

PROTOKOL

ÚČINNOSŤ LYXUMIE® PRI LIEČBE PACIENTOV S DIABETOM 2. TYPU V BEŽNEJ LEKÁRSKEJ PRAXI V ČESKEJ REPUBLIKE A NA SLOVENSKU

The effectiveness of Lyxumia use in type 2 diabetic patients in actual medical practice
in Czech Republic and Slovakia

ČÍSLO PROJEKTU: LIXISL06943

LIEČIVÝ PRÍPRAVOK: lixisenatid

NÁZOV PROJEKTU: SALY

DÁTUM/VERZIA: 7. apríla 2014 / Verzia 1.0

Tento neintervenčný register je vykonávaný spoločnosťou sanofi-aventis.

Všetky informácie uvedené v tomto dokumente sú považované za dôverné a zostávajú výhradným vlastníctvom spoločnosti sanofi-aventis (alebo akejkoľvek jej sesterskej spoločnosti). Použitie týchto dôverných informácií musí byť obmedzené na príjemcu pre dohodnutý účel a tieto informácie nesmú byť postúpené, zverejnené alebo inak oznámené akejkoľvek neautorizovanej osobe, či už z akéhokoľvek dôvodu a v akejkoľvek forme, bez predchádzajúceho písomného súhlasu spoločnosti sanofi-aventis (alebo dotknutej sesterskej spoločnosti); "sesterská spoločnosť" znamená akúkoľvek korporáciu, združenie/partnerstvo alebo iný subjekt, ktorý k dátumu oznámenia informácií alebo kedykoľvek po ňom (i) kontroluje alebo bude kontrolovať priamo alebo nepriamo spoločnosť sanofi-aventis, (ii) je alebo bude priamo alebo nepriamo kontrolovaná spoločnosťou sanofi-aventis, pričom "kontrola" znamená priame alebo nepriame vlastníctvo alebo viac ako 50% základného imania alebo hlasovacích práv v takej korporácii, združení/partnerstve alebo inom subjekte.

MENÁ, NÁZVY A ADRESY**PROJEKTOVÝ
MANAGEMENT****MEDICAL ADVISOR**

Meno: MUDr. Bohumila Křivská
 Adresa: Evropská 846/ 176a
 160 00 Praha 6

Tel: +420 233 086 111, +420 724 641 880
 Fax: +420 233 086 222
 E-mail: bohumila.krivska@sanofi.com

PROJECT WRITER

Meno: MUDr. Dana Vidimová
 Adresa: Evropská 846/ 176a
 160 00 Praha 6

Tel: +420 233 086 243, +420 724 357 812
 Fax: +420 233 086 224
 E-mail: dana.vidimova@sanofi.com

**PROJEKTOVÝ
MANAGER**

Meno: PharmDr. Petra Klusáková
 Adresa: Evropská 846/ 176a
 160 00 Praha 6

Tel: +420 233 086 111, +420 725 597 835
 Fax: +420 233 086 224
 E-mail: petra.klusakova@sanofi.com

**FARMAKOVIGILANČNÉ
ODDELENIE
ZADÁVATEĽA**

Meno: MUDr. Radek Běla
 Adresa: Evropská 846/ 176a
 160 00 Praha 6

Tel: +420 233 086 111, +420 725 726 024
 Fax: +420 233 086 222
 E-mail: prg.cz_phv@sanofi.com

**ZMLUVNÁ SPOLOČNOSŤ
(CRO)
(DATA MANAGEMENT,
ŠTATISTIKA,
ADMINISTRATÍVA)**

Spoločnosť: ADDS s.r.o.
 Adresa: Jana Uhra 10
 602 00 Brno

Tel: +420 532 195 957
 Fax: +420 532 195 966
 E-mail:
 Internet: www.adds.com

CLINICAL STUDY UNIT HEAD	Meno: 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
MEDICAL DIRECTOR	Meno: Adresa:	MUDr. Zuzana PŘÍBORSKÁ, CSc. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6
MEDZINÁRODNÝ KOORDINÁTOR	Meno: Adresa: Tel: E-mail:	prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. III. Interní klinika 1. LF UK a VFN U nemocnice 2 128 08 Praha 2 +420 737 233 665 mhalu@lf1.cuni.cz
NÁRODNÝ KOORDINÁTOR ČESKÁ REPUBLIKA	Meno: Adresa: Tel: E-mail:	MUDr. Alena Adamíková Interní klinika IPVZ Krajská nemocnice Tomáše Bati a.s. Havlíčkovo náměstí 600 762 75 Zlín +420 577552197 adamikova@bnzlin.cz
NÁRODNÝ KOORDINÁTOR SLOVENSKO / ODBORNÝ GARANT A KOORDINUJÚCE PRACOVISKO PRE ÚSTAVNÚ STAROSTLIVOSŤ NA SLOVENSKU	Meno: Adresa: Tel: E-mail:	MUDr. Milan Běhunčík Interné oddelenie Železničné zdravotníctvo Košice, s.r.o. Masarykova 9 040 01 Košice +421 055/229 5830 behuncik@zске.sk
KOORDINUJÚCE PRACOVISKO PRE AMBULANTNÚ STAROSTLIVOSŤ NA SLOVENSKU	Meno: Adresa: Tel: E-mail:	MUDr. Marek Macko DIABETOL, s.r.o. Hlavná 60 080 01 Prešov +421 051 / 758 25 45 mackomarek@stonline.sk

ZADÁVATEĽ

Spoločnosť:	sanofi-aventis s.r.o.
Adresa:	Evropská 846/176a 160 00 Praha 6
Tel:	+420 233 086 111
Fax:	+420 233 086 222

1. SYNOPSISIA

Názov	ÚČINNOSŤ LYXUMIE® PRI LIEČBE PACIENTOV S DIABETOM 2. TYPU V BEŽNEJ LEKÁRSKEJ PRAXI V ČESKEJ REPUBLIKE A NA SLOVENSKU
Liek	Lixisenatid
Číslo projektu	LIXISL06943
Lokalizácia projektu	Česká republika, Slovensko
Ciele	<p><u>Primárne:</u></p> <p>– vyhodnotiť zmenu v hladine HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom</p> <p><u>Sekundárne:</u></p> <p>– vyhodnotiť zmenu v hladine plazmatickej glykémie nalačno po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom</p> <p>– vyhodnotiť percento pacientov, ktorí dosiahnu cieľové hodnoty HbA1c < 53 mmol/mol (< 7 % DCCT)</p> <p>– vyhodnotiť percento pacientov, ktorí dosiahnu zníženie hladiny HbA1c najmenej 0,4 % od začiatku terapie lixisenatidom</p> <p>– zhodnotiť zmenu v telesnej hmotnosti po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom</p> <p>– popísať bezpečnostný profil lixisenatidu v bežnom živote (výskyt symptomatických hypoglykémii, závažných hypoglykémii, gastrointestinálnych príhod, iných nežiaducich udalostí)</p> <p>– zhodnotiť liečbu (PROs – Patient Reported Outcomes) pomocou dotazníka TRIM-D (Treatment Related Impact Measure – Diabetes), ktorý vyplňa pacient</p> <p>– zaznamenať, ako lekári hodnotia liečbu lixisenatidom</p>
Usporiadanie a trvanie projektu	Multicentrické neintervenčné prospektívne hodnotenie. Sledovanie bude trvať 6 mesiacov od začiatku liečby lixisenatidom.

Študijná populácia	<p><u>Kritériá pre zaradenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 2. typu • Muži a ženy vo veku minimálne 18 rokov • Nedostatočne kompenzovaní pacienti v minulosti bez GLP-1RA (HbA1c > 53 mmol/mol; >7 % DCCT), u ktorých lekár rozhodol o začatí liečby lixisenatidom najneskôr 4 týždne pred zaradením • Podpísaný písomný informovaný súhlas <p><u>Kritériá pre vylúčenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 1. typu • Tehotenstvo a dojčenie • Aktuálna účasť na klinickej štúdiu • Pacienti, ktorí sa nemôžu dostaviť na kontrolné návštevy
Celkový očakávaný počet pacientov	828 pacientov (621 pacientov v Českej republike a 207 pacientov na Slovensku)
Očakávaný počet centier	185 centier (140 centier v Českej republike a 45 centier na Slovensku)

projektu	
Produkt	Nie je poskytovaný žiadny prípravok, pretože ide o neintervenčný projekt a nedochádza k žiadnemu zásahu do liečby. Lekári budú predpisovať komerčne dostupný lixisenatid v súlade so SPC.
Modality náboru	<p><u>Výber lekára:</u> na zabezpečenie reprezentatívnosti vzorky budú lekári vybraní spomedzi ambulantných diabetológov, ktorí majú skúsenosti s podávaním GLP-1 RA. Pri výbere bude braný ohľad na zastúpenie vo všetkých regiónoch v Českej republike a na Slovensku.</p> <p><u>Výber pacientov:</u> Zúčastnení lekári navrhnu účasť všetkým, po sebe idúcim pacientom ktorí budú spĺňať kritériá pre zaradenie pre účasť v registri (cieľový počet pacientov 4-5 v každom centre s maximom 8 pacientov).</p> <p><u>Stratifikácia pacientov:</u> Podľa krajiny, ¾ pacientov budú z ČR a ¼ zo Slovenska.</p> <p>Plánovaná dĺžka obdobia zaradovania v každom zúčastnenom centre je asi 12 mesiacov.</p>
Hlavné parametre hodnotenia	<p><u>Primárne:</u></p> <p>Hlavným parametrom hodnotenia bude zmena v glykemickej kontrole po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom v celej populácii pacientov. Zmena v glykemickej kontrole bude hodnotená podľa zmeny HbA1c na konci štúdie oproti východiskovému stavu (hodnota HbA1c získaná v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom).</p> <p><u>Sekundárne:</u></p> <p>Ďalšími parametrami hodnotenia sú:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmena glykémii nalačno na konci štúdie oproti východiskovému stavu (glykémia nalačno získaná v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom) – zmena telesnej hmotnosti na konci štúdie oproti východiskovému stavu (na začiatku štúdie) – percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie hodnotu HbA1c < 7 % DCCT (< 53 mmol/mol) – percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie zníženie hodnoty HbA1c najmenej o 0,4 % oproti východiskovému stavu (na začiatku štúdie) – výskyt symptomatických a závažných hypoglykémii – výskyt nežiaducich udalostí (gastrointestinálnych a ostatných) – zmena v „Patient Reported Outcomes“ na konci štúdie oproti východiskovému stavu (TRIM-D) – zhodnotenie liečby lekárom
Hlavné zaznamenané údaje	<p>Zúčastnený lekár vyplní individuálny záznam subjektu hodnotenia u každého pacienta pri zaradení a po 3 a po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom počas rutinných návštev.</p> <p><u>Pri zaradení budú zaznamenané nasledujúce údaje:</u></p> <p>V1</p> <p>Demografické údaje, vek, pohlavie, výška, hmotnosť, BMI, krvný tlak, pulz, vznik a vývoj diabetu, výskyt komplikácií diabetu, osobná a farmakologická anamnéza, predchádzajúca a súčasná antidiabetická liečba (perorálne antidiabetiká a inzulín), hodnoty HbA1c a glykémia nalačno (získané v období čo najbližšie pred zaradením/v čase zaradenia). Pacient vyplní dotazník</p>

	<p>TRIM-D na zhodnotenie spokojnosti s liečbou (PROs).</p> <p><u>Údaje zaznamenané pri kontrolných návštevách po 3 a 6 mesiacoch:</u></p> <p>V2, V3 Telesná hmotnosť, krvný tlak, pulz, súčasná perorálna antidiabetická liečba, súčasná inzulínová liečba, iná súbežná liečba, HbA1c, glykémia nalačno, denný glykemický profil vrátane 2-hodinových postprandiálnych glykémií (ak sú k dispozícii), výskyt hypoglykémií, výskyt gastrointestinálnych udalostí a iných nežiaducich udalostí od predchádzajúcej návštevy.</p> <p>V3 Lekár bude hodnotiť spokojnosť s liečbou pomocou 5-bodovej škály: 1=veľmi dobrá, 2=dobrá, 3=priemerná, 4=zlá, 5=veľmi zlá. Pacient vyplní dotazník TRIM-D na zhodnotenie spokojnosti s liečbou (PROs).</p> <p>Definícia hypoglykémie: <u>Symptomatická hypoglykémia</u> je definovaná ako udalosť s klinickými príznakmi, ktoré sú považované za dôsledok hypoglykémie, ktorá môže a nemusí byť zdokumentovaná výsledkom merania hladiny glukózy v krvi. Príznaky hypoglykémie: potenie, palpitácie, hlad, nepokoj, úzkosť, slabosť, nervozita, strata koncentrácie, bolesť hlavy, somnolencia, psychické poruchy, poruchy zraku, prechodné senzorické a motorické výpadky, zmätenosť, kŕče, kóma atď. Zdokumentovaná symptomatická hypoglykémia je udalosť potvrdená nameranou plazmatickou glykémiou $\leq 3,9$ mmol/l. <u>Závažná symptomatická hypoglykémia</u> je definovaná ako udalosť s klinickými príznakmi, ktoré sú považované za dôsledok hypoglykémie a ktorá si vyžaduje aktívnu pomoc inej osoby – podanie sacharidov, glukagónu alebo iné opatrenia – v prípade, že pacient si nie je schopný pomôcť si sám z dôvodu neurologického deficitu následkom hypoglykémie (pomoc inej osoby v prípadoch, keď pacient si je schopný pomôcť sám, nie je považovaná za nutnú pomoc).</p>
--	---

<p>Štatistická metodológia</p>	<p>Údaje budú analyzované prevažne pomocou popisných štatistických metód vzhľadom na charakter údajov (údaje spojité, kategoriálne, binárne), ak to bude vhodné, popisné štatistiky budú doplnené o príslušné (intervaly spoľahlivosti). Testy hypotéz budú vykonané len za prieskumným účelom a nebudú mať konfirmačný charakter. Miera významnosti bola stanovená na 5 %. Podrobný plán štatistických analýz (SAP) bude spracovaný pred začatím analýzy a uzavretím študijnej databázy.</p> <p>Do analýzy budú zaradení všetci pacienti spĺňajúci vstupné kritériá pre zaradenie do štúdie s dostupnými údajmi po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom.</p> <p>Primárna analýza Primárne bude hodnotená zmena hladiny HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom oproti východiskovému stavu (t. j. oproti hodnote HbA1c zaznamenatej v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom). Zmena hodnoty HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom bude analyzovaná</p>
---------------------------------------	---

deskriptívne vrátane obojstranného 95 % intervalu spoľahlivosti. Významnosť zmeny bude testovaná Wilcoxon testom alebo t-testom, ak budú splnené predpoklady normality údajov.

Sekundárna analýza

Sekundárne analýzy budú ďalej zahŕňať hodnotenie účinnosti liečby a bezpečnosti liečby podľa sekundárnych cieľov štúdie.

Významnosť zmeny sledovaných parametrov na konci štúdie bude testovaná Wilcoxon testom alebo t-testom, ak budú splnené predpoklady normality údajov. Absolútne a relatívne počty pacientov, ktorí dosiahli vyššie definované hodnoty HbA1c a počty pacientov s hypoglykémiou alebo nežiaducou udalosťou budú uvedené vo frekvenčných tabuľkách. Hodnotenie liečby lekárom bude tiež analyzované pomocou frekvenčnej tabuľky.

Výsledky popisnej analýzy a testov spojených parametrov (najmä primárneho hodnoteného parametra) budú doplnené o výsledky adjustované na vstupnú hodnotu hodnoteného parametra a prípadne na ďalšie charakteristiky pacientov (napr. vek, BMI, krajina). Metódou analýzy bude analýza kovariancie (ANCOVA), prípadne jej neparametrický variant.

Odôvodnenie veľkosti vzorky

Do registra je plánované zaradiť spolu 828 pacientov, 621 pacientov v Českej republike a 207 pacientov v Slovenskej republike. Za predpokladu 20 % úbytku údajov (drop-out) je celkový plánovaný počet pacientov zaradených do analýzy 661 pacientov.

Veľkosť vzorky bola stanovená podľa výsledkov predchádzajúcich štúdií sledujúcich zmenu hodnoty HbA1c. V štúdiách GetGoal M, GetGoal F1, GetGoal-L a GetGoal-duo 1 bola smerodajná odchýlka zmeny hodnoty HbA1c po 24 týždňoch liečby v rozmedzí od 1,1 % do 1,6 %. Pre odhad veľkosti vzorky bola použitá smerodajná odchýlka 1,6 %. Veľkosť vzorky bola stanovená tak, aby šírka 95 % intervalu spoľahlivosti pre priemernú zmenu hodnoty HbA1c bola aspoň 0,25 %, čo je polovica klinicky relevantnej zmeny.

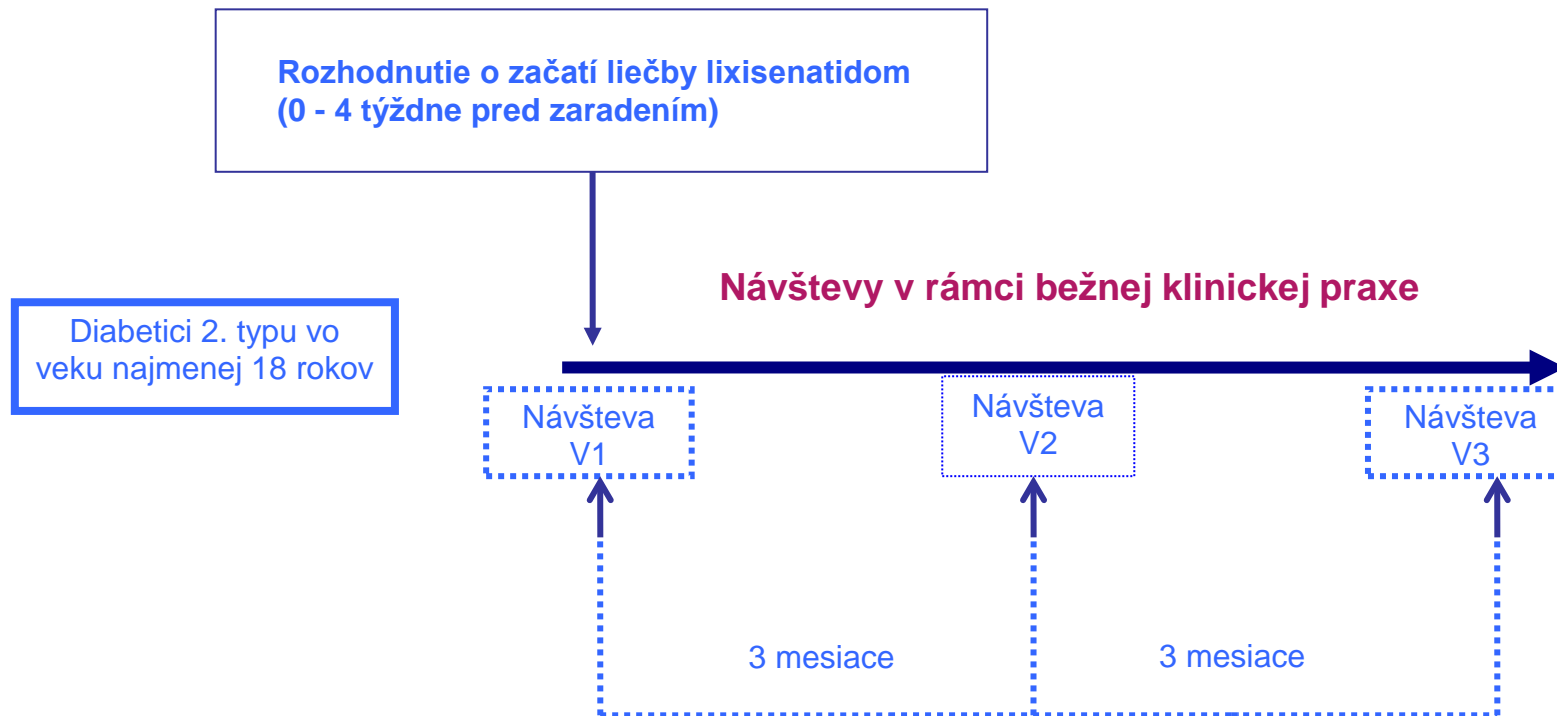
Zaradovanie pacientov v Českej republike a na Slovensku je naplánované v pomere 3:1 (t. j. 621 v Českej republike, 207 na Slovensku). Za predpokladu rovnakej variability údajov a 20 % úbytku údajov v oboch krajinách je tento počet pacientov považovaný za dostatočný pre analýzu údajov z jednotlivých krajín s týmito špecifikáciami. Pri Českej republike sa očakáva šírka 95 % intervalu spoľahlivosti 0,29 % a v analýze údajov zo Slovenska je očakávaná šírka 0,51 %, ktorá je veľmi blízka hodnote klinicky významného rozdielu 0,5 %.

Predbežná analýza nie je plánovaná.

Časový harmonogram	Predpokladané termíny: Zaradenie prvého pacienta do projektu: 2. štvrťrok 2014 Zaradenie posledného pacienta do projektu: marec 2015 Ukončenie projektu posledným pacientom: september 2015 Obdobie zaraďovania: 12 mesiacov Uzavretie databázy: 4. štvrťrok 2015 Sledovanie jedného pacienta počas projektu bude približne 6 mesiacov.
---------------------------	---

2. SCHÉMA PROJEKTU

2.1 Grafické znázornenie projektu



2.2 Schéma usporiadania projektu

	Návšteva V1	Návšteva V2 ¹	Návšteva V3 ¹
Informovaný súhlas²	X		
Kritériá pre zaradenie/vylúčenie	X		
Demografia³	X		
Osobná anamnéza (prekonané a súčasné ochorenia)	X		
Farmakologická anamnéza (súčasne užívané lieky)	X	X	X
Fyzikálne vyšetrenie	X ⁴	X ⁵	X ⁵
Vznik a priebeh diabetu⁶	X		
Komplikácie diabetu	X		
Predchádzajúca a súčasná antidiabetická liečba (PAD a inzulíny)	X	X	X
HbA1c	X ⁷	X ⁸	X ⁸
Glykémia nalačno	X ⁷	X ⁸	X ⁸
Denný glykemický profil vrátane glykémií 2 hod. postprandiálne⁹		X ⁹	X ⁹
Zhodnotenie spokojnosti pacienta s liečbou (dotazník TRIM-D)¹⁰	X		X
Zhodnotenie spokojnosti lekára s liečbou			X ¹¹
AE/SAE/hypoglykémia/GIT AE¹²	X	X	X

¹: Návšteva v rámci bežných klinických kontrol (približne po 3 mesiacoch)

²: Musí byť podpísaný pred akýmkoľvek výkonom v rámci projektu

³: Pohlavie, vek

⁴: Výška, hmotnosť, TK, pulz, BMI

⁵: Hmotnosť, TK a pulz

⁶: Rok prípadne mesiac diagnózy, liečba

⁷: Hodnota v deň predpísania lixisenatidu alebo čo najbližšie pred týmto dňom (maximálne 1 mesiac)

⁸: Hodnota v deň návštevy alebo čo najbližšie k tomuto dňu (+/- 7 dní)

⁹: Ak je k dispozícii

¹⁰: Dotazník TRIM-D vyplní pacient sám, vloží do obálky, zalepí a odovzdá lekárovi

¹¹: Pomocou 5-bodovej stupnice: 1=veľmi dobrá, 2=dobrá, 3=priemerná, 4=zlá, 5=veľmi zlá

¹²: Od podpísania informovaného súhlasu až do konca trvania projektu

3. OBSAH

1. SYNOPSIS	5
2. SCHÉMA PROJEKTU	10
2.1 Grafické znázornenie projektu	10
2.2 Schéma usporiadania projektu	11
3. OBSAH	12
4. ZOZNAM SKRATIEK	14
5. ÚVOD A ODÔVODNENIE	15
5.1 Podklady.....	15
5.2 Odôvodnenie	15
6. CIELE PROJEKTU	15
6.1 Primárny cieľ.....	15
6.2 Sekundárne ciele	15
7. USPORIADANIE PROJEKTU	16
7.1 Popis projektu.....	16
7.2 Dĺžka trvania projektu.....	16
7.3 Kritéria hodnotenia.....	16
8. ŠTUDIJNÁ POPULÁCIA A VÝBER PACIENTOV	17
8.1 Veľkosť vzorky	17
8.2 Kritériá pre zaradenie	17
8.3 Kritériá pre vylúčenie.....	17
8.4 Modality náboru pacientov	17
9. VÝBER LEKÁRA	17
10. LIEČEBNÉ POSTUPY	18
11. ZHROMAŽĎOVANIE ÚDAJOV	18
11.1 Schéma návštev	18
11.2 Zdrojové údaje	18
11.3 Zaznamenávané údaje	18
11.3.1 Údaje o pacientovi.....	18
11.3.2 Záznamy subjektov hodnotenia.....	20
11.3.3 Formulár Zoznam pacientov	20
11.4 Postup pri strate kontaktu s pacientom.....	20
11.5 Logistické aspekty.....	20
12. SPRÁVA ÚDAJOV	20
12.1 Zhromažďovanie a overovanie údajov.....	20
12.2 Kontrola kvality údajov.....	21
13. BEZPEČNOSTNÉ HLÁSENIA	21
13.1 Bezpečnostné inštrukcie.....	21

13.1.1 Definícia nežádoucí příhody (AE)/ nežiaducej udalosti (AE) a závažné nežádoucí příhody (SAE)/ závažnej nežiaducej udalosti (SAE)	21
13.1.2 Tehotenstvo a predávkovanie.....	22
13.1.3 Povinnosti zúčastneného lekára týkajúce sa bezpečnostných hlásení.....	22
13.2 Sledovanie bezpečnosti	23
13.3 Povinnosti zadávateľa	23
14. ŠTATISTICKÁ METODOLÓGIA	23
14.1 Stanovenie veľkosti vzorky.....	23
14.2 Usporiadanie pacientov	24
14.3 Analyzovaná populácia	24
14.4 Štatistické metódy	24
14.4.1 Analytické premenné	25
14.4.1.1 Primárne kritériá.....	25
14.4.1.2 Sekundárne kritériá	25
14.4.2 Primárna analýza	25
14.4.3 Sekundárna analýza.....	25
14.5 Predbežná analýza	26
15. ÚLOHY A ZODPOVEDNOSTI	26
15.1 Zodpovednosť zúčastnených lekárov	26
15.2 Zodpovednosť zadávateľa	26
17. ADMINISTRATÍVNE PRAVIDLÁ	26
17.1 Uchovanie záznamov	26
17.2 Dohoda o dôvernosti informácií.....	27
17.3 Ochrana dát	27
17.4 Poistenie	27
17.5 Audity zadávateľa a inšpekcie kompetentnými úradmi	27
17.6 Predčasné ukončenie projektu.....	27
17.7 Vlastníctva a použitie údajov a výsledkov projektu	28
17.8 Publikovanie.....	28

4. ZOZNAM SKRATIEK

AE:	Nežiaduca udalosť
AIFP:	Asociácia inovatívneho farmaceutického priemyslu
BMI:	Index telesnej hmotnosti
CRO:	Zmluvná výskumná organizácia
ČR:	Česká republika
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM:	Diabetes mellitus
DM2T:	Diabetes mellitus 2. typu
eCRF:	Elektronický case report form (záznamový list pacienta)
EMA:	Európska lieková agentúra
GEP:	Správna epidemiologická prax
GIT:	Gastrointestinálny trakt
GLP-1 RA	Analóg glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1 analóg)
HbA1c:	Glykovaný hemoglobín
HHN:	Horná hranica normálu
IFCC:	Medzinárodná federácia pre klinickú chémiu a laboratórnu medicínu
PAD (OAD):	Perorálne antidiabetiká
PROs:	Patient Reported Outcomes (hodnotenie liečby pacientom)
SAE:	Závažná nežiaduca udalosť
SAFS:	Slovenská asociácia farmaceutických spoločností
SAP:	Plán štatistickej analýzy
SK:	Slovensko
SPC:	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL:	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL:	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TK:	Krvný tlak
TRIM-D:	Treatment Reported Impact Measure – diabetes (dotazník na hodnotenie spokojnosti pacientov s liečbou diabetu)

5. ÚVOD A ODÔVODNENIE

5.1 Podklady

Lyxumia® (lixisenatid) je nový prandiálny agonista GLP-1 receptorov schválený Európskou agentúrou pre lieky pre liečbu diabetu 2. typu vo februári 2013.

Liek Lyxumia® je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s diabetom 2. typu na dosiahnutie glykemickej kontroly v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami a/alebo bazálnym inzulínom v prípadoch, kedy touto liečbou spolu s úpravou životného štýlu (diéta a cvičenie) nie je možné dosiahnuť uspokojivú glykemickú kontrolu. (1)

Účinnosť a bezpečnosť lixisenatidu bola stanovená v klinickom programe štúdií 3. fázy s názvom GetGoal. Počas tohto programu bol lixisenatid hodnotený v širokom spektre pacientov s diabetom 2. typu v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami a v kombinácii s bazálnym inzulínom. U pacientov s neúspešnou perorálnou liečbou došlo po pridaní lixisenatidu k významnému zníženiu hodnoty HbA1c, glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie v porovnaní s placebom, a navyše bola pozorovaná redukcia telesnej hmotnosti. Po pridaní lixisenatidu k bazálnemu inzulínu sa znížila hladina HbA1c, postprandiálnej glykémie, a bol pozorovaný pozitívny vplyv na telesnú hmotnosť. (2)

Liečba lixisenatidom bola spojená s dobrou znášanlivosťou vrátane nízkeho rizika hypoglykémie. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií GetGoal boli: nauzea, vracanie a hnačka. Tieto reakcie boli väčšinou mierne a prechodné a objavili sa najmä počas prvých 3 týždňov po začatí liečby. (1)

U diabetikov 2. typu, ktorí neboli uspokojivo kompenzovaní pri liečbe metformínom, bola pri liečbe lixisenatidom 1 x denne v porovnaní s 2 x denne podávaným exenatidom preukázaná non-inferiorita zlepšení HbA1c, lepšia gastrointestinálna znášanlivosť a nižšie riziko hypoglykémie. (3)

Keďže liek Lyxumia® bol uvedený na trh v priebehu roka 2013, nie sú ešte k dispozícii údaje o účinnosti v každodennej klinickej praxi.

5.2 Odôvodnenie

Účelom tejto neintervenčnej observačnej štúdie je sledovať liečebný prínos 6 mesačnej liečby lixisenatidom (Lyxumia®), prandiálnym agonistom GLP-1 receptorov, v bežnej klinickej praxi v Českej republike a na Slovensku.

6. CIELE PROJEKTU

6.1 Primárny cieľ

Primárnym cieľom projektu je vyhodnotiť zmenu v hladine HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom.

6.2 Sekundárne ciele

Sekundárnymi cieľmi sú:

- vyhodnotiť zmenu hladiny plazmatickej glykémie nalačno po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom,
- vyhodnotiť percento pacientov, ktorí dosiahnu cieľové hodnoty HbA1c < 53 mmol/mol (< 7 % DCCT) po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom,
- vyhodnotiť percento pacientov, ktorí dosiahnu zníženie hladiny HbA1c minimálne o 0,4 % po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom,
- zhodnotiť zmenu v telesnej hmotnosti po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom,

-
- popísať bezpečnostný profil lixisenatidu v bežnom živote (výskyt symptomatických hypoglykémii, závažných hypoglykémii, gastrointestinálnych príhod, iných nežiaducich udalostí),
 - vyhodnotiť liečbu (PROs – Patient Reported Outcomes) pomocou dotazníka spokojnosti s liečbou TRIM-D (Treatment Related Impact Measure – diabetes), ktorý vyplňa pacient
 - zaznamenať, ako lekári hodnotia liečbu lixisenatidom – pomocou 5-bodovej škály: 1=veľmi dobrá, 2=dobrá, 3=priemerná, 4=zlá, 5=veľmi zlá

7. USPORIADANIE PROJEKTU

7.1 Popis projektu

Ide o medzinárodnú, multicentrickú observačnú neintervenčnú 6-mesačnú prospektívnu štúdiu u pacientov s diabetom 2. typu, u ktorých sa začala liečba lixisenatidom.

Tento projekt plánuje zhromažďovanie údajov na vyhodnotenie zmeny kompenzácie diabetu po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom.

Zhromažďovanie údajov bude začaté v deň zaradenia pacienta do projektu, čo môže byť 0 – 4 týždne po začatí liečby lixisenatidom.

Pevná schéma návštev nie je stanovená. Návštevy sa uskutočnia podľa obvyklej klinickej praxe. Zúčastnených lekárov požiadajú, aby zaznamenávali údaje v období najbližšie po 3 a po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom. Lixisenatid (Lyxumia®) bude predpísaný na základe rozhodnutia zúčastneného lekára v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC); žiaden liek nebude v rámci projektu poskytovaný.

7.2 Dĺžka trvania projektu

Začatie náboru pacientov je navrhnuté v 2. štvrtroku 2014 s predpokladanou dĺžkou zaradovania pacientov asi 12 mesiacov. Posledná návšteva posledného pacienta je plánovaná na september 2015.

Trvanie projektu u jedného pacienta bude približne 6 mesiacov a plánované trvanie celého projektu je odhadované na 20 mesiacov.

7.3 Kritéria hodnotenia

Primárne kritérium:

Hlavným parametrom hodnotenia bude zmena v glykemickej kontrole po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom v celej populácii pacientov. Zmena v glykemickej kontrole bude hodnotená podľa zmeny HbA1c na konci štúdie oproti východiskovému stavu (hodnota HbA1c získaná v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom).

Sekundárne kritériá:

Ďalšími parametrami hodnotenia sú:

- zmena glykémii nalačno na konci štúdie oproti východiskovému stavu (glykémia nalačno získaná v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom)
- zmena telesnej hmotnosti na konci štúdie oproti východiskovému stavu (na začiatku projektu)
- percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie hodnotu HbA1c < 7 % DCCT (< 53 mmol/mol).
- percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie zníženie hodnoty HbA1c aspoň o 0,4 % oproti východiskovému stavu (na začiatku projektu)
- výskyt symptomatických a závažných hypoglykémii
- výskyt gastrointestinálnych a ostatných nežiaducich udalostí

-
- zmena v „Patient Reported Outcomes“ na konci projektu oproti východiskovému stavu (TRIM-D)
 - zhodnotenie liečby lekárom pomocou 5-bodovej škály: 1=veľmi dobrá, 2=dobrá, 3=priemerná, 4=zlá, 5=veľmi zlá

8. ŠTUDIJNÁ POPULÁCIA A VÝBER PACIENTOV

8.1 Veľkosť vzorky

Do projektu je plánované zaradiť približne 828 pacientov (621 v Českej republike a 207 na Slovensku) asi v 185 centrách (140 centier v Českej republike a 45 centier na Slovensku). V každom centre je plánované zaradiť 4-5 pacientov s maximom 8 pacientov na centrum.

8.2 Kritériá pre zaradenie

- Diabetes mellitus 2. typu.
- Muži a ženy vo veku minimálne 18 rokov.
- Nedostatočne kompenzovaní pacienti bez predchádzajúcej liečby GLP-1RA v minulosti (HbA1c > 7 % DCCT; > 53 mmol/mol), u ktorých lekár rozhodol o začatí liečby lixisenatidom najdlhšie 4 týždne pred zaradením.
- Podpísaný informovaný súhlas.

8.3 Kritériá pre vylúčenie

- Diabetes mellitus 1. typu.
- Tehotenstvo a dojčenie.
- Aktuálna účasť na klinickej štúdií.
- Pacienti, ktorí sa nemôžu dostaviť na kontrolné návštevy.

8.4 Modality náboru pacientov

Zúčastnení lekári navrhnu účasť všetkým po sebe idúcim pacientom, ktorí budú spĺňať kritériá pre zaradenie pre účasť v štúdií (cieľový počet pacientov 4-5 v každom centre s maximom 8 pacientov). Plánovaná dĺžka obdobia zaradovania v každom zúčastnenom centre je asi 12 mesiacov. Tento po sebe idúci nábor pacientov pomôže obmedziť skreslenie pri ich výbere.

Stratifikácia pacientov bude podľa krajiny, v ktorej je pacient zaradený (Česká republika alebo Slovensko). Pomer pacientov z ČR a zo Slovenska bude 3:1.

Zúčastnení lekári budú viesť zoznam všetkých pacientov, ktorým ponúknu účasť na štúdií v určenom formulári tzv. Zozname pacientov (pozri časť 11.3.3.).

Navýšenie počtu pacientov zaradených zúčastneným lekárom je možné len po predchádzajúcom písomnom súhlase zadávateľa. Zástupca zadávateľa môže za týmto účelom navštíviť pracoviská lekára a vykonať kontrolu kvality údajov (pozri tiež 12.2.).

9. VÝBER LEKÁRA

Na zabezpečenie reprezentatívnosti vzorky budú lekári vybraní spomedzi ambulantných diabetológov, ktorí majú skúsenosti s podávaním GLP-1 RA. Pri výbere bude braný ohľad na zastúpenie vo všetkých regiónoch v Českej republike a na Slovensku.

10. LIEČEBNÉ POSTUPY

Predpísanie liečby je výhradne na zodpovednosti lekára.

Pacienti, ktorí budú zaradení do projektu, budú vybraní z pacientov, ktorým sa zúčastnený lekár rozhodol predpísať lixisenatid nezávisle od účasti na projekte. Do projektu môžu byť zaradení pacienti, u ktorých bolo práve rozhodnuté o úprave liečby diabetu – pridanie lixisenatidu – alebo u ktorých bola liečba lixisenatidom začatá 0 – 28 dní pred zaradením.

Zúčastnený lekár sa musí riadiť informáciami uvedenými v súhrnnej informácii o lieku, ktorý predpisuje. Informácie o lieku je možné zistiť aj na webových stránkach SÚKL (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).

11. ZHROMAŽĎOVANIE ÚDAJOV

11.1 Schéma návštev

Plánuje sa, že zhromažďovanie údajov sa bude vykonávať pri návšteve súvisiacej so zaradením a pri návšteve v 3. a 6. mesiaci.

- Návšteva súvisiaca so zaradením

Táto návšteva sa vykoná v deň, kedy sa predpíše lixisenatid alebo do 4 týždňov od jeho nasadenia.

Zúčastnený lekár posúdi kritériá pre zaradenie/vylúčenie a požiada pacienta, aby potvrdil svoj súhlas s účasťou na projekte podpísaním formulára informovaného súhlasu. Zúčastnený lekár odovzdá jeden rovnopis pacientovi a jeden rovnopis uloží do zložky pacienta.

- Návšteva v 3. a 6. mesiaci

Táto návšteva sa uskutoční, ak bude zodpovedať kontrole v rámci obvyklej zdravotnej starostlivosti. Zaznamenané budú údaje, ktoré budú k dispozícii čo najbližšie k návštevám v 3. a 6. mesiaci.

11.2 Zdrojové údaje

Zúčastnený lekár počas rutinných návštev vyplní u každého pacienta záznam subjektu hodnotenia (eCRF) pri zaradení do projektu a po 3 a 6 mesiacoch liečby lixisenatidom.

11.3 Zaznamenávané údaje

11.3.1 Údaje o pacientovi

Lekár zaznamená nasledujúce údaje:

Pri vstupe do projektu – Vstupná návšteva V1:

- Vek
- Pohlavie
- Výška
- Telesná hmotnosť
- Krvný tlak a pulz
- Index telesnej hmotnosti
- *Informácie o diabete:*
 - dátum diagnózy
 - dátum začatia liečby PAD

-
- informácie o súbežnej a minulej liečbe PAD (či a aký druh PAD užíva, dátum začatia liečby, či a ako dochádza k úprave liečby PAD pri začatí liečby lixisenatidom)
 - informácie o súbežnej a minulej liečbe inzulínmi (či a aký druh inzulínu užíva, dátum začatia liečby, či a ako dochádza k úprave liečby inzulínom pri začatí liečby lixisenatidom)
 - komplikácie diabetu
 - hodnota HbA1c v deň začatia liečby lixisenatidom alebo čo najbližšie pred týmto dňom (najviac 1 mesiac)
 - glykémia nalačno v deň začatia liečby lixisenatidom alebo čo najbližšie pred týmto dňom (najviac 1 mesiac)
 - *Osobná anamnéza*
 - súčasné a prekonané ochorenia
 - *Farmakologická anamnéza*
 - súbežne užívané lieky
 - *Patient Reported Outcome*
 - Dotazník TRIM-D vyplní pacient sám, vloží do obálky, zalepí a odovzdá lekárovi

Pri kontrolnej návšteve – Návšteva v 3. a v 6. mesiaci (V2 a V3)

- Dátum návštevy
- Hmotnosť
- Krvný tlak a pulz
- Liečba diabetu
 - Informácie o zmene v liečbe PAD
 - Informácie o zmene v liečbe inzulínom
- HbA1c
- Glykémia nalačno
- Denný glykemický profil vrátane 2-hodinových postprandiálnych glykémii (ak sú k dispozícii)
- *Farmakologická anamnéza*
 - Súbežne užívané lieky
- *Nežiaduce udalosti/Závažné nežiaduce udalosti*
 - nežiaduce udalosti budú evidované počas celého projektu, od podpísania informovaného súhlasu až po poslednú uskutočnenú návštevu
- *Gastrointestinálne nežiaduce udalosti*
 - Gastrointestinálne nežiaduce udalosti budú evidované počas celého projektu, od podpísania informovaného súhlasu až po poslednú uskutočnenú návštevu
- *Hypoglykemické udalosti*
 - celkový počet hypoglykémii od minulej kontroly, počet zdokumentovaných symptomatických hypoglykémii, počet závažných symptomatických hypoglykémii
- *Patient Reported Outcome (iba V3)*
 - Dotazník TRIM-D vyplní pacient sám, vloží do obálky, zalepí a odovzdá lekárovi

Definícia hypoglykémie:

Symptomatická hypoglykémia je definovaná ako udalosť s klinickými príznakmi, ktoré sú považované za dôsledok hypoglykémie, ktorá môže a nemusí byť zdokumentovaná výsledkom merania hladiny glukózy v krvi.

Príznaky hypoglykémie: potenie, palpitácie, hlad, nepokoj, úzkosť, slabosť, nervozita, strata koncentrácie, bolesť hlavy, somnolencia, psychické poruchy, poruchy zraku, prechodné sensorické a motorické výpadky, zmätenosť, kŕče, kóma atď.

Zdokumentovaná symptomatická hypoglykémia je udalosť potvrdená nameranou plazmatickou glykémiou $\leq 3,9$ mmol/l.

Závažná symptomatická hypoglykémia je definovaná ako príhoda s klinickými príznakmi, ktoré sú považované za dôsledok hypoglykémie a ktorá vyžaduje aktívnu pomoc inej osoby – podanie sacharidov, glukagónu alebo iné opatrenia – v prípade, že pacient nie je schopný pomôcť si sám z dôvodu neurologického deficitu následkom hypoglykémie (pomoc inej osoby v prípadoch, kedy pacient je schopný pomôcť si sám, nie je považovaná za nutnú pomoc).

Predčasné ukončenie sledovania pacienta

Sledovanie pacienta v rámci projektu môže byť ukončené predčasne najmä v týchto prípadoch:

- bola ukončená liečba lixisenatidom
- nedodržiavanie požiadaviek zo strany pacienta
- žiadosť pacienta
- strata kontaktu s pacientom počas sledovania
- rozhodnutie lekára z dôvodu najlepšieho prospechu pre pacienta
- úmrtie pacienta.

11.3.2 Záznamy subjektov hodnotenia

Zúčastnení lekári budú povinní vyplniť elektronické záznamy subjektov hodnotenia. Pred umožnením prístupu do eCRF bude lekár preškolený (samostatne vedené školenie na internetových stránkach). Návod na vyplnenie eCRF bude v samostatnom dokumente.

11.3.3 Formulár Zoznam pacientov

Zúčastnení lekári vykonajú záznam do formulára „Zoznam pacientov“ o každom pacientovi zaradenom do projektu. Vo formulári sa uvádzajú nasledovné údaje: číslo pacienta, meno pacienta, iniciály pacienta, dátum narodenia pacienta.

11.4 Postup pri strate kontaktu s pacientom

Zúčastnený lekár musí vynaložiť maximálne úsilie o opätovné kontaktovanie pacienta, aby zistil zdravotný stav pacienta, alebo aspoň informáciu o prípadnom úmrtí.

11.5 Logistické aspekty

Zadávatel' projektu prideli každému centru špecifické číslo.

Zúčastnení lekári budú zodpovední za pridelenie po sebe idúcich identifikačných čísel jednotlivým pacientom.

12. SPRÁVA ÚDAJOV

12.1 Zhromažďovanie a overovanie údajov

Údaje sa budú zaznamenávať do elektronického záznamového listu (eCRF), a to anonymne. Iba ošetrojúci lekár bude mať možnosť identifikovať príslušného pacienta.

V dôsledku počítačového spracovania údajov zadávateľom po doručení záznamov sa môžu vyskytnúť ďalšie otázky, na ktoré je zúčastnený lekár povinný odpovedať potvrdením alebo úpravou príslušných údajov. Otázky s odpoveďami budú pripojené k záznamom, ktoré budú archivované zúčastneným lekárom a zadávateľom.

Postupy zhromažďovania a overovania údajov budú podrobne uvedené v príslušných pracovných dokumentoch.

12.2 Kontrola kvality údajov

V súlade s legislatívou nebude na jednotlivých pracoviskách vykonávaná priama kontrola kvality údajov.

Náhodná nepriama (t. j. bez prístupu ku zdrojovej dokumentácii pacienta) kontrola kvality údajov bude vykonaná na pracovisku minimálne u 5 % aktívnych centier, ktoré majú zaradeného aspoň jedného pacienta. Záznamy budú kontrolované z hľadiska úplnosti povereným kvalifikovaným zástupcom zadávateľa.

Pokiaľ budú v niektorých centrách identifikované špecifické problémy, budú percentuálne podiely kontrol kvality v danom centre náležite zvýšené a budú realizované nápravné opatrenia.

13. BEZPEČNOSTNÉ HLÁSENIA

Lekár musí počas celého projektu – od podpísania informovaného súhlasu až po poslednú uskutočnenú návštevu – evidovať všetky nežiaduce udalosti/nežiaduce udalosti bez ohľadu na závažnosť a vzťah k lixisenatidu a musí ich hlásiť bezodkladne zadávateľovi.

13.1 Bezpečnostné inštrukcie

13.1.1 Definícia nežádoucí príhody (AE)/ nežiaducej udalosti (AE) a závažné nežádoucí príhody (SAE)/ závažnej nežiaducej 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
- ohroží 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 zapríčinený podávaním 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.

13.1.2 Tehotenstvo a predávkovanie

V prípade tehotenstva alebo predávkovania sa zúčastnený lekár musí riadiť Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) pre príslušný liek.

V oboch prípadoch postupuje zúčastnený lekár ako v prípade **závažnej nežiaducej udalosti** (pozri vyššie), to znamená nahlásiť do 24 hodín farmakovigilančnému oddeleniu zadávateľa, ako je popísané nižšie.

Liek Lyxumia sa nemá užívať počas tehotenstva a pri dojčení. Ak pacientka chce otehotnieť alebo zistí, že je tehotná, liečba liekom Lyxumia sa má byť ukončiť. Lyxumia sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

13.1.3 Povinnosti zúčastneného lekára týkajúce sa bezpečnostných hlásení

Nežiaduce udalosti

Všetky nežiaduce udalosti bez ohľadu na závažnosť alebo súvislosť s lixisenatidom, počnúc od podpísania informovaného súhlasu až po poslednú návštevu vrátane, musí zúčastnený lekár zaznamenať na príslušných stránkach elektronických záznamov subjektov hodnotenia (eCRF), a to **okamžite** (do 24 hodín od zistenia) v prípade **závažnej nežiaducej udalosti** a **do 30 dní** v prípade **nežiaducej udalosti**.

V prípade **závažnej nežiaducej udalosti** musí príslušný lekár:

- Okamžite (do 24 hodín od zistenia) VYPLNIŤ príslušné strany záznamu subjektu hodnotenia (Adverse Event Form a Safety Complementary Form), včítane vyhodnotenia kauzality. Všetky závažné nežiaduce udalosti budú odoslané farmakovigilančnému oddeleniu zadávateľa ihneď po schválení lekárom alebo automaticky po vopred stanovenej dobe.
- POSLAŤ (faxom alebo emailom) fotokópie všetkých pravidelných vyšetrení s dátumom výkonu zástupcovi spoločnosti sanofi-aventis uvedenom na prvej strane protokolu. Lekár musí z týchto správ odstrániť všetky identifikačné údaje pacienta a namiesto toho uviesť číslo pacienta v štúdiu. Pri zasielaní laboratórnych výsledkov je potrebné priložiť rozpätie normálnych laboratórnych hodnôt.
- Všetky následné informácie (aktualizácia stavu, nové laboratórne hodnoty, súbežná medikácia, stav pacienta...) musia byť zaznamenané do eCRF a zaslané zástupcovi spoločnosti sanofi-aventis (emailom alebo faxom) do 24 hodín od zistenia. Pokiaľ sa

jedná o závažnú nežiaducu udalosť, ktorá je fatálna alebo život ohrozujúca, nasledujúce informácie sa musia odoslať do 7 dní od prvého hlásenia.

V prípade nefunkčného eCRF bude v zálohe hlásenie pomocou papierových formulárov.

V prípade **nežiaducej udalosti** musí príslušný lekár:

- do 30 dní VYPLNIŤ príslušné strany záznamu subjektu hodnotenia (Adverse Event Form v eCRF) včítane vyhodnotenia kauzality. Notifikácia o nežiaducej udalosti bude odoslaná farmakovigilančnému oddeleniu zadávateľa ihneď po schválení lekárom alebo automaticky po vopred stanovenej dobe.

13.2 Sledovanie bezpečnosti

- Zúčastnený lekár musí urobiť všetky náležité opatrenia, aby zabezpečil bezpečnosť pacientov ako v bežnej praxi.
- V prípade akejkoľvek závažnej nežiaducej udalosti musí byť pacient sledovaný, až kým nedôjde k úplnej klinickej úprave jeho stavu a k návratu laboratórnych výsledkov do normálu, alebo kým nedôjde k stabilizácii progresie. Z toho vyplýva, že sledovanie pacienta môže pokračovať aj po ukončení projektu a že si zadávateľ môže vyžiadať ďalšie vyšetrovanie.
- V prípade akejkoľvek závažnej nežiaducej udalosti, o ktorej je zúčastnený lekár informovaný kedykoľvek po ukončení sledovania a o ktorej sa bude domnievať, že bola pravdepodobne spôsobená podávaným liekom, je potrebné bezodkladne nahlásiť túto skutočnosť osobe poverenej zadávateľom štúdie.

13.3 Povinnosti zadávateľa

V priebehu projektu bude zadávateľ v súlade s príslušnými predpismi bezodkladne hlásiť príslušným úradom všetky udalosti, ktoré budú spĺňať kritériá pre tieto hlásenia.

Zadávateľ nahlási všetky pozorovania bezpečnosti zaznamenané počas štúdie v správe o štúdiu.

14. ŠTATISTICKÁ METODOLÓGIA

Na základe tejto časti protokolu bude vytvorený plán štatistickej analýzy (SAP). Plán štatistickej analýzy bude spracovaný a schválený pred uzavretím databázy. Prípadné zmeny v hodnotených parametroch alebo v metódach analýzy oproti protokolu budú opísané a zdôvodnené v SAP. Štatistická analýza bude vykonaná v softvéri SAS verzie 9.3 alebo vyššej.

14.1 Stanovenie veľkosti vzorky

Do registra je plánované zaradiť spolu 828 pacientov, 621 pacientov v Českej republike a 207 pacientov v Slovenskej republike. Za predpokladu 20 % úbytku údajov (drop-out) je celkový plánovaný počet pacientov zaradených do analýzy 661 pacientov.

Veľkosť vzorky bola stanovená podľa výsledkov predchádzajúcich štúdií sledujúcich zmenu hodnoty HbA1c. V štúdiách GetGoal M, GetGoal F1, GetGoal-L a GetGoal-Duo 1 bola smerodajná odchýlka zmeny hodnoty HbA1c po 24 týždňoch liečby v rozmedzí od 1,1 % do 1,6 %. Pre odhad veľkosti vzorky bola použitá štandardná odchýlka 1,6 %. Veľkosť vzorky bola stanovená tak, aby šírka 95 % intervalu spoľahlivosti pre priemernú zmenu hodnoty HbA1c bola aspoň 0,25 %, čo je polovica klinicky relevantnej zmeny.

Zaradovanie pacientov v Českej republike a na Slovensku je naplánované v pomere 3:1 (t. j. 621 v Českej republike, 207 na Slovensku). Za predpokladu rovnakej variability údajov a 20 % úbytku údajov v oboch krajinách je tento počet pacientov považovaný za dostatočný pre analýzu údajov z

jednotlivých krajín s týmito špecifikáciami. Pri Českej republike sa očakáva šírka 95 % intervalu spoľahlivosti 0,29 % a v analýze údajov zo Slovenska je očakávaná šírka 0,51 %, ktorá je veľmi blízka hodnote klinicky významného rozdielu 0,5 %.

14.2 Usporiadanie pacientov

Súčasťou výsledkov analýzy bude nasledujúci súhrn počtu pacientov v štúdií:

- Zaradení pacienti
- Pacienti s 6-mesačnou liečbou lixisenatidom
- Všetci pacienti, ktorí dokončili liečbu
- Pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu v prvých 3 mesiacoch
- Pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu po 3 mesiacoch

Pokiaľ budú skúšajúcim zaznamenané odchýlky od protokolu (napr. systematické nedodržanie predpísaného dávkovania), budú tiež uvedené počty pacientov s odchýlkami od protokolu.

14.3 Analyzovaná populácia

Analyzovaní budú všetci pacienti spĺňajúci kritériá pre zaradenie do štúdie, ktorí majú k dispozícii údaje po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom. Ak percento pacientov, ktorí nedodržali alebo trvale prerušili liečbu lixisenatidom, bude vyššie ako 20 % (t. j. viac ako predpokladaný úbytok) bude kritérium pre vylúčenie z analýzy pre nedodržanie predpísanej liečby stanovené v SAP.

Vplyv prípadných závažných odchýlok od protokolu na vyradenie pacientov z analýzy bude obsahom plánu štatistickej analýzy.

14.4 Štatistické metódy

Údaje budú analyzované prevažne pomocou popisných štatistických metód vzhľadom na charakter údajov (údaje spojité, kategoriálne, binárne), ak to bude vhodné, popisné štatistiky budú doplnené o príslušné (intervaly spoľahlivosti). Testy hypotéz budú vykonané len za prieskumným účelom a nebudú mať konfirmačný charakter. Miera významnosti bola stanovená na 5 %. Podrobný plán štatistických analýz (SAP) bude spracovaný pred začatím analýzy a uzavretím študijnej databázy.

Výpočty intervalov spoľahlivosti a testy hypotéz budú vykonané pri miere významnosti $\alpha=0,05$. Vypočítajú sa obojstranné intervaly spoľahlivosti a obojstranné štatistické testy po predchádzajúcom overení podmienok pre ich použitie (testy normality a pod.). Použitie parametrických a neparametrických štatistických testov na testovanie hypotéz (prípadne použitie neparametrických intervalov spoľahlivosti) a metódy na overenie normality budú podrobne popísané v SAP.

Pri výpočtoch popisných štatistík budú jednotlivé parametre analyzované vzhľadom na ich charakter:

- **Spojité parametre** (napr. vek, hodnota HbA1c) budú popísané priemerom, štandardnou odchýlkou (SD), minimom, maximom, mediánom, horným a dolným kvartilom a 95 % intervalom spoľahlivosti
- **Kategoriálne parametre a binárne parametre** (napr. dosiahnutie hodnoty HbA1c < 7 % DCCT) budú popísané absolútnou a relatívnou početnosťou (frekvenčnou tabuľkou).

Súčasťou deskriptívnych štatistík bude vždy počet pacientov so zaznamenanými údajmi daného parametra. Percentá budú počítané zo základu celkového počtu pacientov so zaznamenanými údajmi.

Použitie metód na doplnenie chýbajúcich údajov sa v tejto štúdií neplánuje.

14.4.1 Analytické premenné

14.4.1.1 Primárne kritériá

Hlavným hodnotiacim parametrom bude zmena v glykemickej kontrole po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom. Zmena v glykemickej kontrole bude primárne hodnotená podľa zmeny hodnoty HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom oproti východiskovému stavu (t. j. oproti hodnote HbA1c zaznamenatej v období čo najbližšie pred začatím liečby lixisenatidom).

14.4.1.2 Sekundárne kritériá

Ďalšími parametrami hodnotenia sú:

- zmena glykémii nalačno na konci štúdie oproti východiskovému stavu (glykémia nalačno získaná v období čo najbližšie pred zaradením/v čase zaradenia)
- zmena telesnej hmotnosti na konci štúdie oproti východiskovému stavu (na začiatku štúdie)
- percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie hodnotu HbA1c < 7 % DCCT (< 53 mmol/mol).
- percento pacientov, ktorí dosiahnu na konci štúdie zníženie hodnoty HbA1c najmenej 0,4 % oproti východiskovému stavu (na začiatku štúdie)
- výskyt symptomatických a závažných hypoglykémii
- výskyt nežiaducich udalostí
- zmena v „Patient Reported Outcomes“ na konci projektu oproti východiskovému stavu (TRIM-D)
- zhodnotenie liečby lekárom pomocou 5-bodovej škály: 1=veľmi dobrá, 2=dobrá, 3=priemerná, 4=zlá, 5=veľmi zlá

14.4.2 Primárna analýza

Zmena hodnoty HbA1c po 6 mesiacoch liečby lixisenatidom bude popísaná deskriptívnymi štatistickými metódami vrátane obojstranného 95 % intervalu spoľahlivosti. Významnosť zmeny bude testovaná Wilcoxon testom alebo t-testom, ak budú splnené predpoklady normality údajov.

14.4.3 Sekundárna analýza

Sekundárne analýzy budú ďalej zahŕňať hodnotenie účinnosti liečby a bezpečnosti liečby a charakteristík pacientov podľa sekundárnych cieľov štúdie a parametrov uvedených v kapitole 14.4.1.2.

Významnosť zmeny sledovaných parametrov na konci štúdie bude testovaná Wilcoxon testom alebo t-testom pri splnení predpokladov normality údajov. Absolútne a relatívne počty pacientov, ktorí dosiahli vyššie definované hodnoty HbA1c a počty pacientov s hypoglykémiou alebo nežiaducou udalosťou budú uvedené vo frekvenčných tabuľkách. Hodnotenie liečby lekárom bude tiež analyzované pomocou frekvenčnej tabuľky.

Výsledky popisnej analýzy a testov spojených parametrov (najmä primárneho hodnoteného parametra) budú doplnené o výsledky adjustované na vstupnú hodnotu hodnoteného parametra a prípade na ďalšie charakteristiky pacientov (napr. vek, BMI, krajina). Metódou analýzy bude analýza kovariancie (ANCOVA), prípadne jej neparametrický variant.

Sekundárna analýza bude zahŕňať údaje získané na konci štúdie a tiež údaje získané po troch mesiacoch liečby. Výpočty budú vypracované celkovo a ďalej pre podskupiny pacientov z Českej republiky a zo Slovenskej republiky.

14.5 Predbežná analýza

Predbežná analýza nie je plánovaná.

15. ÚLOHY A ZODPOVEDNOSTI

15.1 Zodpovednosť zúčastnených lekárov

Zúčastnený lekár bude vykonávať projekt v súlade s týmto protokolom, s príslušnými predpismi Českej alebo Slovenskej republiky a s medzinárodnými smernicami.

Zúčastnený lekár je povinný získať písomný informovaný súhlas od pacientov pred ich zaradením do projektu, vyplniť záznamy subjektov hodnotenia a zaznamenať všetky požadované údaje. Zúčastnený lekár zabezpečí, aby boli informácie uvedené v záznamoch subjektov hodnotenia presné a správne.

Zúčastnený lekár musí plne informovať pacienta o všetkých príslušných aspektoch projektu vrátane písomnej informácie. Všetci pacienti musia byť informovaní o projekte v maximálnom možnom rozsahu, s použitím termínov, ktorým pacienti budú schopní porozumieť.

Pred účasťou v štúdiu musí pacient podpísať 2 x písomný informovaný súhlas dodaný zadávateľom, v ktorom musí byť vyplnené meno pacienta a ktorý musí byť osobne datovaný pacientom. Jeden rovnopis podpísaného a datovaného písomného informovaného súhlasu zostáva súčasťou zdravotnej dokumentácie pacienta, druhý bude odovzdaný pacientovi.

15.2 Zodpovednosť zadávateľa

Zadávateľ projektu je zodpovedný za vykonávanie všetkých primeraných krokov a poskytnutie adekvátnych zdrojov pre zabezpečenie správnej realizácie projektu.

Zadávateľ nesie zodpovednosť za realizáciu projektu v súlade s príslušnou českou alebo slovenskou legislatívou a s pravidlami pre ochranu údajov a s etickým kódexom.

16. ETICKÉ, REGULAČNÉ A ADMINISTRATÍVNE PRAVIDLÁ

16.1 Etické princípy

Tento projekt bude vykonaný v súlade s princípmi stanovenými na 18. zasadnutí Svetovej lekárskej asociácie (Helsinki, 1964) a vo všetkých dodatkoch.

16.2 Zákony a vyhlášky

Tento projekt bude vykonaný v súlade so smernicami pre správnu epidemiologickú prax (4, 5).

Sponzor zabezpečí všetky potrebné registračné podania v súlade s predpismi, vrátane predpisov pre ochranu dát.

17. ADMINISTRATÍVNE PRAVIDLÁ

17.1 Uchovanie záznamov

Zúčastnený lekár zaistí uchovávanie študijnej dokumentácie až do konca projektu. Zúčastnený lekár bude navyše dodržiavať požiadavky dané slovenskou legislatívou/odporúčaniami týkajúcimi sa uchovávanía záznamov pacientov.

Ďalej je požadované, aby **zúčastnený lekár uchovával študijnú dokumentáciu minimálne po dobu piatich rokov po skončení alebo predčasnom ukončení projektu**, pokiaľ nie je inak špecifikované v zmluve so zúčastneným lekárom v súlade s inými štandardmi a/alebo miestnymi predpismi.

Ak bude osobná situácia zúčastneného lekára taká, že zúčastnený lekár nie je schopný zaistiť archíváciu, zúčastnený lekár upovedomí zadávateľa a príslušné záznamy sa prevedú na vzájomne dohodnutú osobu.

17.2 Dohoda o dôvernosti informácií

Všetky materiály, informácie (ústne alebo písomné) a nepublikované dokumenty poskytnuté zúčastnenému lekárovi (alebo akejkolvek akcii realizovanej spoločnosťou v ich mene) vrátane súčasného protokolu a záznamov subjektov hodnotenia sú výhradným vlastníctvom zadávateľa.

Tieto materiály a informácie (globálne aj čiastočné) nemôžu byť odovzdané alebo prezradené zúčastnenými lekármi ani akoukoľvek osobou z ich skupiny neautorizovaným osobám bez predchádzajúceho oficiálneho písomného súhlasu zadávateľa.

Zúčastnený lekár považuje všetky informácie prijaté, získané alebo odvodené počas projektu za dôverné a vykoná všetky nevyhnutné kroky, aby zabezpečil, že nedôjde k porušeniu dôvernosti, okrem informácií, ktoré je nevyhnutné poskytnúť zo zákona.

17.3 Ochrana dát

Osobné údaje pacienta a osobné údaje zúčastneného lekára, ktoré môžu byť zaradené do databázy zadávateľa, budú používané v súlade so všetkými platnými zákonmi a vyhláškami.

Pri archívácii alebo spracovaní osobných údajov týkajúcich sa zúčastneného lekára a/alebo pacientov zadávateľ prijme všetky náležité opatrenia, aby zabezpečil dáta a zabránil prístupu k týmto dátam akoukoľvek neautorizovanou treťou stranou. Všetky údaje budú zbierané anonymne a len ošetrojúci lekár bude mať možnosť identifikovať pacienta. Pacienti pri zaradení do projektu podpíšu informovaný súhlas.

17.4 Poistenie

Vzhľadom k tomu, že ide o prísne neintervenčný projekt, ktorý neprináša pacientovi žiadne ďalšie riziká, nie je dohodnuté osobitné poistenie.

17.5 Audity zadávateľa a inšpekcie kompetentnými úradmi

Zúčastnený lekár sa zaväzuje, že povolí auditorom zadávateľa/inšpektorom kompetentných úradov priamy prístup ku svojim študijným záznamom na kontrolu s tým, že uvedený personál je viazaný profesijnou mlčanlivosťou a ako taký nevyzradí osobnú totožnosť alebo iné osobné lekárske informácie. **Prístup zástupcov zadávateľa do zdrojovej dokumentácie hodnotených subjektov však nie je možný.**

Zúčastnený lekár vynaloží maximálne úsilie, aby pomohol s prevedením auditov a inšpekcií, a poskytne prístup ku všetkým potrebným zariadeniam, údajom a dokumentom.

Akonáhle bude zúčastnený lekár informovaný úradmi o budúcej inšpekcii, upovedomí zadávateľa a splnomocní zadávateľa k účasti na inšpekcii.

Počas týchto inšpekcií by sa mala rešpektovať dôvernosť overených dát a ochrana pacientov.

Všetky výsledky a informácie vyplývajúce z inšpekcií kompetentnými úradmi budú zúčastneným lekárom ihneď oznámené zadávateľovi.

Zúčastnený lekár urobí náležité opatrenia požadované zadávateľom, aby realizoval nápravné akcie pre všetky problémy zistené počas auditu alebo inšpekcie.

17.6 Predčasné ukončenie projektu

Zadávateľ sa môže kedykoľvek a z akéhokoľvek dôvodu rozhodnúť, že predčasne ukončí alebo preruší projekt a rozhodnutie sa písomne oznamuje zúčastnenému lekárovi.

Zúčastnený lekár sa môže obdobne rozhodnúť, že odstúpi z projektu, v takom prípade musí ihneď písomne informovať zadávateľa.

17.7 Vlastníctva a použitie údajov a výsledkov projektu

Zakazuje sa každé použitie údajov bez autorizácie zadávateľom.

Vedecký výbor bude mať plný prístup ku konečným údajom, aby sa mohla vykonať príslušná akademická analýza a správa o výsledkoch projektu.

17.8 Publikovanie

Za prezentáciu a/alebo publikáciu je zodpovedný zadávateľ.

Spoločnosť sanofi-aventis musí odoslať súhrnnú správu všetkým zdravotníckym odborníkom, ktorí sa zúčastnili na štúdiu, musí poskytnúť súhrnnú správu regulačným orgánom farmaceutického odvetvia a na vyžiadanie výborom, ktoré sú zodpovedné za dohľad alebo aplikáciu príslušných kódexov.

Všetci zúčastnení lekári a členovia výboru v plnom rozsahu povoľujú zadávateľovi primárne prezentovať a/alebo primárne publikovať výsledky. Všetky ďalšie prezentácie alebo publikácie účastníkom projektu musia byť schválené zadávateľom a musia obsahovať odkaz na projekt a hlavnú publikáciu.

Konečné rozhodnutie o publikovaní akéhokoľvek rukopisu/abstraktu/prezentácie vykoná zadávateľ. Všetky rukopisy/abstrakty/prezentácie musia byť predložené na vnútornú kontrolu zadávateľom minimálne štyridsaťpäť (45) kalendárnych dní pred podaním. Zadávateľ môže požadovať, aby v takejto publikácii bolo, prípadne nebolo, uvedené meno zadávateľa a/alebo mená niektorých jeho zamestnancov.

Zadávateľ môže na obmedzenú dobu oddialiť publikovanie alebo oznámenie, aby sa ochránila dôvernosť alebo chránený charakter informácií v nich obsiahnutých.

18. DODATKY K PROTOKOLU

Akokoľvek zmena protokolu bude zaznamenaná formou písomného dodatku, ktorý bude podpísaný zúčastneným lekárom a zadávateľom a podpísaný dodatok bude pripojený k tomuto protokolu.

V niektorých prípadoch môže dodatok vyžadovať zmenu informovaného súhlasu.

19. LITERATÚRA

1. SPC Lyxumia, available online [04-08-2013], <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h811.htm>
2. Raccach D.: Efficacy and Safety of Lixisenatide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a review of phase III clinical data. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2013; 8: 105–21.
3. Rosenstock J et al.: Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care* 2013 May 22. DOI: 10.2337/dc12-2709
4. International Society for Pharmacoepidemiology, duben 2007. 'Guidelines for Good Epidemiology Practices'
5. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (duben 2007).