o přípravku) pro Praluent a místním podmínkám úhrady (SR a ČR)</p> <ul style="list-style-type: none">• věk \geq 18 let• podepsaný informovaný souhlas <p>Vylučovací kritéria</p> <ul style="list-style-type: none">• Známa přecitlivělost na aktivní látku <p>Celkový očekávaný počet zařazených pacientů Celkový počet pacientů n=450</p> <ul style="list-style-type: none">• 150 pacientů ve Slovenské republice• 300 pacientů v České republice <p>Očekávaný počet zemí: 2 (Slovenská republika a Česká republika)</p> <p>Očekávaný počet center: Celkový počet center 45</p> <ul style="list-style-type: none">• 30 center ve Slovenské republice• 15 center v České republice
<p>MODALITY NÁBORU</p>	<p>Výběr lékaře: Odborníci, kteří jsou obeznámeni s léčbou dyslipidemií v souladu s preskripčním omezením v obou zemích.</p> <p>Výběr pacientů: Zúčastnění lékaři navrhnou účast každému z po sobě jdoucích pacientů, kteří budou splňovat zařazovací kritéria pro účast v registru (cílový počet pacientů 4-5 (Slovenská republika), 20 (Česká republika) na každé centrum).</p> <p>Stratifikace pacientů: podle země, 2/3 pacientů budou z ČR a 1/3 ze Slovenska. Předpokládá se, že 80 % pacientů bude léčeno dávkou 75 mg alirocumabu a 20 % pacientů dávkou 150 mg alirocumabu.</p> <p>Plánovaná délka zařazovacího období bude v každé ze zúčastněných zemí přibližně 6 měsíců.</p>
<p>HLAVNÍ ZAZNAMENÁVANÉ ÚDAJE</p>	<p><u>Vstupní návštěva (V1) – W0</u></p> <p>Základní demografické údaje (věk, pohlaví)</p> <p>Fyzikální vyšetření (TK, TF, hmotnost, výška, BMI)</p> <p>Potvrzení diagnózy</p> <p>Kardiovaskulární anamnéza a kouření</p> <p>Komorbidity – Diabetes mellitus, hypertenze, chronické onemocnění ledvin</p> <p>Informace o těhotenství a kojení</p> <p>Současná hypolipidemická léčba – statiny, ezetimib, jiné</p>

<p>Konkomitantní léčba</p> <p>Laboratorní parametry: LDL-c,</p> <p>Ostatní laboratorní parametry: glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK, TC, HDL-C, non HDL-C, TAG, ApoB, Lp(a) – pouze v rámci poskytování zdravotní péče</p> <p>Pozn. Data budou zaznamenána, pokud byla získána v rámci poskytování zdravotní péče. Nejedná se o protokol daný předpisem postupů.</p> <p>Dávkovací režim Praluentu zvolený lékařem a plně odpovídající Souhrnu údajů o přípravku</p> <p><u>Návštěva V2 – Week 12 (± 4 týdny), bude-li uskutečněna v rámci běžné praxe při poskytování zdravotní péče</u></p> <p>Dávkovací režim Praluentu zvolený lékařem a plně odpovídající Souhrnu údajů o přípravku</p> <p>Laboratorní parametry: LDL-C</p> <p>Ostatní laboratorní parametry: TC, TAG, HDL-C, non-HDL-C, ApoB, Lp(a) – pouze v rámci poskytování zdravotní péče</p> <p>Změna v současné hypolipidemické léčbě</p> <p>Aktualizace ohledně těhotenství a kojení (je-li relevantní)</p> <p>Nežádoucí příhody, závady přípravku</p> <p>Pozn. Návštěva a související vyšetření budou zaznamenány, pokud se uskutečnily v rámci poskytování zdravotní péče. Nejedná se o protokol daný předpisem postupů.</p> <p><u>Návštěva V3 – Week 24 (± 4 týdny), bude-li uskutečněna v rámci běžné praxe při poskytování zdravotní péče</u></p> <p>Dávkovací režim Praluentu zvolený lékařem a plně odpovídající Souhrnu údajů o přípravku</p> <p>Fyzikální vyšetření (TK, TF, hmotnost, výška, BMI)</p> <p>Laboratorní parametry: LDL-C,</p> <p>Ostatní laboratorní parametry: glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK, TC, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a) – pouze v rámci poskytování zdravotní péče</p> <p>Změna v současné hypolipidemické léčbě</p> <p>Aktualizace ohledně těhotenství a kojení (je-li relevantní)</p> <p>Nežádoucí příhody, závady přípravku</p> <p>Pozn. Návštěva a související vyšetření budou zaznamenány, pokud se uskutečnily v rámci poskytování zdravotní péče.</p>
--

	<p>Nejedná se o protokol daný předpis postupů.</p> <p><u>Laboratorní parametry získané v průběhu sledování mimo uvedené návštěvy,</u> byly-li získány v rámci poskytování zdravotní péče:</p> <p>glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK, TC, LDL-C, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a)</p>
<p>HLAVNÍ HODNOTÍCÍ PARAMETRY</p>	<p><u>Primární:</u></p> <p>Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku aliocumabu na hladiny LDL-C při poskytování zdravotní péče v SR a ČR u pacientů, kteří byli léčeni aliocumabem 24 týdnů.</p> <ul style="list-style-type: none">• Změna hodnot a procentuální změny LDL-C po 24 týdnech léčby vs. hodnoty před zahájením léčby. <p><u>Sekundární: Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku aliocumabu na hladiny LDL-C při poskytování zdravotní péče v SR a ČR u pacientů, kteří byli léčeni aliocumabem 12 týdnů.</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Změna LDL-C po 12 týdnech léčby vs. hodnoty před zahájením léčby (v celém souboru pacientů a zvláště ve skupině s předchozí léčbou PCSK9 inhibitory a ve skupině bez předchozí léčby PCSK9 inhibitory). <p>Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku aliocumabu na jiné lipidové parametry (TC, TAG, HDL, non-HDL-C, ApoB, Lp(a)) po 12 a 24 týdnech léčby při poskytování zdravotní péče</p> <ul style="list-style-type: none">• Hodnoty celkového cholesterolu a jejich změny (změna W0 a W12, W12 a W24, W0 a W24)• Hodnoty TAG a jejich změny• Hodnoty HDL a jejich změny• Hodnoty non-HDL-C a jejich změny• Hodnoty ApoB a jejich změny• Hodnoty Lp(a) a jejich změny <p>Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku aliocumabu na lipidové parametry, byly-li získány mimo intervaly návštěv V2 a V3:</p> <ul style="list-style-type: none">- V intervalu 3-5 týdnů po V1- V intervalu 6-8 týdnů po V1- V intervalu 16-20 týdnů po V1

	<p>(LDL-C, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a))</p> <p>Vyhodnotit dosažení léčebných cílů pro LDL cholesterol podle ESC doporučení (2016²) u pacientů léčených alirocumabem při poskytování zdravotní péče v ČR a SR (v celém souboru pacientů a zvláště ve skupině s předchozí léčbou PCSK9 inhibitory a ve skupině bez předchozí léčby PCSK9 inhibitory).</p> <ul style="list-style-type: none">• Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu• Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu• Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny• Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 150 mg jednou za 2 týdny• Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny• Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 150 mg jednou za 2 týdny <p>Profil pacientů léčených alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny a 150 mg jednou za 2 týdny</p> <ul style="list-style-type: none">• Podíl pacientů, kteří byli léčeni alirocumabem 75 mg jednou za dva týdny a 150 mg jednou za dva týdny• Podíl pacientů, u kterých se lékař rozhodl zvýšit dávku alirocumabu ze 75 mg na 150 mg jednou za dva týdny• Podíl pacientů, u kterých se lékař rozhodl snížit dávku alirocumabu, a zdokumentoval důvody, které stály za tímto rozhodnutím• Výchozí charakteristiky pacientů léčených alirocumabem 75 mg jednou za dva týdny a 150 mg jednou za dva týdny <p>Výskyt nežádoucích příhod, závad přípravku:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacienti s jakýmkoli AE – hodnota a %
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Pacienti s SAE -hodnota a %• Pacienti s jakýmkoli AE, které vedlo k trvalému vysazení tohoto léku - hodnota a %• Pacienti s jakýmkoli AE, které vedlo k úmrtí pacienta - hodnota a %• Výskyt příznaků a symptomů onemocnění horních cest dýchacích u pacientů léčených alirocumabem – hodnota a %• Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu u pacientů léčených alirocumabem – hodnota a %• Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu u pacientů léčených alirocumabem, které vedly k trvalému vysazení tohoto léku – hodnota a %• Výskyt závad přípravku
--	--

STATISTICKÁ METODOLOGIE

Data budou analyzována převážně pomocí deskriptivních statistických metod s ohledem na charakter dat (data spojitá, kategoriální, binární), pokud to bude vhodné, budou popisné statistiky doplněny o příslušné intervaly spolehlivosti. Testy hypotéz budou provedeny pouze za explorativním účelem a nebudou mít charakter konfirmační. Hladina významnosti byla stanovena na 5%. Podrobný plán statistických analýz (SAP) bude zpracován před zahájením analýzy a uzavřením studijní databáze.

Do analýzy budou zařazeni všichni pacienti splňující vstupní kritéria pro zařazení do studie s dostupnými údaji po 6 měsících léčby alirocumabem.

Velikost vzorku

Výsledky této studie budou použity jako podkladový materiál pro regulační úřady a pro úhradové řízení. V rámci dohody o podmíněné úhradě musí být poskytnuty výsledky léčby slovenských / českých pacientů, které prokazují velmi vysoký a udržitelný léčebný účinek srovnatelný s publikovanými výsledky z registračních studií.

Studie Odyssey Long Term⁵ poskytla 765 pacientoroků expozice alirocumabem 150 mg. Tato studie poskytne maximálně 225 pacientoroků (450 pacientů x 0,5 roku) expozice alirocumabem.

Očekává se zařazení 150 pacientů na Slovensku a 300 pacientů v České republice; 80 % pacientů s dávkou alirocumabu 75 mg a 20 % pacientů s dávkou alirocumabu 150 mg.

Výsledky ze studie Odyssey Long Term ukazují pokles LDL cholesterolu o 11,91 mmol/l (SE=0,9), tj. o 61% (SE=0,7) v týdnu 24.

Průměrná změna LDL u pacientů s dávkou 150 mg alirocumabu se v týdnu 24 očekává 11,91 mmol/l (SE=1,7).

Výsledky studie COMBO II (n=467)⁶ jsou aplikovány na pacienty s dávkou 75 mg alirocumabu. LDL-C klesl o 11,5 mmol/l, tj. o 50,6 % (SE =1,4) v týdnu 24.

U pacientů s dávkou 75 mg alirocumabu se v týdnu 24 očekává změna LDL-C -50,6 % (SE=1,4).

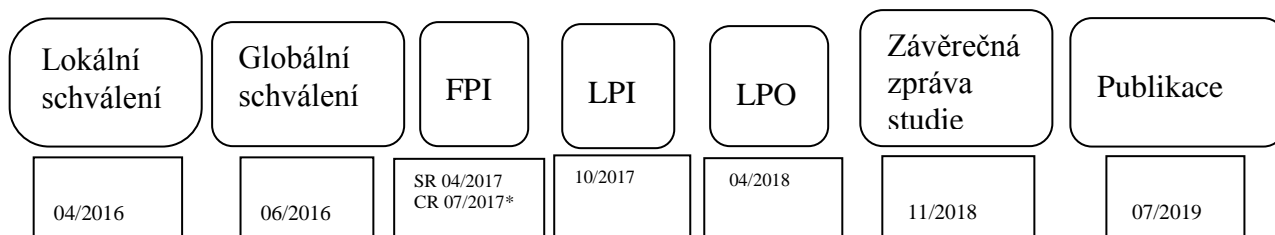
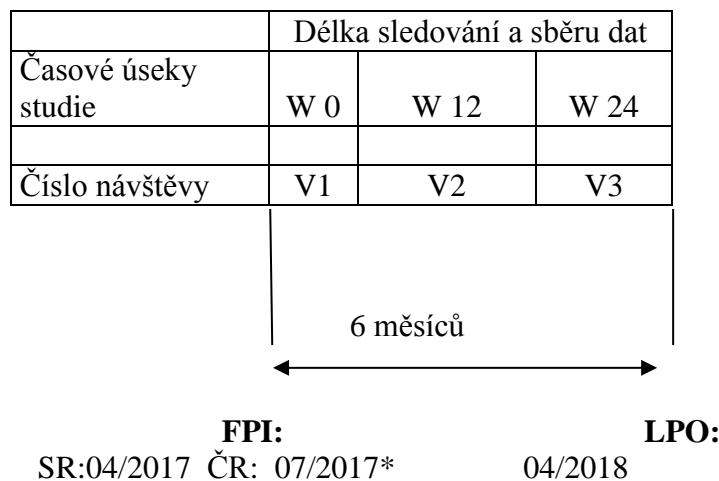
Za reálných podmínek se změny LDL mohou mírně lišit. Počet pacientů je dostatečný k prokázání účinnosti

	<p>alirocumabu v běžné praxi pro obě registrované dávky.</p> <p>Všechna data budou prezentována pomocí deskriptivní statistiky pro diskrétní a spojitě proměnné včetně intervalu spolehlivosti.</p> <p>Míra nežádoucích účinků bude porovnána s výsledky studie Odyssey pro alirocumab pomocí Fisherova exaktního testu.</p> <p>Primární analýza</p> <p>Primárně bude sledováno a vyhodnoceno terapeutické používání přípravku Praluent při poskytování zdravotní péče. V rámci hodnocení terapeutického účinku bude hodnocena změna hladiny LDL-c po 6 měsících léčby alirocumabem oproti výchozímu stavu (tj. oproti LDL-c zaznamenaném v době co nejbližší před zahájením léčby alirocumabem). Změna LDL-c po 6 měsících léčby alirocumabem bude analyzována deskriptivně včetně oboustranného 95 % intervalu spolehlivosti. Významnost změny bude testována Wilcoxon testem nebo t-testem pokud budou splněny předpoklady normality dat.</p> <p>Sekundární analýza</p> <p>V rámci sledování a vyhodnocení terapeutického účinku přípravku Praluent při poskytování zdravotní péče bude sekundární analýza zahrnovat hodnocení účinnosti léčby a bezpečnosti léčby dle sekundárních cílů studie.</p> <p>V rámci sekundárních cílů bude u spojitých proměnných vypočítána popisná statistika (n, průměrná hodnota, směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum) a u diskrétních proměnných budou vypočítány absolutní a relativní četnosti a vytvořeny frekvenční tabulky. V případě porovnání dvou diskrétních proměnných bude vytvořena kontingenční tabulka. U parametrů účinnosti bude proveden test statistické významnosti.</p>
ČASOVÝ HARMONOGRAM	<p>Předpokládané termíny: Zařazení prvního pacienta do projektu: 04/2017/ SR 07/2017/ČR po dostupnosti PRALUENTu na trhu Zařazení posledního pacienta do projektu: 10/2017 Ukončení projektu posledním pacientem: 04/2018 SR 04/2018/ČR</p> <p>Zařazovací období: 6 měsíců Uzavření databáze: 06/2018</p>

2 SCHÉMA PROJEKTU

2.1 GRAFICKÉ ZNÁZORNĚNÍ PROJEKTU

Uspořádání studie



* Časový harmonogram studie v České republice se bude odvíjet od dostupnosti přípravku PRALUENT na trhu.

2.2 SCHEMA USPOŘADÁNÍ PROJEKTU

Data	Návštěva V1	Návštěva V2	Návštěva V3
Datum návštěvy	X	X	X
Získání podpisu informovaného souhlasu	X		
Zařazovací kritéria	X		
Vylučující kritéria	X		
Základní demografické údaje (věk, pohlaví)	X		
Informace o těhotenství a kojení, a aktualizace této informace	X	X	X
Informace o diagnóze hypercholesterolemie	X		
Kardiovaskulární anamnéza a kouření	X		
Informace o hypolipidemické léčbě	X ¹	X ²	X ²
Fyzikální vyšetření (TK, TF, hmotnost, výška, BMI)	X		X
Konkomitanti léčba	X		
Komorbidity	X		
Laboratorní vyšetření			
lipidogram (TC, LDL-C, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a))	X ³	X ⁴	X ⁴
ostatní: CK, ALT, AST, Glykémie, urea, kreatinin,	X		X
Dávkovací režim Praluentu	X	X	X
Nežádoucí příhody, závady přípravku		X	X
1 Informace o současné hypolipidemické léčbě (druh, datum zahájení léčby, dávka)			
2 Informace o změně v hypolipidemické léčbě			
3 Laboratorní výsledky ne starší než 1 měsíc před návštěvou V1, příp. 3 měsíce staré při nezměněné hypolipidemické léčbě			
4 Laboratorní výsledky ne starší než 2 týdny před návštěvou V2 a V3 Možno zadat také laboratorní výsledky získané kdykoliv mimo intervaly návštěv V2 a V3			

3 OBSAH

1	SYNOPSIS	5
2	SCHÉMA PROJEKTU	13
2.1	GRAFICKÉ ZNÁZORNĚNÍ PROJEKTU	13
2.2	SCHÉMA USPOŘÁDÁNÍ PROJEKTU.....	14
3	OBSAH	15
4	SEZNAM ZKRATEK	18
5	ÚVOD A ZDŮVODNĚNÍ	20
5.1	PODKLADY.....	20
5.2	ZDŮVODNĚNÍ	21
6	CÍLE PROJEKTU	22
6.1	PRIMÁRNÍ CÍL	22
6.2	SEKUNDÁRNÍ CÍLE.....	22
7	USPOŘÁDÁNÍ PROJEKTU	23
7.1	DEFINICE ONEMOCNĚNÍ	23
7.2	POPIS PROJEKTU	23
7.3	TRVÁNÍ PROJEKTU.....	23
7.4	HODNOTÍCÍ KRITÉRIA	23
8	STUDIJNÍ POPULACE A VÝBĚR PACIENTŮ	26
8.1	VELIKOST VZORKU.....	26
8.2	ZAŘAZOVACÍ KRITÉRIA	26
8.3	VYLUČOVACÍ KRITÉRIA	26
8.4	ZPŮSOB ZAŘAZOVÁNÍ PACIENTŮ	26
9	VÝBĚR LÉKAŘŮ	27
10	SBĚR DAT	28
10.1	SCHÉMA NÁVŠTĚV.....	28
10.2	ZAZNAMENÁVANÉ ÚDAJE	28

10.2.1	Údaje o pacientovi.....	28
10.2.2	Seznam pacientů	30
10.3	POSTUP PŘI ZTRACENÍ KONTAKTU S PACIENTEM	30
10.4	LOGISTICKÉ ASPEKTY	31
11	SPRÁVA DAT	31
11.1	SBĚR, VALIDACE A KONTROLA KVALITY DAT	31
11.2	KONTROLA KVALITY DAT	31
12	FARMAKOVIGILANCE	32
12.1	BEZPEČNOSTNÍ INSTRUKCE	32
12.1.1	Definice nežádoucí příhody (AE)/ nežádoucí udalosti (AE) a závažné nežádoucí příhody (SAE)/ závažné nežádoucí udalosti (SAE).....	32
12.1.2	Těhotenství a předávkování.....	33
12.1.3	Povinnosti zúčastněného lékaře týkající se bezpečnostních hlášení	33
12.2	BEZPEČNOSTNÍ SLEDOVÁNÍ	34
12.3	POVINNOSTI ZADAVATELE	34
13	STATISTICKÁ METODOLOGIE	35
13.1	STANOVENÍ VELIKOSTI VZORKU.....	35
13.2	USPOŘÁDÁNÍ PACIENTŮ	35
13.3	ANALYZOVANÁ POPULACE	35
13.4	STATISTICKÉ METODY	35
13.4.1	Analyzované proměnné	36
13.4.1.1	Primární proměnná	36
13.4.1.2	Sekundární proměnné	36
13.4.1.3	Bezpečnostní proměnné	36
13.4.2	Primární analýza	36
13.4.3	Sekundární analýza	37
13.5	INTERIM ANALÝZA.....	37
14	ÚKOLY A ODPOVĚDNOSTI.....	38
14.1	POVINNOSTI ZÚČASTNĚNÝCH LÉKAŘŮ.....	38
14.2	ODPOVĚDNOST ZADAVATELE.....	38
15	ETICKÁ A REGULAČNÍ PRAVIDLA	39

15.1	ETICKÉ PRINCIPY	39
15.2	ZÁKONY A VYHLÁŠKY	39
15.2.1	<u>Zákonné podmínky pro Českou republiku</u>	39
15.2.2	<u>Zákonné podmínky pro Slovenskou republiku</u>	39
16	ADMINISTRATIVNÍ PRAVIDLA	41
16.1	UCHOVÁVÁNÍ ZÁZNAMŮ	41
16.2	DŮVĚRNOSTI INFORMACÍ	41
16.3	OCHRANA DAT	42
16.4	POJIŠTĚNÍ.....	42
16.5	AUDITY ZADAVATELE A INSPEKCE KOMPETENTNÍMI ÚŘADY	42
16.6	PŘEDČASNÉ UKONČENÍ PROJEKTU	43
16.7	VLASTNICTVÍ A VYUŽITÍ VÝSLEDKŮ PROJEKTU	43
16.8	PUBLIKOVÁNÍ	43
17	DODATKY K PROTOKOLU	43
18	LITERATURA	44

4 SEZNAM ZKRATEK

AE	Nežádoucí příhoda
AIM:	Akutní infarkt myokardu
ALT:	Alanin aminotransferáza
Apo B:	Apolipoprotein B
AST:	Aspartát aminotransferáza
BMI:	Body mass Index
CK:	Kreatin fosfokináza
CRO:	Smluvní výzkumná organizace
ČR:	Česká republika
eCRF:	elektronický Case report form (záznamový list pacienta)
ESC/EAS:	European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society
FH:	Familiární hypercholesterolemie
FPI:	Zařazení prvního pacienta
GEP:	Správná epidemiologická praxe
HDL:	Lipoproteiny o vysoké denzitě
HDL-C:	HDL cholesterol
HeFH:	Heterozygotní familiární hypercholesterolemie
HHN:	Horní hranice normy
ICHS:	Ischemická choroba srdeční
IM:	Infarkt myokardu
KV:	Kardiovaskulární
KVO:	Kardiovaskulární onemocnění
LDL:	Lipoproteiny o nízké denzitě
LDL-C:	LDL cholesterol
Lp(a):	Lipoprotein a
LPI	Zařazení posledního pacienta do studie
LPO	Ukončení sledování posledního pacienta ve studii

PCSK9:	Proprotein konvertáza subtilisin/kexin – typ 9
SAE:	Závažná nežádoucí příhoda
SAP:	Plán statistické analýzy
SE	Standard error
SIAQ:	Dotazník na zhodnocení samopodávání injekce
SPC:	Souhrn údajů o přípravku
SR:	Slovenská republika
SÚKL:	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL:	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TAG:	Triacylglyceroly
TC:	Celkový cholesterol
TF:	Tepová frekvence
TK:	Krevní tlak

5 ÚVOD A ZDŮVODNĚNÍ

5.1 PODKLADY

Hypercholesterolemie, zejména zvýšení hladin LDL cholesterolu (low-density lipoprotein cholesterol), představuje vysoce rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy a ischemické choroby srdeční (ICHS), jedné z příčin smrti a invalidity¹.

LDL cholesterol je primárním cílem terapie snižující hladinu cholesterolu a je akceptovaný jako platný cílový ukazatel^{2,3}. Mnohé studie prokázaly, že snížení LDL cholesterolu především inhibitory 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductázy (běžně označované jako statiny) redukuje riziko ICHS v jasném přímém vztahu mezi hladinou LDL cholesterolu a výskytu ICHS; pro každé snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l (~40 mg/dl) byl zaznamenán pokles mortality a morbidit u kardiovaskulárních onemocnění (KVO) o 22 %².

Srovnávací data intenzivní terapie oproti standardní statinové terapii naznačují, že čím nižší jsou hladiny LDL cholesterolu, tím větší je benefit pro pacienta s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Shromáždění údajů o prospěchu efektivní terapie na snižování hladiny LDL cholesterolu postupně vedlo k vývoji v doporučeních, s přísnějšími cílovými hladinami LDL cholesterolu u pacientů s vysokým rizikem ICHS.

Doporučené cílové hladiny podle ESC doporučení (European Society of Cardiology guidelines) jsou < 5 mmol/l pro celkový cholesterol v plasmě a < 3 mmol/l pro LDL cholesterol pro pacienty s nízkým až středním rizikem. U pacientů s vysokým rizikem KVO jsou doporučeny cílové hladiny < 2,6 mmol/l. U pacientů s velmi vysokým rizikem KVO jsou doporučené cílové hladiny < 1,8 mmol/l nebo ≥50 % snížení hladiny LDL cholesterolu, pokud není možné dosáhnout cílové hodnoty².

Dlouhodobé zvýšení LDL cholesterolu vede k progresivnímu vzrůstu koronární aterosklerózy a vyžaduje dlouhodobou léčbu, která zahrnuje změnu životního stylu jako součást primární prevence. Nicméně protože změna životního stylu málokdy sníží hladinu LDL cholesterolu o > 15 %, je třeba použít také farmakologickou léčbu pro adekvátní terapii dyslipidemických pacientů³.

Současné léky na snižování LDL cholesterolu zahrnují statiny, ezetimib (EZE), kolesevelam a fibráty; z nichž nejpoužívanější jsou statiny, protože u nich byla prokázána vysoká účinnost na snižování LDL cholesterolu a snížení výskytu ICHS. Navzdory dostupné terapii pro úpravu lipidémie je velmi náročné dosáhnout cílové hladiny LDL cholesterolu.

Jen malé procento pacientů s vysokým nebo velmi vysokým rizikem KVO dosáhne cílových hladin LDL cholesterolu při maximální dávce, nebo maximální tolerované dávce statinů.

Podle EUROASPIRE IV jen 58% pacientů v sekundární prevenci dosahuje hladiny LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l a 21 % pacientů < 1,8 mmol/l .

Studie Dysis I Slovakia ukázala, že situace v dosahování současných cílových hladin pro LDL cholesterol není uspokojivá. Mezi pacienty s velmi vysokým rizikem KVO jen 16,7 % dosáhlo žádoucí hladiny LDL cholesterolu, tj. < 1,80 mmol/l. LDL cholesterol 1,81 do 2,90 mmol/l mělo jen 44,7 % subjektů s dokumentovaným KVO⁴.

Nový terapeutický přístup, inhibice PCSK9 pomocí monoklonálních protilátek, nabízí novou možnost léčby pro pacienty s dyslipidemií s vysokým rizikem, kteří byli nedostatečně kontrolováni navzdory léčbě perorálními léky upravujícími hladinu lipidů. Alirocumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou a specificitou na PCSK9, což vede ke snížení LDL cholesterolu.

Klinický program fáze III s alirocumabem zahrnoval 14 studií u pacientů s HeFH, pacientů s vysokým rizikem KVO a pacientů s intolerancí statinů. Většina z nich již byla v minulosti léčena léky upravujícími hladinu lipidů v těle včetně statinů.

Účinnost a bezpečnost shrnují ukončené klinické studie fáze 3 (COMBO I, OPTIONS I, OPTIONS II, MONO, ALTERNATIVE) a také LONG TERM a HIGH FH. Podle aktuálně dostupných klinických dat léčba alirocumabem vykazuje výrazné snížení LDL cholesterolu a je obecně dobře tolerována pacienty s non-familiární hypercholesterolemií a heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

5.2 ZDŮVODNĚNÍ

Cílem tohoto neintervenčního produktového registru je sledování a vyhodnocení terapeutického používání registrovaného humánního přípravku Praluent při poskytování zdravotní péče v běžné klinické praxi ve Slovenské republice a České republice.

Ve Slovenské republice bude mít Praluent podmíněnou úhradu po dobu dvou let. Po tomto období je držitel rozhodnutí o registraci (Sanofi) povinen předložit plátcům (Ministerstvo zdravotnictví a zdravotní pojišťovny) data z běžné klinické praxe. Tento produktový registr bude zdrojem dat získaných z běžné klinické praxe.

V registru budou dokumentovány charakteristiky jednotlivých pacientů, jejich terapeutické modely, dosažení individuální cílové hladiny LDL cholesterolu a dávkovací režim Praluentu za účelem lépe pochopit léčebné potřeby těchto pacientů a preskripční zvyky lékařů.

Zařazení prvního pacienta je naplánováno k datu uvedení Praluentu a jeho dostupnosti na trhu.

Výsledky studie budou prezentovány ve formě standardních vědeckých sdělení, ať již ve formě přednášek na národních vědeckých kongresech či publikací ve vědeckých časopisech či užití v jiných prvcích lékařského vzdělávání.

6 CÍLE PROJEKTU

6.1 PRIMÁRNÍ CÍL

- Sledovat a vyhodnotit terapeutický účinek alirocumabu při poskytování zdravotní péče ve Slovenské republice a České republice u pacientů, jejichž léčba trvala 24 týdnů

6.2 SEKUNDÁRNÍ CÍLE

- Sledovat a vyhodnotit terapeutický účinek alirocumabu při poskytování zdravotní péče u pacientů, jejichž léčba trvala 12 týdnů
- Profil pacientů léčených alirocumabem dávkou 75mg Q2W a 150 mg Q2W v týdnu 12 a 24 při poskytování zdravotní péče
- Nežádoucí příhody a závady přípravku při poskytování zdravotní péče

7 USPOŘÁDÁNÍ PROJEKTU

7.1 DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením:

- v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů, nebo
- samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno.

7.2 POPIS PROJEKTU

Jedná se o neintervenciální, prospektivní produktový registr, který sleduje a vyhodnocuje terapeutický efekt Praluentu (alirocumabu) při poskytování zdravotní péče ve 2 zemích: Slovenské republice a České republice. V období 24 týdnů (6 měsíců) mohou lékaři zařadit vhodné pacienty, u kterých bylo nezávisle na tomto projektu rozhodnuto o léčbě alirocumabem, kterým bude podáván alirocumab na základě běžné klinické praxe v souladu s SPC a platnými pokyny pro předepisování. Data budou získávána během 3 obvyklých návštěv pacientů v centru, návštěva V1 odpovídá zahájení léčby alirocumabem, návštěva V2 přibližně 3 měsíce po V1 a návštěva V3 přibližně 3 měsíce po V2. Do registru mohou být zařazeni jen ti pacienti, kteří splní zařazovací kritéria stanovená protokolem a podepíší Informovaný souhlas. V rámci projektu nebude žádný lék poskytován – jedná se o sledování v rámci běžné klinické praxe.

7.3 TRVÁNÍ PROJEKTU

Zahájení zařazování pacientů do registru Satelit je navrženo na duben 2017 ve Slovenské republice a na červenec 2017 v České republice, po získání schválení úhrady a dostupnosti přípravku Praluent na trhu v každé ze zúčastněných zemí. Zařazování pacientů do registru bude trvat přibližně 6 měsíců od zahájení, tedy do konce října 2017. Každý pacient bude v registru sledován přibližně po dobu 6 měsíců.

7.4 HODNOTÍCÍ KRITÉRIA

Primární:

Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku alirocumabu na hladiny LDL-C při poskytování zdravotní péče v SR a ČR u pacientů, kteří byli léčeni alirocumabem 24 týdnů.

Změna hodnot a procentuální změny LDL-C po 24 týdnech léčby vs. hodnoty před zahájením léčby.

Sekundární:

Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku alirocumabu na hladiny LDL-C při poskytování zdravotní péče v SR a ČR u pacientů, kteří byli léčeni alirocumabem 12 týdnů.

- Změna LDL-C po 12 týdnech léčby vs. hodnoty před zahájením léčby
 - a) v celém souboru pacientů
 - b) zvláště ve skupině s předchozí léčbou PCSK9 inhibitory a ve skupině bez předchozí léčby PCSK9 inhibitory

Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku alirocumabu na jiné lipidové parametry

(TC, TAG, HDL, non-HDL-C, ApoB, Lp(a) po 12 a 24 týdnech léčby při poskytování zdravotní péče (v celém souboru pacientů a zvláště ve skupině s předchozí léčbou PCSK9 inhibitory a ve skupině bez předchozí léčby PCSK9 inhibitory).

- Hodnoty celkového cholesterolu a jejich změny (změna W0 a W12, W12 a W24, W0 a W24)
- Hodnoty TAG a jejich změny
- Hodnoty HDL a jejich změny
- Hodnoty non-HDL-C a jejich změny
- Hodnoty ApoB a jejich změny
- Hodnoty Lp(a) a jejich změny

Sledování a vyhodnocení terapeutického účinku alirocumabu na lipidové parametry, byly-li získány mimo intervaly návštěv V2 a V3:

- V intervalu 3-5 týdnů po V1
- V intervalu 6-8 týdnů po V1
- V intervalu 16-20 týdnů po V1

(LDL-C, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a))

Vyhodnocení dosažení léčebných cílů pro LDL cholesterol podle ESC doporučení (2016) u pacientů léčených alirocumabem v reálné klinické praxi v ČR a SR (v celém souboru pacientů a zvláště ve skupině s předchozí léčbou PCSK9 inhibitory a ve skupině bez předchozí léčby PCSK9 inhibitory).

- Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu
- Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu
- Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny
- Proporce pacientů s vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 150 mg jednou za 2 týdny
- Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny
- Proporce pacientů s velmi vysokým rizikem KVO, kteří dosáhli cílové hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 12. a 24. týdnu při léčbě alirocumabem 150 mg jednou za 2 týdny

Profil pacientů léčených alirocumabem 75 mg jednou za 2 týdny a 150 mg jednou za 2 týdny

- Podíl pacientů, kteří byli léčeni alirocumabem 75 mg jednou za dva týdny a 150 mg jednou za dva týdny

- Podíl pacientů, u kterých se lékař rozhodl zvýšit dávku alirocumabu ze 75 mg na 150 mg jednou za dva týdny
- Podíl pacientů, u kterých se lékař rozhodl snížit dávku alirocumabu a zdokumentoval důvody, které stály za tímto rozhodnutím
- Výchozí charakteristiky pacientů léčených alirocumabem 75 mg jednou za dva týdny a 150 mg jednou za dva týdny

Výskyt nežádoucích příhod, závad přípravku:

- Pacienti s jakýmkoli AE – hodnota a %
- Pacienti s SAE - hodnota a %
- Pacienti s jakýmkoli AE, které vedlo k trvalému vysazení tohoto léku - hodnota a %
- Pacienti s jakýmkoli AE, které vedlo k úmrtí pacienta - hodnota a %
- Výskyt příznaků a symptomů onemocnění horních cest dýchacích u pacientů léčených alirocumabem – hodnota a %
- Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu u pacientů léčených alirocumabem – hodnota a %
- Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu u pacientů léčených alirocumabem, které vedly k trvalému vysazení tohoto léku – hodnota a %
- Výskyt závad přípravku

8 STUDIJNÍ POPULACE A VÝBĚR PACIENTŮ

8.1 VELIKOST VZORKU

Je plánováno zařazení celkem 450 pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií v souladu s SPC a podmínkami pro předepisování ve 45 centrech v Slovenské republice a České republice:

- Na Slovensku je plánováno zařazení 150 pacientů ve 30 centrech.
- V České republice je plánováno zařazení 300 pacientů v 15 centrech.

Do studie budou zařazováni všichni po sobě jdoucí (konsekutivní) pacienti v uvedeném období (tak, jak jsou objednaní na návštěvy u lékaře), za předpokladu, že splňují kritéria pro zařazení a poskytnou informovaný souhlas.

8.2 ZAŘAZOVACÍ KRITÉRIA

- Pacienti, u kterých bylo **před zařazením** rozhodnuto o léčbě Praluentem **nezávisle na účasti ve studii**
- Pacienti s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií plně odpovídající SPC (Souhrnu údajů o přípravku) pro Praluent a místním podmínkám úhrady (SR a ČR)
- věk ≥ 18 let
- podepsaný informovaný souhlas

8.3 VYLUČOVACÍ KRITÉRIA

- Známá přecitlivělost na aktivní látku

8.4 ZPŮSOB ZAŘAZOVÁNÍ PACIENTŮ

Lékaři nabídnou účast ve studii všem po sobě jdoucím (konsekutivním) pacientům, u kterých rozhodli o léčbě přípravkem Praluent nezávisle na účasti v registru, v období od dubna 2017 ve slovenských centrech a od července 2017 v českých centrech. Zařazování pacientů do registru bude probíhat přibližně 6 měsíců od zahájení v dané zemi. Tento postup omezí zkreslení jejich výběru. Cílem je zařazení celkem 450 pacientů. Očekává se zařazení 80 % pacientů, kteří mají dávku alirocumabu 75 mg a 20 % pacientů dávku alirocumabu 150 mg.

Stratifikace pacientů podle země: 2/3 pacientů budou z ČR a 1/3 ze SR.

Zúčastnění lékaři budou vést seznam všech pacientů, kterým nabídnou účast ve studii, v určeném formuláři tzv. Seznam Pacientů (viz část 11.3.3.).

9 VÝBĚR LÉKAŘŮ

Tohoto registru se budou účastnit odborníci, kteří jsou oprávněni k léčbě dyslipidemií přípravkem Praluent v souladu s jeho preskripčním omezením v dané zemi.

Ve Slovenské republice se bude jednat o náhodný výběr ambulantních specialistů oprávněných léčit lékem Praluent.

V České republice se do registru můžou zapojit pouze specialisté z nemocničních center s oprávněním léčit přípravkem Praluent.

Při výběru lékařů bude brán zřetel na zastoupení všech regionů v České republice a Slovenské republice.

10 SBĚR DAT

10.1 SCHÉMA NÁVŠTĚV

Data budou zaznamenávána během 3 rutinních návštěv pacienta u lékaře (V1, V2 a V3) viz 2.2. Schéma uspořádání projektu.

- Zařazovací návštěva (V1)

Během návštěvy (V1) lékař posoudí zařazovací a vylučovací kritéria a dotáže se pacienta, zda je ochoten se účastnit projektu; v kladném případě s ním podepíše formulář informovaného souhlasu. Jeden stejnopis předá pacientovi a jeden založí do složky pacienta.

- Návštěva v týdnech 12 a 24 (V2, V3) ± 4 týdny

Tato návštěva se uskuteční, pokud bude odpovídat kontrole v rámci poskytování zdravotní péče. Zaznamenány budou takové údaje, které jsou k dispozici a co nejblíže návštěvám v týdnu 12 a 24.

10.2 ZAZNAMENÁVANÉ ÚDAJE

Zúčastněný lékař během rutinních návštěv vyplní pro každého pacienta záznam subjektu hodnocení (eCRF) při zařazení do projektu (V1) a po 12 (V2) a 24 týdnech (V3) léčby alirocumabem.

10.2.1 Údaje o pacientovi

Lékař zaznamená následující údaje:

Vstupní návštěva (V1) – W0

Informace o návštěvě

- Datum návštěvy
- Datum podpisu informovaného souhlasu
- Splnění kritérií pro zařazení

Základní demografické údaje (věk, pohlaví)

Fyzikální vyšetření

- Krevní tlak
- Tepová frekvence
- Tělesná hmotnost, výška (BMI)

Informace o diagnóze pacienta

- Datum diagnózy
- Název a typ diagnózy

Osobní anamnéza

- Kardiovaskulární anamnéza a kouření

- Komorbidity – Diabetes Mellitus, hypertenze, chronické onemocnění ledvin
- Informace o těhotenství a kojení

Informace o současné hypolipidemické léčbě (druh, datum zahájení léčby, celková denní dávka před zahájením léčby aliocumabem)

Farmakologická anamnéza

- Konkomitantní terapie

Laboratorní parametry – pouze údaje dostupné v rámci poskytování zdravotní péče:

- Lipidový profil: TC, LDL-C, HDL-C, non HDL-C, TAG, ApoB, Lp(a) v den zahájení léčby aliocumabem nebo co nejbližší před tímto dnem (nejdéle 3 měsíce při nezměněné hypolipidemické léčbě)
- Ostatní parametry: glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK

Informace o léčbě aliocumabem:

- Datum zahájení léčby
- Zvolený dávkovací režim

Pozn. Data budou zaznamenána, pokud byla získána v rámci poskytování zdravotní péče. **Nejedná se o protokol daný předpisem postupů.**

Návštěva V2 – W12 (± 4 týdny)

Informace o návštěvě

- Datum návštěvy

Informace o léčbě aliocumabem (zvolený dávkovací režim)

Laboratorní parametry: – pouze údaje dostupné v rámci poskytování zdravotní péče

- Lipidový profil: TC, LDL-C, HDL-C, non HDL-C, TAG, ApoB, Lp(a)

Informace o změně v hypolipidemické léčbě

Aktualizace ohledně těhotenství a kojení (je-li relevantní)

Nežádoucí příhody/Závažné nežádoucí příhody/závady přípravku

Pozn. Návštěva a související vyšetření budou zaznamenány, pokud se uskutečnily v rámci poskytování zdravotní péče. **Nejedná se o protokol daný předpisem postupů. Neprovedení návštěvy/vyšetření nepředstavuje porušení protokolu.**

Návštěva V3 – W24 (± 4 týdny)

Informace o návštěvě

- Datum návštěvy

Informace o léčbě aliocumabem (zvolený dávkovací režim)

Fyzikální vyšetření

- Krevní tlak
- Tepová frekvence
- Tělesná hmotnost, výška (BMI)

Laboratorní parametry: – pouze údaje dostupné v rámci poskytování zdravotní péče

- Lipidový profil: TC, LDL-C, HDL-C, non HDL-C, TAG, ApoB, Lp(a)
- Ostatní parametry: glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK

Informace o změně v hypolipidemické léčbě

Aktualizace ohledně těhotenství a kojení (je-li relevantní)

Nežádoucí příhody/Závažné nežádoucí příhody/závady přípravku

Pozn. Návštěva a související vyšetření budou zaznamenány, pokud se uskutečnily v rámci poskytování zdravotní péče. **Nejedná se o protokolem daný předpis postupů. Neprovedení návštěvy/vyšetření nepředstavuje porušení protokolu.**

Laboratorní parametry získané v průběhu sledování mimo uvedené návštěvy. Tyto laboratorní parametry budou zaznamenány, byly-li získány v rámci poskytování zdravotní péče:

glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK, TC, LDL-C, TAG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, Lp(a)

Předčasné ukončení sledování pacienta

Sledování pacienta v rámci projektu může být ukončeno předčasně zejména v těchto případech:

- žádost pacienta
- ztráta kontaktu s pacientem během sledování
- rozhodnutí lékaře z důvodu nejlepšího zájmu pacienta
- úmrtí pacienta.

10.2.2 Seznam pacientů

V rámci projektu bude veden zkoušejícím lékařem formulář Seznam pacientů. Lékaři provedou záznam do formuláře „Seznam pacientů“ o každém pacientovi zařazeném do projektu. Do formuláře se uvedou následující údaje: číslo pacienta, jméno pacienta, iniciály pacienta, datum narození pacienta, datum návštěvy V1. Seznam pacientů je výhradní součástí dokumentace zkoušejícího lékaře a nebude poskytován třetím stranám.

10.3 POSTUP PŘI ZTRACENÍ KONTAKTU S PACIENTEM

Zúčastněný lékař musí vynaložit maximální úsilí o opětovné kontaktování pacienta, aby zjistil zdravotní stav pacienta, alespoň, zda žije/nežije.

Pacient, který nedokončí studii a u kterého nebudou k dispozici cílová data, nebude součástí analýzy souboru pacientů s cílovými daty, ale bude zařazen do analýzy podskupiny s neúplnými daty. Plán statistických analýz bude specifikovat, jak bude v analýze pracováno s pacienty s neúplnými daty.

10.4 LOGISTICKÉ ASPEKTY

Zadavatel projektu přidělí každému centru specifické číslo. Zúčastnění lékaři budou zodpovědní za přidělení po sobě jdoucích identifikačních čísel jednotlivým pacientům.

11 SPRÁVA DAT

11.1 SBĚR, VALIDACE A KONTROLA KVALITY DAT

Data budou zaznamenávána do elektronického záznamového listu pacienta (eCRF) anonymně. Pouze ošetřující lékař bude mít možnost identifikovat příslušného pacienta.

V důsledku počítačového zpracování dat zadavatelem po obdržení záznamů se mohou objevit další dotazy, které je zúčastněný lékař povinen odpovědět potvrzením nebo úpravou těchto dat. Dotazy s odpověďmi budou připojeny k záznamům, které budou archivovány zúčastněným lékařem a zadavatelem.

Postupy pro sběr a validaci dat budou podrobně uvedeny v příslušných pracovních dokumentech.

11.2 KONTROLA KVALITY DAT

Náhodná kontrola kvality dat bude provedena na pracovišti minimálně u 10% aktivních center, která mají zařazeného alespoň jednoho pacienta. Záznamy budou kontrolovány z hlediska úplnosti pověřeným kvalifikovaným zástupcem zadavatele.

Pokud budou v některých centrech identifikovány specifické problémy, budou procentuální podíly kontrol kvality na daném centru náležitě zvýšeny a budou provedena nápravná opatření.

12 FARMAKOVIGILANCE

Lékař musí během celého projektu - od podepsání informovaného souhlasu až po poslední uskutečněnou návštěvu – evidovat všechny nežádoucí příhody/nežádoucí udalosti bez ohledu na závažnost a vztah k alirocumabu a musí je hlásit neprodleně zadavateli.

12.1 BEZPEČNOSTNÍ INSTRUKCE

12.1.1 Definice nežádoucí příhody (AE)/ nežádoucí udalosti (AE) a závažné nežádoucí příhody (SAE)/ závažné nežádoucí udalosti (SAE)

ČR:

Nežádoucí příhoda (Adverse Event, AE) – je jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem (§3 odst. 5 zákona o léčivech).

Závažná nežádoucí příhoda (Serious Adverse Event, SAE) - je taková nežádoucí příhoda, která má za následek:

- smrt
 - ohrozí život
 - vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace
 - má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností (pracovní neschopnost)
 - nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků,
- a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku (§3 odst. 6 zákona o léčivech),
- případně se jedná o medicínsky významnou událost.

Poznámka: Termín život ohrožující v definici závažné nežádoucí příhody označuje jakoukoli příhodu, při které byl pacient skutečně v ohrožení života v době příhody; neoznačuje událost, která by hypoteticky mohla způsobit úmrtí, pokud by byla závažnější.

Při rozhodování o tom, zda je zapotřebí urychlené hlášení v jiných situacích, jako jsou například významné medicínské události, které nemusí být bezprostředně život ohrožující nebo vést k úmrtí nebo hospitalizaci, ale mohou ohrozit pacienta nebo vyžadovat zásah k prevenci některého z dalších stavů specifikovaných ve výše uvedené definici, je zapotřebí kvalifikovaný lékařský a vědecký úsudek.

Poznámka: Mezi příklady takových událostí např. patří intenzivní léčba na pohotovostním oddělení nebo v domácnosti pro alergické bronchospazmy, krevní poruchy, konvulze nebo asymptomatické zvýšení ALT ≥ 10 HHN (horní hranice normálních hodnot), které nevedou k hospitalizaci, nebo vznik lékové závislosti nebo zneužití léků.

SR:

Nežiaduca udalosť (Adverse Event, AE) - je každý škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva skúšaný humánny produkt alebo skúšaný humánny liek, ktorý nie je nevyhnutne

zapříčiněný podáváním skúšaného humánneho produktu alebo skúšaného humánneho lieku (§40 ods.1 Zákona o lieku).

Závažná nežiaduca udalosť (Serious Adverse Event, SAE) - je nežiaduca udalosť, ktorá bez ohľadu na dávku skúšaného humánneho produktu alebo skúšaného humánneho lieku spôsobuje smrť, ohrozuje život účastníka, vyžaduje poskytovanie ústavnej zdravotnej starostlivosti alebo ju predlžuje, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo má za následok trvalú alebo závažnú funkčnú neschopnosť, alebo sa prejavuje vrodenu úchylkou alebo znetvorením (§40 ods.2 Zákona o lieku).

Poznámka: Termín život ohrozujúci v definícii závažnej nežiaducej udalosti označuje akúkoľvek udalosť, pri ktorej bol pacient skutočne v ohrození života v čase udalosti; neoznačuje udalosť, ktorá by hypoteticky mohla spôsobiť smrť, pokiaľ by bola závažnejšia.

12.1.2 Těhotenství a předávkování

V případě těhotenství nebo předávkování se zúčastněný lékař musí řídit Souhrnem údajů o přípravku (SPC) pro daný léčivý přípravek.

V obou případech postupuje zúčastněný lékař jako v případě závažné nežádoucí příhody (viz výše), tzn. nahlásit do 24 hodin farmakovigilančnímu oddělení zadavatele, tak jak je popsáno níže.

12.1.3 Povinnosti zúčastněného lékaře týkající se bezpečnostních hlášení

Nežádoucí příhody

Všechny nežádoucí příhody bez ohledu na závažnost nebo souvislost s alirocumabem počínaje od podepsání informovaného souhlasu až po poslední návštěvu včetně, musí být zúčastněným lékařem zaznamenány na příslušné stránky elektronických záznamů subjektů hodnocení (eCRF), a to **okamžitě** (do 24 hodin od zjištění) v případě **závažné nežádoucí příhody** a **do 30 dnů** v případě **nežádoucí příhody**.

V případě **závažné nežádoucí příhody** musí zúčastněný lékař:

- Okamžitě (do 24 hodin od zjištění) VYPLNIT odpovídající strany záznamu subjektu hodnocení (Adverse Event Form a Safety Complementary Form), včetně vyhodnocení kauzality. Veškeré závažné nežádoucí příhody budou odeslány farmakovigilančnímu oddělení zadavatele ihned po schválení lékařem nebo automaticky po předem stanovené době.
- ZASLAT (faxem nebo emailem) fotokopie všech provedených vyšetření s datem výkonu zástupci sanofi-aventis uvedeném na první straně protokolu. Lékař musí z těchto zpráv odstranit veškeré identifikační údaje pacienta a místo toho uvést číslo pacienta ve studii. Při zasílání laboratorních výsledků je třeba přiložit rozpětí normálních laboratorních hodnot.
- Všechny následné informace (aktualizace stavu, nové laboratorní hodnoty, souběžná medikace, stav pacienta...) musí být zaznamenány do eCRF a zaslány zástupci sanofi-aventis (emailem nebo faxem) do 24 hodin od zjištění. Pokud se jedná o závažnou

nežádoucí příhodu fatální nebo život ohrožující, následující informace by měla být zaslána do 7 dnů od prvního hlášení.

V případě nefunkčního eCRF bude v záloze hlášení pomocí papírových formulářů.

V případě **nežádoucí příhody** musí zúčastněný lékař:

- do 30 dnů VYPLNIT odpovídající strany záznamu subjektu hodnocení (Adverse Event Form v eCRF), včetně vyhodnocení kauzality. Notifikace o nežádoucí příhodě bude odeslána farmakovigilančnímu oddělení zadavatele ihned po schválení lékařem.

V případě **reklamace týkající se nedostatku v kvalitě injekčního pera** musí zúčastněný lékař:

- Okamžitě (do 24 hodin po zjištění) VYPLNIT příslušné strany záznamu subjektu hodnocení. Všechny záznamy spojené s informacemi o nedostatku v kvalitě injekčního pera budou odeslané příslušné osobě, která zodpovídá za kvalitu (Country Quality Head).

12.2 BEZPEČNOSTNÍ SLEDOVÁNÍ

- Zúčastněný lékař musí učinit veškerá náležitá opatření, aby zajistil bezpečnost pacientů jako v běžné praxi.
- V případě jakékoli závažné nežádoucí příhody musí být pacient sledován, dokud nedojde k úplné klinické úpravě jeho stavu a návratu laboratorních výsledků k normálu nebo dokud nedojde ke stabilizaci progresu. Z toho vyplývá, že sledování pacienta může pokračovat i po ukončení projektu a že si zadavatel může vyžádat další šetření;
- V případě, že pacientka v průběhu sledování otěhotněla, v souladu se zákonnými požadavky a pravidly na ochranu osobních údajů bude požádána, pokud s tím bude souhlasit, o poskytnutí informací o těhotenství, včetně výsledku těhotenství a vývoje dítěte do minimálně jednoho roku po porodu vzhledem na možné riziko poruch, které nejsou zjištěitelné při porodu. Informace se budou shromažďovat v souladu s místními předpisy a s předpisy o ochraně údajů.
- V případě jakékoli závažné nežádoucí příhody, o které je zúčastněný lékař informován kdykoli po ukončení sledování a o níž se bude domnívat, že byla pravděpodobně způsobena podávaným léčivým přípravkem, je třeba neprodleně ohlásit tuto skutečnost osobě pověřené zadavatelem studie.

12.3 POVINNOSTI ZADAVATELE

V průběhu projektu bude zadavatel v souladu s platnými předpisy neprodleně hlásit příslušným zdravotnickým úřadům všechny příhody, které budou splňovat kritéria pro tato hlášení.

Zadavatel nahlásí všechna během studie zaznamenaná bezpečnostní pozorování ve zprávě o studii.

13 STATISTICKÁ METODOLOGIE

Na základě této části protokolu bude vytvořen plán statistické analýzy (SAP). Plán statistické analýzy bude zpracován a schválen před uzavřením databáze. Případné změny v hodnocených parametrech nebo v metodách analýzy oproti protokolu budou popsány a zdůvodněny v SAP. Statistická analýza bude provedena pomocí softwaru IBM SPSS, verze 23.

13.1 STANOVENÍ VELIKOSTI VZORKU

Jedná se o neintervenciální, multicentrický produktový registr hodnotící účinnost, bezpečnost a snášenlivost alirocumabu v období 6 měsíců. Plánuje se zařazení 150 pacientů na Slovensku a 300 pacientů v České republice. Očekávaný poměr pacientů s dávkou alirocumabu 75 mg je 80 % a s dávkou 150 mg 20 % pacientů.

Na základě výsledků ze studie Odyssey Long Term⁵ pro iniciační dávku 150 mg (průměrný pokles = -1,91 mmol/l, SE = 0,9) a studie COMBO II⁶ pro iniciační dávku 75 mg (průměrný pokles = -50,6 %, SE = 1,4) v týdnu 24 se očekává průměrná změna LDL-C o -1,91 mmol/l a SE = 1,7 resp. o -50,6 % a SE = 1,4 v týdnu 24.

Za reálných podmínek se změny LDL mohou mírně lišit. Počet pacientů je dostatečný k prokázání účinnosti alirocumabu v běžné praxi pro obě registrované dávky.

13.2 USPOŘÁDÁNÍ PACIENTŮ

Součástí analýzy bude sumarizace počtu pacientů, kteří splňují kritéria pro zařazení a kteří byli zařazení do studie.

13.3 ANALYZOVANÁ POPULACE

K analýze bude využito všech pacientů, u kterých bude:

- získán dobrovolný informovaný souhlas dospělého pacienta,
- splněna zařazovací kritéria,
- vyloučena přítomnost vylučovacích kritérií,
- dostupná hodnota LDL-c nejdéle 1 měsíc ode dne zahájení léčby alirocumabem nebo 3 měsíce při nezměněné hypolipidemické léčbě a
- dostupná data alespoň na V1.

Demografická data (věk, pohlaví, kouření), hmotnost, výška, BMI, tlak krve a tepová frekvence, budou zjišťovány u každého subjektu. Bude u nich vypočítána popisná statistika nebo vytvořeny frekvenční tabulky zvláště pro Slovensko a Českou republiku a společně, ale nebude provedeno žádné porovnání mezi různě léčenými skupinami.

13.4 STATISTICKÉ METODY

Statistická analýza bude provedena s použitím specializovaného statistického programu IBM SPSS Statistics, verze 23. Analýza získaných dat bude založena na deskriptivních statistických metodách, včetně uvedení absolutních a relativních výskytů diskrétních proměnných. Pro spojitě

proměnné bude vypočítána popisná statistika (počet jednotek ve výběru (n), výběrová střední hodnota, výběrová směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum) a u primárního cíle bude vypočítán 95% interval spolehlivosti.

Souhrnné tabulky (popisná statistika nebo frekvenční tabulky) budou vytvořeny pro všechny proměnné týkající se účinnosti a další proměnné, které jsou požadovány. Všechny proměnné budou zároveň interpretovány pomocí příslušných grafů pro diskrétní nebo spojitě proměnné.

V případě diskrétních proměnných bude zkonstruován sloupcový či koláčový graf. Pro spojitě proměnné bude použit histogram, krabicový graf či graf odchylek (tzv. error bar). P-hodnota < 0,05 bude považována za statisticky významnou.

Bude provedena analýza všech cílů. Pro primární cíl a následující sekundární proměnné bude proveden test statistické významnosti. Chybějící data nebudou nahrazována.

13.4.1 Analyzované proměnné

13.4.1.1 Primární proměnná

Primární proměnnou se rozumí změna LDL-C po 24 týdnech od vstupní návštěvy.

13.4.1.2 Sekundární proměnné

Dalšími hodnocenými parametry jsou pouze údaje dostupné v rámci poskytování zdravotní péče

- Změna LDL-C po 12 týdnech
- Změna jiných lipidových parametrů (TC, TG, HDL-C, non-HDL-C, ApoB, Lp(a)) po 12 a 24 týdnech
- Míra dosahování terapeutického cíle LDL-C dle doporučení ESC guidelines (2016) po 12 a 24 týdnech
- Četnosti pacientů léčených alirocumabem dávkou 75mg Q2W a 150 mg Q2W a změnou dávky po 12 a 24 týdnech
- Vyhodnotit zkušenost pacientů s aplikací léku svépomocí v týdnu 24 (SIAQ)

13.4.1.3 Bezpečnostní proměnné

- Nežádoucí příhody a závady přípravku
- Laboratorní hodnoty (glykémie, urea, kreatinin, ALT, AST, CK)- – pouze údaje dostupné v rámci poskytování zdravotní péče

13.4.2 Primární analýza

Cílem této studie je vyhodnotit změnu hodnoty LDL cholesterolu u pacientů po 24 týdnech léčby alirocumabem v běžné klinické praxi v České republice a Slovenské republice.

Nulová hypotéza: Hodnota LDL-C se v týdnu 24 neliší od hodnoty LDL-C v týdnu 0 na hladině významnosti 5 %.

Alternativní hypotéza: Hodnota LDL-C se v týdnu 24 liší od hodnoty LDL-C v týdnu 0 na hladině významnosti 5 %.

Bude vypočítána popisná statistika (počet jednotek ve výběru (n), výběrová střední hodnota, výběrová směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum) a bude vypočítán 95% interval spolehlivosti. P-hodnota $< 0,05$ bude považována za statisticky významnou.

Primární analýza bude provedena zvlášť pro Slovensko a Českou republiku a společně, ale nebude provedeno žádné porovnání mezi různě léčenými skupinami.

13.4.3 Sekundární analýza

Dále bude provedena analýza sekundárních cílů podle Statistického analytického plánu studie (SAP). Bude vypočítána popisná statistika a vytvořeny frekvenční tabulky pro celý soubor pacientů. V případě srovnání 2 kategoričkových proměnných bude vytvořena kontingenční tabulka. Pro sekundární proměnné bude proveden test statistické významnosti pomocí párového testu (spojité proměnné) nebo Fisherova testu (diskrétní proměnné). Podrobnější informace budou popsány v SAP.

13.5 INTERIM ANALÝZA

V rámci studie mohou být na žádost sponzora provedeny až 2 interim analýzy ze slovenských dat v následujících časových bodech:

1. Interim analýza – 150 pacientů ze Slovenska po W12.
2. Interim analýza – 150 pacientů ze Slovenska po W24.

14 ÚKOLY A ODPOVĚDNOSTI

14.1 POVINNOSTI ZÚČASTNĚNÝCH LÉKAŘŮ

Zúčastněný lékař bude provádět projekt v souladu s tímto protokolem, platnými předpisy České republiky a Slovenské republiky a mezinárodními směrnicemi.

- Zúčastnění lékaři jsou povinni získat písemný informovaný souhlas od pacientů před jejich zařazením do registru.
- Zúčastněný lékař musí vyplnit záznamy subjektů hodnocení a zaznamenat všechny požadované údaje. Zúčastněný lékař zajistí, aby byly informace uvedené v záznamech pacientů přesné a správné.
- Zúčastněný lékař musí plně informovat pacienta o všech příslušných aspektech registru včetně písemné informace. Všichni pacienti musí být informováni o registru v maximálním možném rozsahu s použitím termínů, kterým pacienti budou schopni porozumět.
- Před účastí pacienta ve studii musí být podepsán písemný informovaný souhlas, ve kterém musí být vyplněno jméno pacienta a který musí být osobně datován pacientem. Druhý stejnopis podepsaného a datovaného písemného informovaného souhlasu bude předán pacientovi.

14.2 ODPOVĚDNOST ZADAVATELE

Zadavatel projektu je zodpovědný za provedení všech přiměřených kroků a poskytnutí adekvátních zdrojů pro zajištění náležitého provádění projektu.

Zadavatel nese zodpovědnost za:

- soulad s českou a slovenskou legislativou a pravidly pro ochranu dat
- oznámení projektu Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a asociaci AIFP (Asociace inovativního farmaceutického průmyslu)
- Etickým komisím samosprávných krajů na Slovensku.
- Získání souhlasu zdravotních pojišťoven na Slovensku

15 ETICKÁ A REGULAČNÍ PRAVIDLA

15.1 ETICKÉ PRINCIPY

Tento projekt bude proveden v souladu s principy stanovenými na 18. zasedání Světové lékařské asociace (Helsinky, 1964) a ve všech dodatcích.

15.2 ZÁKONY A VYHLÁŠKY

Tento projekt bude proveden v souladu se směrnicemi pro správnou epidemiologickou praxi^{7,8}.

Zadavatel zajistí všechna nezbytná registrační podání v souladu s předpisy, včetně předpisů pro ochranu dat.

15.2.1 Zákonné podmínky pro Českou republiku

Náležitosti protokolu a postup ohlášení tohoto registru plně odpovídají §59a Zákona 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, a pokynům Státního ústavu pro kontrolu léčiv UST-35 a UST-38.

15.2.2 Zákonné podmínky pro Slovenskou republiku

Náležitosti protokolu a postup ohlášení tohoto registru plně odpovídají §45 Zákona 362/2011 Z.z., o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov, v znení neskorších predpisov (podmínky pro neintervenci studie) a §26-§34 Zákona 576/2004 Z.z., o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (podmínky pro biomedicínský výzkum).

Finanční ohodnocení odborného garanta/národního koordinátora pro Slovenskou republiku je do maximální výše 1500 eur při dodržení všech podmínek podle příslušné smlouvy. Ohodnocení je v souladu s etickým kodexem AIFP a pravidel pro ohodnocení externích odborníků (Fair Market Value). Činnosti odborného jsou definovány takto:

- zajištění komunikace mezi jednotlivými zkoušejícími;
- a rozdělení práce mezi jednotlivé zkoušející tak, aby Studie mohla probíhat efektivně, účinně a podle plánovaného časového plánu.
- napomáhat podání písemné žádosti a jakékoli relevantní dokumentace vůči IEC pro její přezkum a názor/souhlas ve spolupráci se Zadavatelem v souladu s platnými a účinnými zákony a jinými právními předpisy;
- dodržovat veškeré místní právní předpisy ve vztahu k bezpečnostním zprávám (IEC), pokud je to relevantní;
- aktivně se účastnit místních setkání / telefonních konferenčních hovorů zkoušejících týkajících se Studie;
- aktivně postupovat podle plánu Studie ve spolupráci se Zadavatelem;

- být odpovědný jako vědecký a zdravotnický mluvčí Studie, který zastupuje Zadavatele (včetně role Odborného garanta ve vztahu k Multicentrické etické komisi pro Slovenskou republiku);
- spolupracovat se Zadavatelem na komunikaci s hlavními zkoušejícími v zemi v případě jakýchkoli dalších problémů, záležitostí dodržování Protokolu a implementace dodatku;
- aktivně přispívat k rozvoji Protokolu Studie, správy údajů a plánu sledování údajů či statistického analytického plánu, studovat analýzu výsledků studie včetně post-hoc analýzy.

Vyhodnocení algoritmu na určení intervenční vs. neintervenční studie

Podle Metodického pokynu MP107/2016 Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv

A	B	C	D	E
Ide o klinické skúšanie lieku?				Neintervenčné klinické skúšanie
Je to liek?	Nie je to liek?	Aký účinok lieku sledujete?	Prečo sledujete tieto účinky?	Ako sledujete tieto účinky?
<p>Ak je vaša odpoveď NIE, na všetky otázky v stĺpci A, aktivity nie sú klinickým skúšaním na liek.</p> <p>Ak je vaša odpoveď ÁNO na hociktorú z otázok uvedenu nižšie, choďte na stĺpec B.</p>	<p>Ak odpoviete ÁNO na otázku nižšie v stĺpci B činnosť nie je klinickým skúšaním lieku.</p> <p>Ak je vaša odpoveď ÁNO na otázky pod stĺpcom, aktivity nie sú klinickým skúšaním na liek.</p> <p>Ak je vaša odpoveď NIE na otázky pod stĺpcom, choďte na stĺpec C.</p>	<p>Ak je vaša odpoveď NIE na všetky otázky v stĺpci C, nie je to klinické skúšanie podľa Smernice 2001/20/EC</p> <p>Ak je vaša odpoveď ÁNO na hociktorú otázku uvedenu nižšie, choďte na stĺpec D.</p>	<p>Ak je vaša odpoveď NIE na všetky otázky v stĺpci D, nie je to klinické skúšanie podľa Smernice 2001/20/EC</p> <p>Ak je vaša odpoveď ÁNO na hociktorú otázku uvedenu nižšie, choďte na stĺpec E.</p>	<p>Ak je vaša odpoveď ÁNO na všetky tieto otázky, činnosť je neintervenčné klinické skúšanie, ktoré nie je regulované Smernicou 2001/20/EC.</p> <p>Ak vaše odpovede v stĺpcoch A,B,C a D vás dovezli do stĺpca E a odpoviete NIE na hociktorú z týchto otázok, činnosť je klinické skúšanie podľa Smernice .</p>
A.1. Prehlasuje sa, že látka alebo kombinácia látok má	B.1. Podávate <u>iba niektoré</u> z nasledovných?	C.1.Zistiť, overiť/porovnať klinické účinky?	D.1. Zistiť, overiť, porovnať účinnosť6 lieku?	E.1. Je táto štúdia na jeden alebo viacero liekov, ktoré sú registrované v tomto

<p>vlastnosti vhodné na léčbu nebo prevenci chorob u lidí?</p> <p>A.2. Má látka působit jako lék? , t.j. může být podáváný člověku buď na účely obnovy, úpravy nebo změny fyziologických funkcí prostřednictvím její farmakologické, imunologické nebo metabolické účinky nebo na účely určení lékařské diagnózy nebo je podávána pro medicínské účely?</p> <p>A.3. Je to léčivo v léčivé formě?</p>	<p>-lidská krev</p> <p>-lidské krevní elementy</p> <p>-lidská plazma</p> <p>-potraviny (zahřívají výživové doplňky) neprezentované jako lék</p> <p>-kozmetické výrobky</p> <p>-zdravotnické pomůcky</p>	<p>C.2. Zjistit, overit'/porovnat farmakologické účinky, napr. farmakodynamiku?</p> <p>C.3. Rozpoznat, overit', porovnat nežádoucí účinky?</p> <p>C.4. sledovat, skúmat', porovnat jeho farmakokinetiku, napr. absorpci, distribúciu, metabolizmus alebo vylučovanie ?</p>	<p>D.2. Zjistit, overit', porovnat bezpečnost' lieku?</p>	<p>Členskom štáte?</p> <p>E.2. Sú lieky predpisované zvyčajným spôsobom v súlade s podmienkami registrácie?</p> <p>E.3. Je zaradenie ktoréhokolvek pacienta v štúdiu do zvláštnej terapeutickú stratégie zapadajúcej do súčasnej klinickej praxe, pričom to nie je rozhodnuté dopredu v protokole klinického skúšania?7</p> <p>E.4. Je rozhodnutie predpísať konkrétne liek jasne oddelené od rozhodnutia zahrnúť pacienta do štúdie ?</p> <p>E.5. Nebude pacient vyšetřovaný v rámci štúdie žiadnymi diagnostickými alebo monitorovacími postupmi okrem tých, ktoré sa bežne používajú v praxi.</p> <p>E.6. Budú epidemiologické metódy použité na analýzu údajov vyplývajúcích zo štúdie?</p>
--	---	--	---	---

16 ADMINISTRATIVNÍ PRAVIDLA

16.1 UCHOVÁVÁNÍ ZÁZNAMŮ

Zúčastněný lékař zajistí uchování studijní dokumentace až do konce projektu. Zúčastněný lékař bude navíc dodržovat požadavky dané českou legislativou/ doporučení týkající se uchování záznamů pacientů.

Dále je požadováno, aby zúčastněný lékař uchovával studijní dokumentaci minimálně po dobu pěti let po dokončení nebo předčasném ukončení projektu, pokud není jinak specifikováno ve smlouvě se zúčastněným lékařem v souladu s dalšími standardy a/nebo místními předpisy. Bude-li osobní situace zúčastněného lékaře taková, že zúčastněný lékař nebude nadále schopen zajišťovat archivaci, pak zúčastněný lékař uvědomí zadavatele a příslušné záznamy se převedou na vzájemně sjednanou osobu.

16.2 DŮVĚRNOSTI INFORMACÍ

Veškeré materiály, informace (ústní nebo písemné) a nepublikované dokumenty poskytnuté zúčastněnému lékaři (nebo jakékoli akce realizované společností jejich jménem), včetně stávajícího protokolu a záznamů subjektů hodnocení, jsou výhradním vlastnictvím zadavatele.

Tyto materiály a informace (jak globální tak i částečné) nemohou být předány nebo vyzrazeny zúčastněnými lékaři nebo jakoukoli osobou jejich skupiny neautorizovaným osobám bez předchozího formálního písemného souhlasu zadavatele.

Zúčastněný lékař považuje veškeré informace obdržené, získané nebo odvozené během projektu za důvěrné a provede všechny nezbytné kroky, aby zajistil, že nedojde k porušení důvěrnosti kromě informací, které je nutno poskytnout ze zákona.

16.3 OCHRANA DAT

Osobní údaje pacienta a osobní údaje zúčastněného lékaře, které mohou být zařazeny do databáze zadavatele, budou používány ve shodě se všemi platnými zákony a vyhláškami.

Při archivaci nebo zpracování osobních dat týkajících se zúčastněného lékaře a/nebo pacientů zadavatel přijme veškerá náležitá opatření, aby zabezpečil data a zabránil přístupu k těmto datům jakoukoli neautorizovanou třetí stranou.

Veškeré údaje budou sbírány anonymně a jen ošetřující lékař bude mít možnost identifikovat pacienta. Pacienti při zařazení do projektu podepíší informovaný souhlas.

16.4 POJIŠTĚNÍ

Vzhledem k tomu, že se jedná o přísně neintervenci projekt, který nepřináší pacientovi žádná další rizika, není sjednáno zvláštní pojištění.

16.5 AUDITY ZADAVATELE A INSPEKCE KOMPETENTNÍMI ÚŘADY

Zúčastněný lékař se zavazuje, že povolí auditorům zadavatele / inspektorům kompetentních úřadů přímý přístup ke svým studijním záznamům ke kontrole s tím, že uvedený personál je vázán profesní mlčenlivostí a jako takový nevyzradí osobní totožnost nebo jiné osobní lékařské informace. **Přístup zástupců zadavatele do zdrojové dokumentace hodnocených subjektů však není možný.**

Zúčastněný lékař vynaloží maximální úsilí, aby pomohl s provedením auditů a inspekcí, a poskytne přístup ke všem nezbytným zařízením, údajům a dokumentům.

Jakmile bude zúčastněný lékař informován úřady o budoucí inspekci, uvědomí zadavatele a zmocní zadavatele k účasti na inspekci.

Během těchto inspekcí by měla být respektována důvěrnost ověřených dat a ochrana pacientů.

Veškeré výsledky a informace vyplývající z inspekcí kompetentními úřady budou zúčastněným lékařem ihned sděleny zadavateli.

Zúčastněný lékař provede náležitá opatření požadovaná zadavatelem, aby realizoval nápravné akce pro všechny problémy zjištěné během auditu nebo inspekcí.

16.6 PŘEDČASNÉ UKONČENÍ PROJEKTU

Zadavatel se může kdykoli a z jakéhokoli důvodu rozhodnout, že předčasně ukončí nebo přeruší projekt; rozhodnutí bude písemně sděleno zúčastněnému lékaři.

Zúčastněný lékař se může obdobně rozhodnout, že odstoupí z projektu, v takovém případě musí ihned písemně informovat zadavatele.

16.7 VLASTNICTVÍ A VYUŽITÍ VÝSLEDKŮ PROJEKTU

Zadavatel si zachová vlastnictví dat, výsledků, zpráv, nálezů a objevů souvisejících s tímto projektem. Zadavatel si proto vyhrazuje právo na použití dat z tohoto projektu pro jakékoli účely.

16.8 PUBLIKOVÁNÍ

Za prezentace a/nebo publikace je zodpovědný zadavatel.

Společnost Sanofi musí odeslat souhrnnou zprávu všem zdravotnickým odborníkům, kteří se účastnili studie, a musí poskytnout souhrnnou zprávu regulačním orgánům farmaceutického průmyslu (SÚKL, ŠÚKL) a na vyžádání výborům, které jsou zodpovědné za dohled nebo aplikaci příslušných kodexů.

Před hlavní publikací není povoleno žádné další zveřejnění. Jakékoli následné prezentace nebo publikace účastníkem projektu musí být zadavatelem schváleny a musí obsahovat odkaz na projekt a hlavní publikaci.

Konečné rozhodnutí o publikování jakéhokoli rukopisu / abstraktu / prezentace učiní zadavatel, kterému bude umožněno provést interní kontrolu a komentáře. Všechny rukopisy / abstrakty / prezentace musí být předloženy k interní kontrole zadavatelem minimálně čtyřicet pět (45) kalendářních dnů před podáním. Zadavatel může požadovat, aby v takové publikaci bylo či nebylo uvedeno jméno zadavatele a/nebo jména některých jeho zaměstnanců.

Zadavatel může na omezenou dobu oddálit publikování nebo sdělení, aby ochránil důvěrnost nebo chráněnou povahu informací v nich obsažených.

17 DODATKY K PROTOKOLU

Jakákoli změna protokolu bude zaznamenána formou písemného dodatku, který bude podepsán zúčastněným lékařem a zadavatelem a podepsaný dodatek bude připojen k tomuto protokolu.

V souladu s místní legislativou se jakákoli změna protokolu předkládá příslušným regulačním úřadům (např. SÚKL, Etické komise).

18 LITERATURA

1. Sharrett AR et al. *Circulation* 2001;104(10):1108-13.
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
3. Pollex RL et al. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13(2):363-81.
4. Fábryová Ľ. *MediNEWS(MEDIKOM)* 2014;3:34–39.
5. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372(16):1489-1499.
6. Cannon ChP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato Ch, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European Heart Journal* 2015; 36(19): 1186-1194.
7. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. ‘Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices’
8. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007)