

Protokol

Názov: Klinický register pacientov s ťažkou a veľmi ťažkou CHOCHP liečených prípravkom Daxas®

ID štúdie: RO-2455-407-RD

EudraCT: 2012-001275-36

Zadávatel: Takeda Pharmaceuticals International GmbH
Elif Coskuncay Yener, MD, MSc.
Global Respiratory Medical Affairs,
Thurgauerstrasse 130, 8152
Glattpark-Opfikon
Zuerich, Switzerland

Fáza skúšania: klinický register

Dátum konečnej verzie protokolu: 2. máj 2012

Tento dokument je vlastníctvom spoločnosti Takeda a zúčastnené strany by ho mali považovať za dôverný.

KOORDINAČNÝ MANAŽÉR ŠTÚDIE

Dr. Ajay. J. Shenoy
Associate Director spoločnosti phamax
#19, "KMJ Ascend"
1st Cross, 17th C Main
5th Block, Koramangala
Bangalore - 560 095, India

ODBORNÝ GARANT ŠTÚDIE

MUDr. Štefan Laššán, PhD
Vedúci lekár Jednotky intenzívnej starostlivosti Kliniky PaF LF SZU a UN Bratislava –
pracovisko Ružinov
Ružinovská 6, Bratislava, Slovensko
Finančné ohodnotenie garanta: celková čiastka 500 Euro - za pripomenkovanie protokolu,
aktívnu **účasť** na troch odborných stretnutiach a nevyhnutnú komunikáciu s centrami, spolu
20 hodín **práce**

AUTOR(i)

Smita Karpate, MD
Senior Consultant spoločnosti phamax
#19, "KMJ Ascend"
1st Cross, 17th C Main
5th Block, Koramangala
Bangalore - 560 095, India

MUDr. Vít Kandrnl
Divize klinických štúdií
Institút biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita
Kotlářská 2, 611 37 Brno, Česká republika

SCHVAĽOVATEĽ

Elif Coskuncay Yener, MD, MSc.
Global Respiratory Medical Affairs,
Thurgauerstrasse 130,
8152 Glattpark-Opfikon (Zuerich)

Zhrnutie

Názov: Klinický register pacientov s ťažkou a veľmi ťažkou CHOCHP liečených prípravkom Daxas®

Zapojené centrá

Vid' príloha 2

Ciele

- Primárny cieľ: zdokumentovať frekvenciu miernych a závažných exacerbácií po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom
- Sekundárne ciele:
 - Zdokumentovať priemerný čas medzi exacerbáciami u pacientov s CHOCHP po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní s frekvenciou exacerbácií počas 12-mesačného obdobia pred zahájením liečby prípravkom roflumilastom
 - Zdokumentovať zmeny funkcie pľúc pacientov po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní so vstupným vyhodnotením funkcie pľúc pri zaradení do štúdie
 - Zdokumentovať zmenu hmotnosti pacientov liečených roflumilastom pri vstupe (pri zaradení do štúdie) a počas nasledujúcich 12 mesiacov
 - Zdokumentovať symptómy CHOCHP pri vstupe (pri zaradení do štúdie), po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch. Hlavnými sledovanými symptómami budú dýchavica, chronický kašeľ, tvorba sputa, bolesť alebo zvieranie v hrudníku, únava, problémy so spánkom, obmedzenie domácich aktivít, strata hmotnosti a ďalšie
 - Zdokumentovať zdravotný stav pacienta

Metodológia

Bude sa jednať o observačnú, neintervenčnú, nekomparatívnu, prospektívnu štúdiu, pri ktorej bude prebiehať zber dát o pacientoch liečených roflumilastom v súlade so schváleným SPC pri jeho registrácii v piatich cieľových krajinách, bez toho, aby lekári zapojení do zberu dát zasahovali do bežných postupov liečby. Pacienti budú môcť byť do štúdie zaradení len vtedy, ak u nich predtým došlo k rozhodnutiu o nasadení liečby roflumilastom. Pacient

podstúpi len tie návštevy, diagnostické vyšetrenia a monitoring, ktoré by podstúpil aj v prípade, že by do tejto štúdie nebol zaradený. To znamená, že v rámci tejto štúdie budú zhromažďované len tie dáta, ktoré budú zaznamenané pri bežnej klinickej praxi. V rámci tejto štúdie nebudú potrebné žiadne ďalšie vyšetrenia ani návštevy pacienta. Štúdia nebude komparatívna, do štúdie budú zaradení len pacienti liečení roflumilastom. Konsekutívni pacienti, u ktorých sa plánuje nasadenie liečby roflumilastom, budú o štúdiu informovaní a požiadaní o súhlas s účasťou v štúdiu. Pacienti, ktorí splnia kritériá zaradenia, budú konsekutívne zaraďovaní do elektronickej databázy. Pacienti budú sledovaní v súlade s bežnou praxou. Údaje o sledovaní pacienta budú doplnené po 6 a po 12 mesiacoch liečby roflumilastom, a to v súlade so štandardnou klinickou praxou v jednotlivých centrách. V prípade, že u pacienta dôjde k ukončeniu liečby roflumilastom pred ukončením štúdie (12 mesiacov), bude pacient považovaný za vyradeného. Títo pacienti však budú z dôvodu bezpečnosti sledovaní ešte po dobu dvoch týždňov po ukončení liečby roflumilastom.

Kritériá pre výber pacientov budú v súlade s indikáciou schválenou pre roflumilast v Nemecku, Grécku, Slovensku, Nórsku a Kanade.

Počet subjektov

Celkovo bude do registra zapojených 70 centier a počas 12–mesačného obdobia bude sledovaných 1500 pacientov. Na Slovensku sa pre potreby následnej analýzy budú zbierať dáta o aspoň 250 pacientoch.

Podmienky a hlavné kritériá zaradenia pacienta

Na zaradenie do registra sú vhodní pacienti s ťažkou a veľmi ťažkou CHOCHP štádia 3 alebo 4, určenou na základe nových (01.01.2012) smerníc GOLD, u ktorých už skôr došlo k rozhodnutiu, že má byť zahájená liečba roflumilastom.

Trvanie sledovania subjektu

Pacienti budú sledovaní po dobu 12 mesiacov. Obdobie zaraďovania pacientov bude trvať 3 mesiace. Každý pacient sledovaný po dobu aspoň 6 mesiacov bude zaradený do záverečnej správy a publikácie.

Plánované zahájenie štúdie:

29. Jún 2012

Plánované ukončenie štúdie:

30. November 2013

Kritéria hodnotenia

Deskriptory populácie

Pacienti s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP štádia 3 alebo 4 podľa nových (01.01.2012) smerníc GOLD budú stratifikovaní podľa pohlavia, veku, hmotnosti, výšky, BMI, fajčenia, rasy, zamestnaneckého stavu, symptómov v anamnéze, prvých zaznamenaných symptómov, trvania CHOCHP v mesiacoch/rokoch, počtu exacerbácií 12 mesiacov pred zahájením liečby roflumilastom, prítomnosti rizikových faktorov a komorbidít.

Hlavné premenné výsledkov

- Primárny cieľ: zdokumentovať frekvenciu miernych a závažných exacerbácií po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom
- Sekundárne ciele:
 - Zdokumentovať priemerný čas medzi exacerbáciami u pacientov s CHOCHP po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní s frekvenciou exacerbácií počas 12-mesačného obdobia pred zahájením liečby roflumilastom
 - Zdokumentovať zmeny funkcie pľúc pacientov po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní so vstupným vyhodnotením funkcie pľúc pri zaradení do štúdie
 - Zdokumentovať zmenu hmotnosti pacientov liečených roflumilastom pri vstupe (pri zaradení do štúdie) a počas nasledujúcich 12 mesiacov
 - Zdokumentovať symptómy CHOCHP pri vstupe (pri zaradení do štúdie), po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch. Hlavnými sledovanými symptómami budú dýchavica, chronický kašeľ, tvorba sputa, bolesť alebo zvieranie v hrudníku, únava, problémy so spánkom, obmedzenie domácich aktivít, strata hmotnosti a ďalšie
 - Zdokumentovať zdravotný stav pacienta

Štatistické metódy – spôsob spracovania údajov

Analýza bude vykonaná na IBA (Institút Biostatistiky a Analýz) Masarykova Univerzita, Brno, ČR.

Pri analýze budú použité štandardné postupy deskriptívnej analýzy; pri všetkých výsledkoch bude uvedený počet vzoriek v základe pre daný výpočet; okrem toho bude uvedené platné N pre prípad, že kontinuálne premenné budú obsahovať chýbajúce hodnoty. V prípade kontinuálnych premenných bude uvedený medián doplnený o 5.– 95. percentil; deskriptívna analýza bude doplnená o parametrický popis. U kontinuálnych premenných, kde bude normalita dát overená pomocou Kolmogorov-Smirnovho testu, bude priemer doplnený o štandardnú odchýlku alebo 95% interval spoľahlivosti; pre lognormálne rozdelené dáta bude použitý geometrický priemer a jeho 95% interval spoľahlivosti. Kategorické dáta budú popísané pomocou kategórií absolútnej a relatívnej prevalencie (frekvencie) jednotlivých kategórií; pri výpočte percentuálnej hodnoty v rámci jednotlivých kategórií budú do výpočtu zahrnuté chýbajúce hodnoty.

Štatistická významnosť rozdielov medzi jednotlivými skupinami pacientov bude u kontinuálnych premenných analyzovaná pomocou Mann-Whitneyho U testu a Kruskal Wallisovho testu; tam, kde to bude vhodné, bude v prípade dvoch skupín ako doplňujúci analytický prístup použitý t-test alebo v prípade troch alebo viacerých skupín ANOVA nasledovaná Tukeyho post hoc testom. Na analýzu štatistickej významnosti rozdielov medzi časovými bodmi štúdie bude v prípade kontinuálnych premenných použitý párový t-test a/alebo Wilcoxonov párový test; na rovnaký účel bude v prípade kategorických premenných použitý McNemarov test.

Faktory, ktoré ovplyvňujú dosiahnutie uspokojivých výsledkov endpointu, budú v prípade binárnych endpointov analyzované pomocou logistickej regresie a v prípade kvantitatívnych endpointov s overenými mäťúcimi faktormi ako kovariátami pomocou všeobecných lineárnych modelov.

Pri všetkých analýzach bude ako hladina štatistickej významnosti použitá $\alpha=0.05$; všetky alternatívne hypotézy budú obojstranné. Analýzy budú vykonané pomocou programu SPSS 20.0.0 (spoločnosť IBM, 2011).

Dáta o nežiaducich účinkoch liečiva budú vyňaté z globálnej databázy bezpečnosti roflumilastu a zahrnuté do správy z tejto štúdie.

Obsah

1	Úvod	11
2	Ciele štúdie	11
3	Administratívna štruktúra štúdie	13
3.1	Zapojené centrá	13
3.2	Hlavné dokumenty	14
4	Etika	14
4.1	Etický priebeh štúdie	14
4.2	Nezávislá etická komisia	15
4.3	Informácie pre pacientov a písomný informovaný súhlas	15
5	Dizajn a plán štúdie	16
5.1	Plán štúdie	16
5.2	Diskusia k dizajnu štúdie	17
5.3	Výber sledovanej populácie	19
5.4	Sledovaná liečba	20
6	Priebeh štúdie	20
6.1	Indexový dátum	20
6.2	Prehľad zberu dát	21
7	Definícia deskriptorov pacienta a endpointov analýzy	22
8	Sledovanie bezpečnosti	23
8.1	Definície	23
8.2	Klasifikácia	23
8.3	Hlásenie nežiaducich účinkov liečiva a nežiaducich príhod	25
9	Kontrola a zabezpečenie kvality dát	26
9.1	Kontrola kvality	26
9.2	Audit z oddelenia zabezpečenia kvality	26
9.3	Inšpekcia Inštitucionálneho posudzovacieho výboru/nezávislej etickej komisie alebo príslušného orgánu verejnej správy	26
9.4	Správa dát	26
9.4.1	Nástroje na zber a tok dát	27
10	Štatistické metódy a určenie veľkosti vzorky	28
10.1	Plán štatistickej analýzy	28
10.2	Priebežné analýzy	29
10.3	Určenie veľkosti vzorky	29

11 Správy	29
12 Publikácie	30
13 Archivácia študijnej dokumentácie	30
14 Použitá literatúra	30

PRÍLOHY

1. SPC roflumilastu
2. Vedecký garant a zapojené centrá na Slovensku

Zoznam skratiek a definície pojmov

BMI:	Index telesnej hmotnosti (Body Mass Index)
CAT:	Test vyhodnotenia CHOCHP (COPD assessment test)
CRF:	Záznam subjektu hodnotenia (Case Report Form)
CRO:	Zmluvná výskumná organizácia (Contract Research Organisation)
CHOCHP:	Chronická obštrukčná choroba pľúc
FEV ₁ :	Jednosekundový úsilný výdychový objem
FVC:	Úsilná vitálna kapacita (expiračná)
GCP:	Správna klinická prax (Good Clinical Practice)
GOLD:	Globálna iniciatíva proti CHOCHP (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GPP:	Správna farmakoepidemiologická prax (Good Pharmacoepidemiology Practice)
ICH:	Medzinárodná konferencia o harmonizácii (International Conference on Harmonisation)
IKS:	Inhalačné kortikosteroidy
NEK:	Nezávislá etická komisia
IRB:	Inštitucionálny posudzovací výbor (Institutional Review Board)
LABA:	Dlhodobo pôsobiace β 2-mimetiká
LAMA:	Dlhodobo pôsobiace anticholinergiká
PSUR:	Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report)
SAE:	Závažná nežiaduca udalosť (Serious Adverse Event)
SAMA:	Krátkodobo pôsobiace anticholinergiká
SPC:	Súhrn údajov o prípravku (Summary of Product Characteristics)

1 Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa kvôli svojmu zvyšujúcemu sa výskytu a súvisiacej morbidite a mortalite stáva významným globálnym zdravotným problémom. Na základe odhadov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) trpí miernou až ťažkou CHOCHP asi 80 miliónov ľudí na celom svete. V roku 2005 na následky CHOCHP zomrelo viac než 3 milióny ľudí, čo predstavuje 5% všetkých úmrtí na svete (1). Predpokladá sa, že celkový počet úmrtí na následky CHOCHP sa v nasledujúcich 10 rokoch zvýši o >30% a podľa odhadov sa tak CHOCHP do roku 2030 stane treťou hlavnou príčinou úmrtí na svete. Roflumilast (prípravok Daxas®) je nové perorálne podávané liečivo indikované na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s ťažkou CHOCHP (2) (postbronchodilatačné FEV1 nižšie než 50% predpokladanej hodnoty) spojenou s chronickou bronchitídou, s častými exacerbáciami v anamnéze, indikované ako prídavná liečba k liečbe bronchodilatátormi. Ohľadne účinnosti a bezpečnosti roflumilastu bolo vykonaných niekoľko krátkodobých klinických štúdií a údaje z týchto štúdií boli hojne publikované.

Je potrebné preskúmať dlhodobé vplyvy tejto liečby na progresiu ochorenia a na pľúcne funkcie, vedľajšie účinky liečby a kvalitu života pacientov liečených roflumilastom. Indikáciou je ťažká CHOCHP spojená s chronickou bronchitídou a časté exacerbácie v anamnéze.

Pacientsky register je efektívnym nástrojom na zber dát pacientov s CHOCHP liečených roflumilastom, ktorý umožní preukázať účinnosť roflumilastu v postmarketingovom prostredí.

2 Ciele štúdie

- Primárny cieľ: zdokumentovať frekvenciu miernych a závažných exacerbácií po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom
- Sekundárne ciele:
 - Zdokumentovať priemerný čas medzi exacerbáciami u pacientov s CHOCHP po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní s frekvenciou exacerbácií počas 12-mesačného obdobia pred zahájením liečby roflumilastom
 - Zdokumentovať zmeny funkcie pľúc pacientov po 6 a 12 mesiacoch liečby roflumilastom v porovnaní so vstupným vyhodnotením funkcie pľúc pri zaradení do štúdie
 - zdokumentovať zmenu hmotnosti pacientov liečených roflumilastom od zaradenia do štúdie po dobu nasledujúcich 12 mesiacov

- zdokumentovať symptómy CHOCHP pri vstupe (pri zaradení do štúdie), po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch. Hlavnými sledovanými symptómami budú dýchavica, chronický kašeľ, tvorba sputa, bolesť alebo zvieranie v hrudníku, únava, problémy so spánkom, obmedzenie vykonávania domácich aktivít, strata hmotnosti a ďalšie
- zdokumentovať zdravotný stav pacienta

Budú sa hodnotiť nasledujúce parametre:

- Incidencia a frekvencia miernych a závažných exacerbácií bude analyzovaná nasledovne:
 - 12 mesiacov pred zaradením do štúdie vs. 6 prvých mesiacov liečby roflumilastom
 - 12 mesiacov pred zaradením do štúdie vs. 12 mesiacov liečby roflumilastom
 - Prvých 6 mesiacov liečby roflumilastom vs. druhých 6 mesiacov liečby roflumilastom
- Priemerný čas medzi exacerbáciami a trvanie exacerbácií bude hodnotený nasledovne:
 - 12 mesiacov pred zaradením do štúdie vs 6 prvých mesiacov liečby roflumilastom
 - 12 mesiacov pred zaradením do štúdie vs. 12 mesiacov liečby roflumilastom
 - Prvých 6 mesiacov liečby roflumilastom vs. druhých 6 mesiacov liečby roflumilastom
- Počet hospitalizácií z dôvodu exacerbácií CHOCHP počas 12-mesačného obdobia pred zaradením do štúdie a po 12 mesiacoch liečby
- Zmeny pľúcnych funkcií:
 - porovnanie pľúcnych funkcií pri zaradení do štúdie a po 6 mesiacoch liečby roflumilastom
 - porovnanie pľúcnych funkcií po 6 mesiacoch a 12 mesiacoch liečby roflumilastom
- Zmena hmotnosti v období od zaradenia do štúdie po dobu nasledujúcich 12 mesiacoch liečby roflumilastom
- Nežiaduce účinky lieku počas obdobia liečby (hlásené pri post-marketingovom sledovaní)
- Compliance pacienta počas obdobia liečby bude hodnotená po 6 a 12 mesiacoch liečby na základe:

- Odhadu ošetrojúceho lekára ohľadne dávky roflumilastu, ktorú pacient prijal, vyjadrenej v percentách
 - Odpovede pacienta na otázku ohľadne jeho compliance
- Konkomitantné podávanie inhalačných bronchodilatátorov a kortikosteroidov, samostatne alebo v kombinácii
- Zdravotný stav hodnotený pomocou klinického testu vyhodnotenia CHOCHP (CAT). Tento dotazník bude vyplnený pri zaradení do štúdie, po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch liečby roflumilastom

3 Administratívna štruktúra štúdie

Zadávateľ:

Takeda Pharmaceuticals International GmbH
Elif Coskuncay Yener, MD, MSc.
Global Respiratory Medical Affairs,
Thurgauerstrasse 130, 8152
Glattpark-Opfikon
Zuerich, Switzerland

Zapojené centrá a hlavní predstavitelia centier

Vid' príloha 2

Zmluvné výskumné organizácie:

phamax access solutions.
#19, "KMJ Ascend"
1st Cross, 17th C Main
5th Block, Koramangala
Bangalore - 560 095
India

3.1 Zapojené centrá

Štúdia bude prebiehať v približne 70 centrách aspoň v 5 krajinách: Nemecku, Grécku, Slovensku, Nórsku a Kanade. Do registra budú zapojené nemocnice a špecializovaní

ambulantní lekári. Na Slovensku bude do registra zapojených 13 centier. Skúšajúcimi lekármi budú pneumológovia.

Takeda bude uchovávať záznamy o zástupcoch centier – osobách zodpovedných za jednotlivé centrá zapojené do štúdie.

3.2 Hlavné dokumenty

Pred zahájením registra musí mať spoločnosť Takeda k dispozícii nasledujúce hlavné dokumenty:

- písomný súhlas medzi spoločnosťou Takeda a centrami zapojenými do registra
- podpísaný a dátumom označený súhlas so znením protokolu a jeho prípadnými úpravami, s originálnymi podpismi zástupcov centier
- list Informácii pre pacienta a formulár Informovaného súhlasu v miestnom jazyku (o ktorých bola upovedomená /ktoré schválila nezávislá etická komisia(e)
- písomný súhlas nezávislej etickej komisie
- súhlas príslušného orgánu verejnej správy podľa zákonov daného štátu

4 Etika

Táto štúdia je observačná a jej vykonanie neovplyvní zapojené subjekty, okrem toho, že dôjde k zberu informovaných súhlasov s použitím dát pacienta a pacienti pri troch návštevách dostanú dotazník vyhodnotenia CHOCHP (CAT), aby bolo možné zhodnotiť dopad tejto choroby na vykonávanie každodenných aktivít a pocit pohody pacientov. Liečba pacientov nebude týmto zberom dát ovplyvnená.

4.1 Etický priebeh štúdie

Táto štúdia bude vedená v súlade s protokolom, v súlade so súčasnou verziou Helsinskej deklarácie z roku 2008 (Šiesta revízia, 59. stretnutie v Seoule (3), Správna farmakoepidemiologická prax (GPP) Revízia 2: Apríl 2007) a v súlade s príslušnými zákonmi danej krajiny (4). Zvláštna pozornosť bude venovaná ochrane dát. S dátami sa bude nakladať podľa smerníc EU: Smernice 95/46/EC (5), Smernice 2002/58/EC, Smernice 2006/24/EC (6). Spoločnosť Takeda a poverené CRO zaistia, aby protokol, jeho úpravy a list Informácii pre pacienta/formulár Informovaného súhlasu boli podľa miestnych požiadaviek poskytnuté príslušnej nezávislej etickej komisii. V prípade, že to zákony danej krajiny vyžadujú, je spoločnosť Takeda zodpovedná za dodržiavanie požiadaviek ICH na poskytnutie každoročnej aktualizácie dokumentácie nezávislej etickej komisii.

4.2 Nezávislá etická komisia

Podľa príslušných zákonov danej krajiny spoločnosť Takeda, poverená CRO alebo zástupcovia jednotlivých centier:

- upovedomia alebo získajú súhlas nezávislej etickej komisie so znením protokolu, jeho prípadnými úpravami a so znením Informácií pre pacienta/Informovaného súhlasu a CRF

Spoločnosť Takeda alebo poverené CRO poskytnú nezávislej etickej komisii požadované dokumenty, ako napríklad:

- periodické aktualizácie týkajúce sa priebehu štúdie
- oznámenie o ukončení štúdie
- zhrnutie výsledkov štúdie

Spoločnosť Takeda bude uchovávať aktualizovaný zoznam obsahujúci dátumy poskytnutia a schválenia dokumentov predložených nezávislej etickej komisii a kópiu tohto zoznamu poskytne i zástupcom jednotlivých centier. Kópie jednotlivých dokumentov budú k dispozícii na vyžiadanie.

Orgány verejnej správy

Spoločnosť Takeda alebo poverená CRO zašle požadované dokumenty príslušnému orgánu verejnej správy, prípadne ďalším kompetentným národným a regionálnym orgánom. Spoločnosť Takeda bude uchovávať aktualizovaný zoznam obsahujúci všetky dátumy poskytnutia a schválenia jednotlivých dokumentov a všetky ich kópie.

4.3 Informácie pre pacientov a písomný informovaný súhlas

Zástupcovia daného centra musia subjektu (prípadne jeho zákonnému zástupcovi) ústne a písomne poskytnúť informácie o tejto štúdii v takej forme, aby im subjekt (alebo jeho zákonný zástupca) porozumel. Ďalej musia jednotliví zástupcovia pred zberom identifikovateľných informácií o subjekte (ďalej len osobných údajov) spoločnosťou Takeda získať od subjektu (prípadne od jeho zákonného zástupcu) písomný súhlas. Pred udelením súhlasu musí mať subjekt (prípadne jeho zákonný zástupca) dostatok času na zváženie a na kladenie otázok. Keďže ide o observačnú štúdiu, súhlas sa týka len samotného zberu dát a nejedná sa o súhlas s žiadnym intervenčným postupom alebo liečbou.

Subjekt musí súhlasiť s tým, že jeho/jej dáta budú spracované a uchovávané v anonymnej forme pre potreby vyhodnotenia tejto štúdie a prípadných neskorších prehľadových správ. Dáta tiež môžu byť v anonymnej forme postúpené tretím stranám, napr. ďalším spoločnostiam alebo úradom, ktoré sa môžu nachádzať v iných krajinách, kde sa regulácia dát môže líšiť.

Subjekt, prípadne jeho zákonný zástupca, má právo svoj súhlas kedykoľvek bez udania dôvodu odvolať. Vo formulári Informovaného súhlasu sa uvádza, že v prípade odvolania súhlasu budú dáta nazbierané pred týmto odvolaním v databáze uchované. Jednotlivé centrá musia uchovávať originály podpísaných formulárov Informovaného súhlasu.

Ďalšie detaily sú uvedené v liste Informácií pre pacienta a vo formulári Informovaného súhlasu.

5 Dizajn a plán štúdie

Táto štúdia má charakter „neintervenčnej štúdie“, definovanej Smernicou 2001/20/EC (4) a bude vedená v súlade s pravidlami Správnej farmakoepidemiologickej praxe (2).

To znamená, že:

- o použití príslušného liečebného postupu u subjektu nie je rozhodnuté vopred na základe protokolu štúdie, ale v súlade s bežnou praxou
- subjekt nepodstúpi žiadne ďalšie diagnostické postupy ani monitoring
- na analýzu zhromaždených dát budú použité epidemiologické metódy
- roflumilast bude predpísaný v súlade s rozhodnutím o registrácii
- preskripcia roflumilastu nebude v žiadnom prípade závisieť na rozhodnutí zahrnúť subjekt do štúdie

5.1 Plán štúdie

Plánované zahájenie štúdie:	Jún 2012
Plánované zahájenie zberu dát:	Jún 2012
Plánované ukončenie štúdie:	November 2013
Plánované ukončenie zberu dát:	November 2013
Plánované vytvorenie správy o štúdi:	December 2013

Zahájenie štúdie je definované ako zaznamenanie údajov prvého pacienta hneď po získaní ním podpísaného informovaného súhlasu. Koniec štúdie je definovaný uplynutím 12 mesiacov od zahájenia liečby posledného zaradeného do štúdie.

Spoločnosť Takeda zaistí, aby boli podľa zákonov danej krajiny o ukončení štúdie informované príslušné orgány verejnej správy a nezávislá etická komisia.

Na základe nových poznatkov sa spoločnosť Takeda môže rozhodnúť štúdiu predčasne ukončiť. V takom prípade bude neodkladne informovaná príslušná komisia(e), zapojené centrá, nezávislá etická komisia(e) a príslušné orgány verejnej správy.

Každému pacientovi bude pridelený „indexový dátum“, ktorý sa zhoduje s dátumom podpisu informovaného súhlasu daného pacienta.

5.2 Diskusia k dizajnu štúdie

Bude sa jednať o observačnú, neintervenčnú, nekomparatívnu, prospektívnu štúdiu, pri ktorej bude prebiehať zber dát o pacientoch liečených roflumilastom v piatich cieľových krajinách, bez toho, aby lekári zapojení do zberu dát zasahovali do bežných postupov liečby. Pacienti budú môcť byť do štúdie zaradení len vtedy, ak u nich predtým došlo k rozhodnutiu o nasadení liečby roflumilastom. Pacient podstúpi len tie návštevy, diagnostické vyšetrenia a monitoring, ktoré by podstúpil aj v prípade, že by do tejto štúdie nebol zaradený. To znamená, že v rámci tejto štúdie budú zhromažďované len tie dáta, ktoré budú zaznamenané pri bežnej klinickej praxi. V rámci tejto štúdie nebudú potrebné žiadne ďalšie vyšetrenia ani návštevy pacienta. Štúdia nebude komparatívna, do štúdie budú zaradení len pacienti liečení roflumilastom. Konsekutívni pacienti, u ktorých sa plánuje nasadenie liečby roflumilastom, budú o štúdiu informovaní a požiadaní o súhlas s účasťou v štúdiu. Pacienti, ktorí splnia kritériá zaradenia, budú konsekutívne zaraďovaní do elektronickej databázy. Pacienti budú sledovaní v súlade s bežnou praxou. Údaje o sledovaní pacienta budú doplnené po 6 a po 12 mesiacoch liečby roflumilastom, a to v súlade so štandardnou klinickou praxou v jednotlivých centrách. V prípade, že u pacienta dôjde k ukončeniu liečby roflumilastom pred ukončením štúdie (12 mesiacov), bude pacient považovaný za vyradeného. Títo pacienti však budú z dôvodu bezpečnosti sledovaní ešte po dobu dvoch týždňov po ukončení liečby roflumilastom.

Kritéria pre výber pacientov budú v súlade s indikáciou schválenou pre roflumilast v Nemecku, Grécku, Slovensku, Nórsku a Kanade.

Štatistická analýza dát v rámci tohto projektu bude brať do úvahy nasledujúce obmedzenia a možné zdroje skreslenia:

- Zaradenie pacientov v zúčastnených krajinách môže byť ovplyvnené dostupnosťou danej liečby a miestnymi podmienkami jej nasadenia; tým môže dôjsť k odlišnej štruktúre súboru pacientov v zúčastnených krajinách.
- Podobné obmedzenie môže nastať pri konkomitantnej terapii, keďže táto môže byť ovplyvnená národnými pravidlami a preferenciami jednotlivých centier. Tým môže dôjsť k odlišnej štruktúre monoterapie a použitých liečebných kombinácií.
- Možné zmeny odporúčaných postupov pre liečbu roflumilastom alebo postupov pre konkomitantnú liečbu.
- Nejde o „intervenčnú klinickú štúdiu“. Pri tejto štúdii preto nebude prebiehať štandardný monitoring, čo môže do istej miery ovplyvniť kvalitu zadaných dát. Uvádzame hlavné problémy, ktoré môžu nastať:

- Teoreticky je možné, že budú zaradení pacienti, ktoré sú roflumilastom liečení off-label.
 - Predpokladáme, že všetky nežiaduce udalosti budú v databáze riadne zaznamenané. Medzi zdrojovými dátami a dátami v databáze však môže dôjsť k nezrovnalostiam.
 - Compliance s liečbou môže byť horšia než v kontrolovaných klinických štúdiách; to nám umožní zaznamenať účinky liečby pri štandardnej klinickej praxi. Dôjde však k obmedzeniu možnosti porovnania výsledkov tejto štúdie s klinickými štúdiami zameranými na roflumilast
- Pri konečnej analýze je potrebné vziať do úvahy zastúpenie rôznych druhov centier (to jest primárne, sekundárne, terciárne referenčné centrá), medzi ktorými sa liečba môže významne líšiť
 - Channelling bias (napr. ak sa populácia pacientov, ktorá dostáva sledovanú liečbu, líši od populácie, ktorá je liečená komparátorom alebo ktorá nie je liečená – očakáva sa napríklad to, že roflumilast bude 'channelled', t.j. prednostne predpisovaný pacientom so závažnejšou CHOCHP (skreslenie z dôvodu indikácie/skreslenie z dôvodu závažnosti,
 - Selektčné bias (ak zapojené centrá alebo zástupcovia centier nie sú reprezentatívnou vzorkou danej krajiny/regiónu/kategórie alebo daného centra),

- Selekčné bias (napr. do štúdie nie sú zaradené všetky potenciálne vhodné subjekty, u všetkých subjektov nie je rovnaká pravdepodobnosť udelenia súhlasu s účasťou vo štúdiu, ak v prípade štúdií s liečbou komparátorom sledovanú populáciu užívajúcu komparátor tvorí len vzorka populácie – táto vzorka nemusí byť reprezentatívna),
- Observačné bias (v prípade, že u subjektov z rôznych sledovaných skupín alebo skupín so špecifickým výsledkom) budú získané neporovnateľné informácie a ďalšie predvídateľné potenciálne matúce faktory (rozdiely medzi skupinami pacientov v charakteristikách, ktoré nezávisia od sledovanej liečby, ale môžu mať vplyv na výsledné dáta).

5.3 Výber sledovanej populácie

Kritéria zaradenia:

- pacienti, u ktorých sa už rozhodlo o nasadení liečby prípravkom Daxas®
- potvrdená diagnóza ťažkej až veľmi ťažkej CHOCHP štádia 3 alebo 4 podľa nových (01.01.2012) smerníc GOLD
- pacienti s CHOCHP spojenou s chronickou bronchitídou
- pacienti, ktorí už boli liečení dlho pôsobiacimi bronchodilatátormi LABA alebo LAMA alebo kombináciou dlho pôsobiacich bronchodilatátorov a inhalačných kortikosteroidov. Okrem toho môžu ako doplnenie udržiavacej liečby dostávať krátko pôsobiace bronchodilatátory (SAMA alebo SABA)
- aspoň 1 mierna alebo závažná exacerbácia počas 12-mesačného obdobia pred zaradením do štúdie
- vek nad 40 rokov
- podpis informovaného súhlasu so zberom dát pre potreby tejto štúdie

Vyradovacie kritériá:

Pri kontraindikáciách štandardnej liečby podľa SPC, vrátane uvedených upozornení.

Subjekty by do štúdie mali byť zaradené len raz.

Omylom zhromaždené dáta subjektov, u ktorých nie je k dispozícii informovaný súhlas, nebudú do analýzy zahrnuté alebo budú z databázy vymazané.

5.4 Sledovaná liečba

Roflumilast (prípravok Daxas®) na liečbu CHOCHP je k dispozícii vo forme 500µg poľahovaných tabliet určených na perorálne podanie. Prípravok by mal byť podávaný v súlade s SPC, t.j. v dávke 500µg raz denne.

6 Priebeh štúdie

6.1 Indexový dátum

Dátum podpísania informovaného súhlasu bude definovaný ako indexový dátum. Ak nebude uvedený iný dátum, všetky ostatné časové body zberu dát sa vzťahujú k tomuto dátumu.

6.2 Prehľad zberu dát

Časový plán zberu dát	Vstupné dáta	Po 6 mesiacoch liečby roflumilastom	Po 12 mesiacoch liečby roflumilastom	Follow-up	Koniec zberu dát
Typ údajov					
Informovaný súhlas	✓	--	--	--	--
Demografické údaje	✓	--	--	--	--
Fajčenie v anamnéze	✓	✓	✓	--	--
CHOCHP v anamnéze	✓	✓	✓	✓	✓
Exacerbácie v anamnéze	✓	--	--	--	--
Respiračná liečba	✓	✓	✓	--	--
Komorbidity	✓	✓	✓	--	✓
Liečba roflumilastom	--	✓	✓	--	
Compliance s liečbou	--	✓	✓	--	✓
Pľúcne funkcie (ak sú údaje dostupné)	✓	✓	✓	--	--
CAT	✓	✓	✓	--	--

7 Definícia deskriptorov pacienta a endpointov analýzy

Hlavné výsledné premenné (získané po 6 mesiacoch)

Hodnotenie účinnosti

- Mierne a závažné exacerbácie
- Spirometrické údaje: FEV1, FVC, FEV/FVC
- Skóre dýchavičnosti MRC
- Test vyhodnotenia CHOCHP (CAT)

Hodnotenie bezpečnosti

- Meranie telesnej hmotnosti
- Nežiaduce účinky lieku (hlásené len prostredníctvom post-marketingového sledovania; jednotlivé hlásenia budú označené ID číslom štúdie, aby ich bolo možné prevziať z globálnej databázy bezpečnosti)

Hlavné výsledné premenné (získané po 12 mesiacoch)

Hodnotenie účinnosti

- Mierne a závažné exacerbácie
- Spirometrické údaje: FEV1, FVC, FEV/FVC
- Skóre dýchavičnosti MRC
- Test vyhodnotenia CHOCHP (CAT)

Hodnotenie bezpečnosti

- Meranie telesnej hmotnosti
- Nežiaduce účinky lieku (hlásené len prostredníctvom post-marketingového sledovania)

Do úvahy by sa mali vziať nasledujúce premenné

- Exacerbácie (kategorizácia, prípadne relevantné subkategórie)
- Pľúcne funkcie (relevantné parametre)
- Závažnosť CHOCHP (podľa kritérií GOLD)
- Respiračná medikácia (jej klasifikácia, prípadne rozdelenie do skupín)
- Komorbidity (rozdelenie do skupín, obzvlášť významné komorbidity)
- Subjektívne výsledky udávané pacientom [definícia, nástroje použité na vyhodnotenie, minimálny klinicky významný rozdiel (MID)]

8 Sledovanie bezpečnosti

Údaje o nežiaducich účinkoch lieku budú prevzaté z globálnej databázy bezpečnosti roflumilastu a zahrnuté do správy z tejto štúdie.

8.1 Definície

Nežiaduca udalosť

Nežiaduca udalosť je akákoľvek nepriaznivá zdravotná udalosť, ktorá sa môže u pacienta objaviť pri užívaní daného medicínskeho produktu, ale ktorá nemusí mať bezprostredne kauzálny vzťah s touto liečbou. Nežiaducou udalosťou preto môže byť akýkoľvek nepriaznivý a neočakávaný prejav (napr. abnormálny laboratórny nález), symptóm, nové ochorenie alebo zhoršenie závažnosti či frekvencie konkomitantného ochorenia, ktoré sa časovo zhoduje s užívaním daného medicínskeho produktu a ktoré s týmto medicínskym produktom môže, ale nemusí súvisieť.

Nežiaduci účinok liečiva

Nežiaduci účinok liečiva je akákoľvek odozva na medicínsky produkt, ktorá je škodlivá a neočakávaná a ku ktorej dôjde pri podaní dávok, ktoré sa u človeka bežne používajú na profylaxiu, diagnózu alebo liečbu ochorení alebo na obnovenie, úpravu alebo zmenu fyziologickej funkcie.

Odozva v tomto kontexte znamená, že príčinná súvislosť medzi medicínskym produktom a nežiaducou udalosťou je aspoň do určitej miery možná.

Nežiaduci účinok okrem toho zahŕňa aj nežiaduce klinické následky spojené s nedodržaním odporúčaní uvedených SPC alebo nedodržaním podmienok marketingu a používania daného produktu (vrátane predpisovania vyšších než odporúčaných dávok, nadužívania alebo zneužívanie liečiva).

8.2 Klasifikácia

Závažnosť

Závažný nežiaduci účinok alebo príhoda je akýkoľvek nežiaduci účinok alebo príhoda, ktorá má za následok úmrtie pacienta, ohrozuje jeho život, vyžaduje jeho hospitalizáciu alebo predĺženie súčasnej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné poškodenie zdravia alebo vznik pracovnej neschopnosti, alebo sa prejaví ako anomália alebo vrodená vada u jeho potomkov.

Za život ohrozujúci v tomto kontexte sa považuje taký účinok/príhoda, pri časovom priebehu ktorej nastalo u pacienta riziko úmrtia. Neoznačuje účinok/príhodu, ktorá by bola mohla v prípade závažnejšieho priebehu hypoteticky spôsobiť úmrtie pacienta.

Pri rozhodovaní, či budú ďalšie možné situácie považované za závažné, by mal lekár postupovať podľa svojho lekárskeho a vedeckého úsudku (ide napríklad o medicínske príhody, ktoré z okamžitého hľadiska nemusia byť život ohrozujúce, ani nemusia mať za následok úmrtie alebo hospitalizáciu pacienta, ale môžu pacienta ohroziť alebo vyžadovať lekársky zásah ako prevenciu niektorého z vymenovaných stavov).

O tento typ príhody sa jedná napríklad v prípade nutnosti intenzívnej liečby alergického bronchospasmu, poruchy zloženia krvi alebo konvulzie v pohotovostnej ambulancii alebo doma bez toho, aby bola nutná hospitalizácia, ďalej napríklad v prípade vzniku závislosti alebo zneužívania liečiva.

Za závažný nežiaduci účinok sa tiež považuje akékoľvek podozrenie na prenos infekčného agens prostredníctvom medicínskeho produktu.

Intenzita

Intenzita nežiaducej príhody sa hodnotí na základe klinického pozorovania.

- **Mierna:** prechodné symptómy, ktoré nemajú vplyv na vykonávanie každodenných aktivít subjektu
- **Stredná:** výrazné symptómy, ktoré do istej miery majú vplyv na vykonávanie každodenných aktivít subjektu
- **Ťažká:** značný vplyv na vykonávanie každodenných aktivít subjektu

Kauzalita

- **Súvisí s podaným liečivom:**
existuje dôvodný časový vzťah medzi podaním medicínskeho produktu a danou udalosťou, pričom neexistuje iné zjavné vysvetlenie jej výskytu
- **Nesúvisí s podaným liečivom**
pre danú udalosť existuje(ú) alternatívne vysvetlenie(a) (danú udalosť je napríklad možné vysvetliť jedným alebo viacerými z nasledujúcich bodov:
a) zdravotným stavom subjektu (anamnéza, progresia choroby, indikácia),
b) konkominantnou medikáciou, ktorá má túto udalosť uvedenú v rozhodnutí o registrácii alebo c) k danej udalosti došlo pred nasadením príslušného medicínskeho produktu.

Vývoj stavu pacienta

- **Fatálny následok:** Subjekt na následky danej udalosti zomrel. Ak subjekt zomrel z iného dôvodu než na následky danej udalosti, ako výsledok udalosti by mala byť označená možnosť 'Pacient sa neuzdravil' alebo 'Pacient sa zotavuje'
- **Pacient sa uzdravil/Príhoda odznela:** Subjekt sa z danej udalosti úplne vyliečil alebo sa jeho stav vrátil do stavu pozorovaného pred výskytom danej udalosti
- **Pacient sa zotavuje/Príhoda odznieva:** Daná udalosť sa zlepšuje, ale subjekt stále nie je úplne uzdravený
- **Pacient sa neuzdravil/Príhoda neodznela:** Udalosť v čase nahlásenia stále pokračuje a subjekt sa stále neuzdravil
- **Pacient sa uzdravil s trvalým následkom/Príhoda odznela s trvalým následkom:** U subjektu došlo k trvalému a významnému poškodeniu zdravia/vzniku pracovnej neschopnosti (napr. došlo k slepote, hluchote alebo paralýze).
- **Nie je známe:** Ak vývoj stavu pacienta nie je známy alebo nebol nahlásený.

8.3 Hlásenie nežiaducich účinkov liečiva a nežiaducich príhod

V rámci tejto štúdie sa nebudú zbierať žiadne údaje o nežiaducich príhodách a nežiaducich účinkoch liečiv.

Prípadné nežiaduce účinky a prípady tehotenstva počas štúdie a ďalšie informácie o ich vývoji by mal príslušným orgánom podľa zákonov danej krajiny poskytnúť lekár čo najskôr potom, ako sa o nich dozvie. Okrem toho budú u nežiaducich účinkoch súvisiacich s produktom spoločnosti Takeda, budú spoločnosti Takeda zaslané kópie týchto hlásení.

Všetky údaje týkajúce sa bezpečnosti sledovaných subjektov, ktoré budú zaznamenané v databáze alebo hlásené spoločnosti Takeda podľa postupu určeného pre liečivá na trhu (závažné a nezávažné nežiaduce účinky liečiva), musia byť zhrnuté v Správe o neintervenčnej štúdii.

9 Kontrola a zabezpečenie kvality dát

9.1 Kontrola kvality

Pri zbere dát budú použité elektronické formuláre na zber dát (eCRF). Pre potreby čistenia dát budú v programe nastavené automatické kontroly dát vrátane minimálneho/maximálneho počtu číselných hodnôt. Povinné otázky budú jasne zvýraznené; odpovede budú povinné. Detailnejšia manuálna kontrola dát bude vykonaná pri príprave analýzy po 6 a po 12 mesiacoch. V centrách nebude rutinne prebiehať overovanie zdrojových dát (SDV), automatické a manuálne kontroly a následná kontrola zdrojovej dokumentácie však umožní identifikovať hlavné problémy týkajúce sa kvality dát.

9.2 Audit z oddelenia zabezpečenia kvality

Oddelenie Medzinárodného zabezpečenia klinickej kvality (The International Clinical Quality Assurance) spoločnosti Takeda môže vykonať audit štúdie a overiť si, či štúdia prebieha v súlade s protokolom a štandardnými operačnými postupmi spoločnosti Takeda a či sú zhromaždené dáta správne a úplné.

9.3 Inšpekcia Inštitucionálneho posudzovacieho výboru/nezávislej etickej komisie alebo príslušného orgánu verejnej správy

Zástupcovia Inštitucionálneho posudzovacieho výboru/nezávislej etickej komisie alebo príslušného orgánu verejnej správy môžu v niektorých zriedkavých prípadoch vykonať inšpekciu štúdie v jednotlivých centrách. Po tom, čo zástupca centra dostane informáciu o takejto inšpekcii, bude okamžite kontaktovať spoločnosť Takeda a na vyžiadanie záznamy sprístupní. Inšpektor musí byť upovedomený o tom, že účastníci štúdie neudelili súhlas s prístupom k osobným údajom.

9.4 Správa dát

Správa dát bude vykonávaná podľa Plánu správy dát (Data Management Plan), ktorý musí byť písomný a schválený pred vytvorením finálnej podoby databázy štúdie. Poskytovateľ správy dát by mal predtým, než budú nástroje pre zber dát sprístupnené jednotlivým centrá, všetky dátové formáty schváliť. Ak u subjektu nie je k dispozícii podpísaný informovaný súhlas napriek tomu, že o neho bol subjekt požiadaný, dáta tohto subjektu nebudú do databázy vložené alebo budú z databázy vymazané.

Ak bude subjekt omylom zaradený do štúdie viackrát než raz, v databáze budú uchované a pre účely analýzy dostupné len dáta týkajúce sa jeho prvého zaradenia do štúdie. Údaje z neskoršieho zaradenia budú podľa potreby prevedené do prvého súboru dát, v prípade, že sa týkajú daného časového obdobia sledovania.

Ak bude subjekt do štúdie zaradený napriek tomu, že je liečený off-label (mimo odporúčaní uvedených v SPC), údaje budú v databáze uchované a analyzované zvlášť ako súčasť súhrnných analýz popísaných v Pláne štatistickej analýzy (Statistical Analysis Plan).

V rámci štúdie sa musia dodržiavať aktuálne Inštrukcie štandardného kódovania spoločnosti Takeda (Takeda Standard Coding Instructions), a to pri kódovaní lekárskej anamnézy, konkomitantných ochorení (MedDRA), konkomitantnej medikácie (WHO-Drug) a nežiaducich príhod/účinkov (MedDRA).

Subjekty budú v databáze identifikované len prostredníctvom ID štúdie, ID centra a čísla subjektu.

9.4.1 Nástroje na zber a tok dát

Zapojené centrá dostanú od spoločnosti Takeda k dispozícii nástroje na zber dát (CRF, prístup k elektronickým formulárom, atd.) Do databázy je vhodné doplňovať čo najkompletnejšie súbory dát. Textové položky a akékoľvek údaje zaznamenané v papierovej forme by mali byť čitateľné a musia byť v súlade s pravidlami daného jazyka.

Zástupca daného centra musí kompletný dátový záznam každého subjektu podpísať, čím potvrdí správnosť zaznamenaných údajov.

10 Štatistické metódy a určenie veľkosti vzorky

10.1 Plán štatistickej analýzy

Pri analýze budú použité štandardné postupy deskriptívnej analýzy; pri všetkých výsledkoch bude uvedený počet vzoriek v základe pre daný výpočet; okrem toho bude uvedené platné N pre prípad, že kontinuálne premenné budú obsahovať chýbajúce hodnoty. V prípade kontinuálnych premenných bude uvedený medián doplnený o 5.– 95. percentil; deskriptívna analýza bude doplnená o parametrický popis. U kontinuálnych premenných, kde bude normalita dát overená pomocou Kolmogorov-Smirnovho testu, bude priemer doplnený o štandardnú odchýlku alebo 95% interval spoľahlivosti; pre lognormálne rozdelené dáta bude použitý geometrický priemer a jeho 95% interval spoľahlivosti. Kategorické dáta budú popísané pomocou kategórií absolútnej a relatívnej prevalencie (frekvencie) jednotlivých kategórií; pri výpočte percentuálnej hodnoty v rámci jednotlivých kategórií budú do výpočtu zahrnuté chýbajúce hodnoty.

Štatistická významnosť rozdielov medzi jednotlivými skupinami pacientov bude u kontinuálnych premenných analyzovaná pomocou Mann-Whitneyho U testu a Kruskal Wallisovho testu; tam, kde to bude vhodné, bude v prípade dvoch skupín ako doplňujúci analytický prístup použitý t-test alebo v prípade troch alebo viacerých skupín ANOVA nasledovaná Tukeyho post hoc testom. Na analýzu štatistickej významnosti rozdielov medzi časovými bodmi štúdie bude v prípade kontinuálnych premenných použitý párový t-test a/alebo Wilcoxonov párový test; na rovnaký účel bude v prípade kategorických premenných použitý McNemarov test.

Faktory, ktoré ovplyvňujú dosiahnutie uspokojivých výsledkov endpointu, budú v prípade binárnych endpointov analyzované pomocou logistickej regresie a v prípade kvantitatívnych endpointov s overenými mätúcimi faktormi ako kovariátami pomocou všeobecných lineárnych modelov. Mätúce faktory sú vybrané na základe informácií z literatúry (napr. vek, pohlavie, fajčenie, komorbidity, ročné obdobia, atď.), okrem toho na našom súbore dát budú testované aj ďalšie známe mätúce faktory.

Čas do príslušnej udalosti (napríklad čas do prvej exacerbácie) bude vizualizovaný pomocou metodológie Kaplan-Meier; faktor ovplyvňujúci čas do prvej exacerbácie bude analyzovaný pomocou Coxovho modelu proporčných rizík.

Pri všetkých analýzach bude ako hladina štatistickej významnosti použitá $\alpha=0.05$; všetky alternatívne hypotézy budú obojstranné. Analýzy budú vykonané pomocou programu SPSS 20.0.0 (spoločnosť IBM, 2011). Dáta o nežiaducich účinkoch liečiva budú vyňaté z globálnej databázy bezpečnosti roflumilastu a zahrnuté do správy z tejto štúdie.

10.2 Priebežné analýzy

Priebežná analýza bude vykonaná po 6 mesiacoch štúdie. Hlavným cieľom analýzy bude audit kvality údajov a generovanie špecifických otázok.

10.3 Určenie veľkosti vzorky

Táto štúdia je observačná a nebude pri nej testovaná žiadna formálna štatistická hypotéza. Veľkosť vzorky v tejto štúdií bola naplánovaná tak, aby v rámci sledovanej populácie v každej krajine dostatočne pokrývala interval spoľahlivosti odhadovaných frekvencií exacerbácií. Výpočet bol založený na predpoklade Poissonovho rozdelenia exacerbácií; detaily sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Odhadovaný interval spoľahlivosti priemerného počtu exacerbácií založený na Poissonovom rozdelení pre IS 95.

Priemerný počet exacerbácií	Veľkosť vzorky					
	250	500	750	1000	1250	1500
0.25	0.25 (0.19; 0.32)	0.25 (0.21; 0.30)	0.25 (0.22; 0.29)	0.25 (0.22; 0.28)	0.25 (0.22; 0.28)	0.25 (0.23; 0.28)
0.50	0.50 (0.42; 0.60)	0.50 (0.44; 0.57)	0.50 (0.45; 0.55)	0.50 (0.46; 0.55)	0.50 (0.46; 0.54)	0.50 (0.46; 0.54)
1.00	1.00 (0.88; 1.13)	1.00 (0.91; 1.09)	1.00 (0.93; 1.07)	1.00 (0.94; 1.06)	1.00 (0.95; 1.06)	1.00 (0.95; 1.05)
1.50	1.50 (1.35; 1.66)	1.50 (1.39; 1.61)	1.50 (1.41; 1.59)	1.50 (1.43; 1.58)	1.50 (1.43; 1.57)	1.50 (1.44; 1.56)
2.00	2.00 (1.83; 2.18)	2.00 (1.88; 2.13)	2.00 (1.90; 2.10)	2.00 (1.91; 2.09)	2.00 (1.92; 2.08)	2.00 (1.93; 2.07)
2.50	2.50 (2.31; 2.70)	2.50 (2.36; 2.64)	2.50 (2.39; 2.62)	2.50 (2.40; 2.60)	2.50 (2.41; 2.59)	2.50 (2.42; 2.58)

11 Správy

Spoločnosť Takeda na základe získaných výsledkov pripraví Správu o neintervenčnej štúdií. Záverečná správa o štúdií bude k dispozícii do jedného roka od ukončenia zberu dát a zúčastnené centrá by mali byť po vytvorení tejto správy informovaní o výsledkoch štúdie.

12 Publikácie

Spoločnosť Takeda si kladie za cieľ v druhom kvartáli roku 2014 publikovať výsledky tejto štúdie v *European Respiratory Review* (2. vydanie 2014), impaktovanom pneumologickom vedeckom časopise, ktorý je oficiálnym časopisom the European Respiratory Society a súhlasí s tým, aby zúčastnené centrá publikovali výsledky tejto štúdie.

Spoločnosť Takeda okrem toho plánuje prezentovať priebežné dáta z registra vo forme posteru na Kongrese ERS 2013, Barcelona, 7.-11.9.2013 (každoročný kongres Európskej respiračnej spoločnosti), a konečné výsledky na Kongrese ERS 2014 (dátum a miesto konania zatiaľ nestanovené).

Spoločnosť Takeda má právo používať získané dáta a výsledky na regulačné účely a na interné prezentácie v rámci tejto spoločnosti a pre jej partnerov.

13 Archivácia študijnej dokumentácie

Počas priebehu štúdie musí zástupca centra vo vyhradenej zložke archivovať aspoň hlavné dokumenty (uvedené v časti 3.5), protokol, jeho prípadné úpravy, zoznam zúčastnených subjektov, podpísané formuláre informovaného súhlasu, CRF a správy o priebehu štúdie. Po konečnom uzamknutí databázy musí zástupca centra uchovávať aspoň zoznam zúčastnených subjektov a podpísané formuláre informovaného súhlasu po dobu 5 rokov. Zástupca centra by mal dlhšiu dobu uchovávať i ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa štúdie podľa zákonov danej krajiny a/alebo podľa požiadaviek danej nemocnice.

14 Použitá literatúra

1. Alwan Ala, editor. Global status report on noncommunicable diseases. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010 [cited 2012 May 2]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
2. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Daxas; 2010 [citpvmá ded 2012 may 2] Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human_med_001363.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true
3. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964, amended in Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, South Africa 1996, Edinburgh 2000, and Seoul 2008.

4. Epstein, M on behalf of ISPE. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2005;14:589-95.
5. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the Protection of Individuals with Regard to the Processing of Personal Data and on the Free Movement of Such Data. Official Journal of the European Communities L281/31 23.11.1995.
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities L/21/34 1.5.2001.

Príloha 1: SPC prípravku Daxas

Príloha 2:

**Vedecký garant za Slovensko: MUDr. Štefan Laššán, PhD; katedra PaF LF SZU a UN
Bratislava – Ružinov**

Č.	Meno	Špecializácia	Centrum	Adresa	PSČ	Mesto
1	MUDr. Agáta Lešová	Pneumológ	Pneumologická ambulancia	Š. Kukuřu 8	071 01	Michalovce
2	MUDr. Renáta Mihálová	Pneumológ	Poliklinika na križovatke /Ústav zdravia/	Sotínska 1588	901 01	Senica
3	MUDr. Ján Hronec	Pneumológ	NOVAPHARM s.r.o.	Šancova 110	832 99	Bratislava
4	MUDr. Peter Radadič	Pneumológ	Mestská poliklinika Šurany	SNP 2	942 18	Šurany
5	MUDr. Štefan Litomerický	Pneumológ	Nemocnica s poliklinikou Malacky	Duklianskych hrdinov 34	901 22	Malacky
6	MUDr. Ľudovít Gremeň	Pneumológ	Nemocnica s poliklinikou Šaľa	Nemocničná 1	972 01	Šaľa
7	MUDr. Juraj Rayman	Pneumológ	Pneumologická ambulancia	Belanského 773	024 01	Kysucké Nové Mesto
8	MUDr. Martin Šišán	Pneumológ	Nemocnica s poliklinikou Nové Mesto Nad Váhom	Kpt. Nálepku 11	915 01	Nové Mesto Nad Váhom
9	MUDr. Helena Leščišinová	Pneumológ	Nemocnica Sv. Jakuba	Sv. Jakuba 21	085 01	Bardejov
10	MUDr. Katarína Arpášová	Pneumológ	Medicentrum s.r.o.	G. Czuczora 1	940 53	Nové Zámky
11	MUDr. Imrich Mucska	Pneumológ	Pneumologická ambulancia	Mickiewiczova 13	813 69	Bratislava
12	MUDr. Ján Stripai	Pneumológ	Pneumologická ambulancia	Nad Laborcom 18	071 01	Michalovce
13	MUDr. Kristína Bartková	Pneumológ	Nemocnica Dr. Vojtecha Alexandra	Hviezdoslavova 27	060 01	Kežmarok