

PROTOKOL ŠTÚDIE

**12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný
manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc
a mieru kompenzácie ochorenia**

Číslo protokolu: SK-COPD-202301

Finálna verzia 1.0, 28. február 2023

Zadávatel': Chiesi Slovakia s.r.o.
Kovová 24
821 06 Bratislava
Tel: +421 2 593 000 60
E-mail: office.sk@chiesi.com

Koordinujúci skúšajúci: MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH
Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB
Ružinovská 4810/6
821 01 Bratislava

Tento dokument obsahuje dôverné informácie, ktoré nesmú byť sprístupnené žiadnej inej strane, mimo zúčastnených zdravotníckych pracovníkov alebo zástupcov príslušných kompetentných úradov. Bez predchádzajúceho písomného súhlasu Chiesi Slovakia s.r.o. nesmú byť tieto informácie použité na iný účel ako prevedenie a vyhodnotenie tejto štúdie.

Obsah

1. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK.....	4
2. ZÁKLADNÉ DEFINÍCIE.....	5
3. PODPISOVÁ STRANA PROTOKOLU	7
4. PREHLÁSENIE HLAVNÉHO SKÚŠAJÚCEHO	8
5. SYNOPSA.....	9
6. ÚVOD	12
7. SLEDOVANÁ LIEČBA.....	13
8. CIELE ŠTÚDIE	13
8.1 Primárny cieľ.....	13
8.2 Sekundárne ciele.....	13
8.3 Odôvodnenie štúdie a jej dizajnu.....	14
9. DIZAJN ŠTÚDIE	14
9.1 Súhrn.....	14
9.2 Trvanie štúdie	15
9.3 Prínosy a riziká pre subjekty	15
9.4 Študijná populácia.....	15
9.4.1 Vstupné kritériá.....	15
9.4.2 Vylučovacie kritériá	16
9.5 Študijné procedúry.....	16
9.5.1 Informovaný súhlas a pridelenie čísla subjektu.....	16
9.5.2 Prehľad zbieraných údajov.....	16
9.5.3 Prehľad študijných návštev.....	20
9.6 Predčasné ukončenie štúdie a účasti subjektu	23
9.6.1 Komplexnosť údajov	23
9.6.2 Ďalší postup v prípade predčasného ukončenia účasti.....	24
9.6.3 Náhrada subjektov	24
10. HLÁSENIE NEŽIADUCICH PRÍHOD.....	24
10.1 Hlásenie.....	24
11. ŠTATISTIKA	25
11.1 Vyhodnotenie primárneho cieľa	26
11.2 Vyhodnotenie sekundárnych cieľov	27
11.2.1 Základné charakteristiky participujúcich pacientov.....	27
11.2.2 Používaná dlhodobá liečba CHOCHP.....	29
11.2.3 Podiel subjektov s kontrolovaným a nekontrolovaným ochorením.....	29
11.2.4 Priemerný počet akútnych exacerbácií	29
11.2.5 Spirometrické a laboratórne parametre.....	29
11.2.6 Zmeny kvality života	30
11.2.7 Vyhodnotenie základných farmakoekonomických parametrov.....	31

11.2.8	Výskyt nežiaducich príhod	31
12.	PRÍSTUP KU ZDROJOVEJ DOKUMENTÁCII A KONTROLA ÚDAJOV.....	31
13.	POSÚDENIE KOMPETENTNÝMI ÚRADMI	32
14.	DODATKY K PROTOKOLU	32
15.	SPRACOVANIE ÚDAJOV A UCHOVÁVANIE DOKUMENTÁCIE.....	33
15.1	Zber dát	33
15.2	Monitoring.....	33
15.3	Data management	33
15.4	Uchovávanie dokumentácie	33
16.	FINANCOVANIE A POISTENIE.....	34
16.1	Kompenzácia pre subjekty	34
16.2	Poistenie	34
16.3	Odmena skúšajúcim	34
17.	PUBLIKOVANIE VÝSLEDKOV	34
18.	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY.....	35

1. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

5D	5 dimenzný
5L	5 úrovňový
AE	Nežiaduca udalosť
AIDS	Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti
ANOVA	Analýza rozptylu
BDT	Bronchodilatačný test
BIPAP	Bifázický pretlak v dýchacích cestách
BMI	Index telesnej hmotnosti
CAT	Test vyhodnotenia CHOCHP
cm	Centimeter
COVID-19	Koronavírusové ochorenie 2019
CPAP	Kontinuálny pretlak v dýchacích cestách
CRP	C-reaktívny proteín
eCRF	Elektronický záznamový formulár subjektu
DALY	Roky života vážené disabilitou
EKG	Elektrokardiogram
EQ	EuroQoL
ES	Európske spoločenstvo
EÚ	Európska únia
FEV ₁	Úsilne vydýchnutý objem za 1 sekundu
FVC	Úsilná vitálna kapacita
GDPR	Všeobecné nariadenie na ochranu osobných údajov
GOLD	Globálna iniciatíva pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc
CHOCHP	Chronická obštrukčná choroba pľúc
ICF	Formulár s informáciami pre pacienta a informovaný súhlas
kol.	Kolektív
l	Liter
μmol	Mikromol
mMRC	Modified Medical Research Council
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
n.h.	Náležitá hodnota
obyv.	Obyvatel'ov
PN	Práceschopnosť
SAE	Závažná nežiaduca udalosť
SARS-CoV-2	Koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SVALZ	Spoločné liečebné a vyšetrovacie zložky
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
TIA	Tranzitórny ischemický atak
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
Z.z.	Zbierka zákonov

2. ZÁKLADNÉ DEFINÍCIE

Chyba v liečbe	Nezamýšľaná chyba v procese liečby, ktorá vedie alebo má potenciál viesť k poškodeniu pacienta. ^[1]
Chybné použitie lieku	Situácie, kedy je liek zámerne použitý nevhodne a nie je použitý v súlade so schválenými informáciami o lieku. ^[1]
Exacerbácia	Zhoršenie respiračných symptómov (dýchavica, kašeľ alebo spútum), s potrebou použitia antibiotík, systémovej kortikoterapie (alebo oboch), prípadne si symptómy vyžiadali návštevu pohotovosti alebo hospitalizáciu. ^[2]
Klasifikácia dýchavice podľa mMRC	<i>mMRC stupeň 0:</i> mám dýchavicu len pri náročnom cvičení <i>mMRC stupeň 1:</i> mám dýchavicu keď sa ponáhlam, alebo idem do mierneho kopca <i>mMRC stupeň 2:</i> chodím po rovine pre dýchavicu pomalšie než väčšina mojich rovesníkov, alebo musím zastať keď idem po rovine vlastným tempom <i>mMRC stupeň 3:</i> – Zastavujem pre dýchavicu po prejení cca 100 metrov po rovine, alebo po niekoľkých minútach <i>mMRC stupeň 4:</i> – som príliš dýchavičný aby som mohol opustiť dom, respektíve som dýchavičný pri obliekaní^[13]
Klinické zhoršenie	Ak pacient uvedie, že sa od poslednej návštevy cítil horšie. ^[3]
Kontrola ochorenia	Ak v príslušnom sledovanom období bolo ochorenie stabilné a malo nízky klinický dopad.^[2] Poznámka: klasifikácia pacientov podľa stupňa kontroly ochorenia v priebehu sledovania: • <i>trvale kontrolovaný pacient</i> – ochorenie kontrolované v priebehu celého 12 mesačného obdobia sledovania • <i>intermitentne kontrolovaný pacient</i> – v priebehu 12 mesačného obdobia sledovania bolo ochorenie aspoň raz vyhodnotené ako kontrolované a aspoň raz ako nekontrolované • <i>trvale nekontrolovaný pacient</i> - ochorenie nebolo kontrolované pri žiadnej návšteve v priebehu celého 12 mesačného obdobia sledovania
Minimálne kritériá pre hlásenie	Pre hlásenie podozrení na nežiaduce účinky sú nevyhnutné minimálne tieto údaje: identifikovateľný zasielateľ hlásenia, identifikovateľný pacient, nežiaduci účinok a podozrivý liek. ^[1]
Nízky klinický dopad	Bez potreby pravidelného podávania inhalačnej záchranej liečby a • mMRC stupeň 0 – 1 u pacientov s $FEV_1 \geq 50\%$ • mMRC stupeň 0 – 2 u pacientov s $FEV_1 < 50\%$^[2] V prípade hodnotenia pomocou CAT dotazníku: • CAT skóre 0 - 10 u pacientov s $FEV_1 \geq 50\%$ • CAT skóre 0 – 16 u pacientov s $FEV_1 < 50\%$^[3]
Nežiaduca udalosť (AE)	Každý nechcený medicínsky prejav u pacienta alebo účastníka klinického skúšania, ktorému sa podal liek a ktorý nemusí mať nevyhnutne kauzálny vzťah s touto liečbou. ^[1]

Poznámka: Nežiaducou udalosťou môže byť každý nepriaznivý a nezamýšľaný znak (napr. abnormálny laboratórny nález), príznak alebo ochorenie časovo spojené s použitím lieku bez ohľadu na to, či sa považuje za súvisiace s liekom.^[1]

Nežiaduci účinok	Reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená. ^[1]
Neočakávaný nežiaduci účinok	Nežiaduci účinok, ktorého povaha, závažnosť alebo dôsledok nie je v zhode so súhrnom charakteristických vlastností lieku. ^[1]
Použitie lieku mimo schválenú registráciu (off-label use)	Situácie, pri ktorých je liek zámerne použitý na liečebné účely, ktoré nie sú v súlade so schválenými informáciami o lieku. Príklady zahŕňujú úmyselné použitie lieku v iných situáciách, ako sú popísané v schválených informáciách o lieku, napríklad iná indikácia, iná skupina pacientov (napr. iná veková skupina), iná cesta alebo metóda podania alebo iné dávkovanie. Referenčným rámcom pre použitie lieku mimo schválenú registráciu je aktuálne platný Súhrn charakteristických vlastností (SPC) v krajine, kde sa liek používa. ^[1]
Predávkovanie	Jednorazové alebo kumulované podanie množstva lieku, ktoré je väčšie ako maximálna odporúčaná dávka podľa schváleného SPC. ^[1]
Stabilita ochorenia	Absencia exacerbácií za posledných 6 mesiacov + subjektívna percepcia ochorenia pacientom bez zmeny, prípadne lepšia. ^[2] V prípade hodnotenia pomocou CAT dotazníku – zmena oproti baseline o ≤ 2 body. ^[3]
Závažnosť bronchiálnej obštrukcie	<i>GOLD 1 (ľahká):</i> $FEV_1 \geq 80\%$ n.h. <i>GOLD 2 (mierna):</i> $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ n.h. <i>GOLD 3 (ťažká):</i> $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ n.h. <i>GOLD 4 (veľmi ťažká):</i> $FEV_1 < 30\%$ n.h. ^[4] Poznámka: Post-bronchodilatačné hodnoty FEV_1
Závažnosť CHOCHP	<i>Stupeň A:</i> nízke riziko (0 – 1 exacerbácia za rok, nevyžadujúca hospitalizáciu) a menej príznakov (mMRC 0 – 1, CAT < 10) <i>Stupeň B:</i> nízke riziko (0 – 1 exacerbácia za rok, nevyžadujúca hospitalizáciu) a viac príznakov (mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10) <i>Stupeň C:</i> vysoké riziko (≥ 2 exacerbácie za rok, respektíve jedna alebo viaceré vyžadujúce hospitalizáciu) a menej príznakov (mMRC 0 – 1, CAT < 10) <i>Stupeň D:</i> vysoké riziko (≥ 2 exacerbácie za rok, respektíve jedna alebo viaceré vyžadujúce hospitalizáciu) a viac príznakov (mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10) ^[5] Poznámka: Podľa GOLD reportu pre rok 2023 sa stupne C a D nahrádzajú stupňom E (≥ 2 stredne ťažké exacerbácie za rok, respektíve ≥ 1 jedna vyžadujúca si hospitalizáciu) ^[4]
Závažný nežiaduci účinok	Nežiaduci účinok, ktorý spôsobuje smrť, ohrozuje život, vyžaduje hospitalizáciu alebo ju predlžuje, spôsobuje trvalé alebo významné postihnutie, neschopnosť, alebo vrodenú chybu. ^[1]
Zneužitie lieku	Trvalé alebo občasné úmyselné nadmerné užívanie lieku, ktoré je sprevádzané škodlivými telesnými alebo duševnými reakciami. ^[1]

3. PODPISOVÁ STRANA PROTOKOLU

12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia

Týmto prehlasujeme, že protokol bol pripravený vedecky správne a plne v súlade s platnou legislatívou.

Svojimi podpismi sa zaväzujeme vykonať štúdiu v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i príslušnými medzinárodnými predpismi a platnou legislatívou Slovenskej republiky. Všetky informácie získané v súvislosti so štúdiou budú spracovávané a uchovávané ako dôverné.

Chiesi Slovakia s.r.o.

Mag. Claudia Höller

Dátum a podpis: _____

Koordinujúci skúšajúci

MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH

Dátum a podpis: _____

Research & Development Consulting s.r.o.

MUDr. Juraj Keszegh

Dátum a podpis: _____

Altamira Softworks, s.r.o.

Mgr. Tomáš Mašek

Dátum a podpis: _____

3. PODPISOVÁ STRANA PROTOKOLU

12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia

Týmto prehlasujeme, že protokol bol pripravený vedecky správne a plne v súlade s platnou legislatívou.

Svojimi podpismi sa zaväzujeme vykonať štúdiu v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i príslušnými medzinárodnými predpismi a platnou legislatívou Slovenskej republiky. Všetky informácie získané v súvislosti so štúdiou budú spracovávané a uchovávané ako dôverné.

Chiesi Slovakia s.r.o.

Mag. Claudia Höller

Dátum a podpis:

Koordinujúci skúšajúci

MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH

Dátum a podpis:

Research & Development Consulting s.r.o.

MUDr. Juraj Keszegh

Dátum a podpis:

Altamira Softworks, s.r.o.

Mgr. Tomáš Mašek

Dátum a podpis:

3. PODPISOVÁ STRANA PROTOKOLU

12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia

Týmto prehlasujeme, že protokol bol pripravený vedecky správne a plne v súlade s platnou legislatívou.

Svojimi podpismi sa zaväzujeme vykonať štúdiu v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i príslušnými medzinárodnými predpismi a platnou legislatívou Slovenskej republiky. Všetky informácie získané v súvislosti so štúdiou budú spracovávané a uchovávané ako dôverné.

Chiesi Slovakia s.r.o.

Mag. Claudia Höller

Dátum a podpis: _____

Koordinujúci skúšajúci

MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH

Dátum a podpis: _____

Research & Development Consulting s.r.o.

MUDr. Juraj Keszegh

Dátum a podpis: _____

Altamira Softworks, s.r.o.

Mgr. Tomáš Mašek

Dátum a podpis: _____

4. PREHLÁSENIE HLAVNÉHO SKÚŠAJÚCEHO

12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia

Beriem na vedomie, že tento protokol obsahuje informácie, ktoré sú dôverné a sú majetkom spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. Týmto vyhlasujem, že budem zachovávať mlčanlivosť o všetkých informáciách získaných z mojej účasti v tejto štúdii, pokiaľ nebude písomne dohodnuté inak.

Prečítal som si protokol a rozumiem uvedeným informáciám. Svojím podpisom súhlasím s vykonaním tejto štúdie v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i príslušnými medzinárodnými predpismi a platnou legislatívou Slovenskej republiky.

Obsah protokolu prediskutujem so všetkými oprávnenými členmi študijného tímu, ktorí mi budú pomáhať pri vykonávaní tejto štúdie, aby som zabezpečil(-a), že budú plne informovaní o svojich povinnostiach. V prípade potreby poskytnem potrebné informácie zodpovednej etickej komisii a/alebo Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv.

Protokol, ako i jeho prípadné dodatky, nesprístupním akýmkoľvek iným osobám alebo subjektom bez predchádzajúceho písomného súhlasu spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o.

Všetky informácie získané v súvislosti so štúdiou budem spracovávať a uchovávať ako dôverné.

Hlavný skúšajúci

Dátum a podpis:

Kontaktné informácie

Názov zdravotníckeho zariadenia

Adresa

Telefonický / e-mailový kontakt

4. PREHLÁSENIE HLAVNÉHO SKÚŠAJÚCEHO

12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia

Beriem na vedomie, že tento protokol obsahuje informácie, ktoré sú dôverné a sú majetkom spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. Týmto vyhlasujem, že budem zachovávať mlčanlivosť o všetkých informáciách získaných z mojej účasti v tejto štúdii, pokiaľ nebude písomne dohodnuté inak.

Prečítal som si protokol a rozumiem uvedeným informáciám. Svojím podpisom súhlasím s vykonaním tejto štúdie v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i príslušnými medzinárodnými predpismi a platnou legislatívou Slovenskej republiky.

Obsah protokolu prediskutujem so všetkými oprávnenými členmi študijného tímu, ktorí mi budú pomáhať pri vykonávaní tejto štúdie, aby som zabezpečil(-a), že budú plne informovaní o svojich povinnostiach. V prípade potreby poskytnem potrebné informácie zodpovednej etickej komisií a/alebo Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv.

Protokol, ako i jeho prípadné dodatky, nesprístupním akýmkoľvek iným osobám alebo subjektom bez predchádzajúceho písomného súhlasu spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o.

Všetky informácie získané v súvislosti so štúdiou budem spracovávať a uchovávať ako dôverné.

Hlavný skúšajúci

_____ Dátum a podpis: _____

Kontaktné informácie

Názov zdravotníckeho zariadenia _____

Adresa _____

Telefonický / e-mailový kontakt _____

5. SYNOPSIS

Názov štúdie	12-mesačná, prospektívna, observačná, štúdia hodnotiaca rutinný manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a mieru kompenzácie ochorenia
Zadávateľ	Chiesi Slovakia s.r.o., Kovová 24, 821 06 Bratislava, Slovenská republika
Počet pacientov	Zozbierané budú údaje o 400 pacientoch z približne 35 pneumologických pracovísk z celej Slovenskej republiky
Dizajn štúdie	Štúdia je naplánovaná ako projekt biomedicínskeho výskumu, ktorý je založený na 12-mesačnom prospektívnom sledovaní kohorty dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc rutinne manažovaných na participujúcich pracoviskách. Potenciálne spôsobilým pacientom, prichádzajúcim v období náboru na bežnú ambulantnú kontrolu, bude ponúknutá možnosť zúčastniť sa. V prípade záujmu, príslušný pacient musí podpísať formulár informovaného súhlasu (a byť oboznámený s doplňujúcimi informáciami o ochrane osobných údajov). V priebehu celého 12 mesačného sledovania budú zbierané informácie o zdravotnom stave, výsledky rutinne vykonaných klinických a laboratórnych vyšetrení ako i informácie o realizovaných zdravotných výkonoch (včítane návštev pohotovosti, či hospitalizáciách). Tieto budú priebežne zaznamenávané do eCRF v pseudonymizovanej podobe. Počas prvej a poslednej ambulantnej návštevy, vykonanej v priebehu sledovania, budú účastníci požiadaní o vyplnenie dvoch dotazníkov kvality života. Zaradenie / vyradenie účastníka zo štúdie musí byť nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni. S výnimkou požiadavky na vyplnenie vyššie uvedených dotazníkov a nahlásenia účastníka zdravotnej poisťovni študijný protokol nepožaduje žiadnu špecifickú liečbu, či procedúry, nad rámec bežnej zdravotnej starostlivosti.
Trvanie štúdie	Prvá návšteva prvého subjektu: 04/2023 Prvá návšteva posledného subjektu: 10/2023 Posledná návšteva posledného subjektu: 11/2024
Sledovaná liečba	Nie je aplikovateľné. Hodnotené bude použitie rutinne indikovanej liečby a miera kompenzácie ochorenia pri danej liečbe.
Ciele štúdie	Primárny cieľ - podiely subjektov podľa stupňa kontroly ochorenia [časový rámec: 12 mesiacov] Sekundárne ciele Vyhodnotenie: - základné charakteristiky participujúcich subjektov; - používaná dlhodobá liečba CHOCHP [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov]; - podiel subjektov s kontrolovaným a nekontrolovaným ochorením [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov] - priemerný počet akútnych exacerbácií [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov]; - spirometrické a laboratórne parametre [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov]; - kvalita života [časový rámec: 12 mesiacov]; - základné farmakoekonomické parametre.
Študijná populácia	Vstupné kritériá - pacient mužského alebo ženského pohlavia vo veku ≥ 18 rokov; - zdokumentovaná prítomnosť chronickej obštrukčnej choroby pľúc; - známa hodnota post-bronchodilatačného FEV₁ (% náležitej hodnoty); - dostupné zdravotné záznamy pokrývajúce obdobie posledných 6 mesiacov; - pacient schopný porozumieť poskytnutým informáciám, ochotný spolupracovať a podpísať formulár informovaného súhlasu. Poznámka: pacient musí byť súčasne oboznámený s informáciami o ochrane osobných údajov Vylučovacie kritériá - Účasť v intervenčnom klinickom skúšaní ≤ 30 dní pred vstupom do štúdie, alebo plánované zaradenie do takejto štúdie počas nasledujúcich 12 mesiacov.
Štruktúra zbieraných dát	Po získaní informovaného súhlasu sa plánuje zber nasledujúcich údajov: Základné informácie o subjekte - vek a pohlavie, hmotnosť, výška, BMI; - sociálny a fajčiarsky status (resp. chronická expozícia iným škodlivým faktorom prostredia).

Štruktúra zbieraných dát	<i>Anamnéza chronickej obštrukčnej choroby pľúc</i> • trvanie ochorenia a klasifikácia ochorenia (GOLD 2021); • chronické ochorenie pľúc predchádzajúce CHOCHP; • relevantné spirometrické a laboratórne nálezy; • výskyt akútnych exacerbácií (včítane návštev pohotovosti a hospitalizácie) v priebehu 3 mesiacov pred Návštevou 1. <i>Anamnéza iných relevantných sprievodných ochorení</i> <i>Rutinne vykonané kontroly v priebehu sledovania</i> • dátum návštevy / kontaktu; • testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na príslušnej návšteve alebo bezprostredne pred ňou; • symptomatológia subjektu; • fyzická aktivita; • denná produkcia spúta, jeho farba a množstvo; • pravidelný kašeľ, únava, známky hyperkapnie a iné príznaky; • klasifikácia dýchavice (mMRC) a CAT skóre; • výskyt akútnych exacerbácií a spotreba záchrannej liečby (včítane návštev pohotovosti a hospitalizácie); • relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov. <i>Manažment ochorenia zo strany subjektu</i> <i>Kvalita života</i> • EQ-5D-5L a dotazník špecifický pre štúdiu. <i>Liečba</i> • dlhodobá liečba CHOCHP a jej zmeny v priebehu sledovania; • nefarmakologická liečba; • liečba jednotlivých akútnych exacerbácií; • očkovanie proti chrípke, SARS-CoV-2, pneumokokom. <i>Prehľad rutinne realizovaných výkonov súvisiacich s CHOCHP</i> <i>Výskyt nežiaducich príhod</i>
Prehľad návštev	<i>Návšteva 1: Baseline (deň 0)</i> V období náboru by mala byť možnosť zúčastniť sa ponúknutá všetkým potenciálne spôsobilým pacientom prichádzajúcim na bežnú ambulantnú návštevu. Pred vykonaním akejkoľvek procedúry súvisiacej so štúdiou musí byť získaný informovaný súhlas pacienta (spolu s poskytnutím informácií o ochrane osobných údajov). Po overení spôsobilosti účastníka sa zaznamenajú nasledujúce dáta: • základné informácie o subjekte; • anamnéza CHOCHP a iných relevantných sprievodných ochorení; • výskyt exacerbácií CHOCHP v priebehu 3 mesiacov pred návštevou; • testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou; • aktuálna symptomatológia subjektu; • relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov; • informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu; • vyplnenie dotazníkov kvality života; • prehľad rutinne realizovaných výkonov v súvislosti s návštevou; • údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách. Na konci návštevy bude subjekt požiadaný o informovanie zástupcov pracoviska o prípadných zmenách zdravotného stavu a/alebo liečby. Po návšteve musí byť zaradenie pacienta do štúdie nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni. <i>Priebežné návštevy realizované počas sledovania</i> V rámci návštevy sa zaznamenajú nasledujúce dáta: • dátum návštevy / kontaktu; • výskyt exacerbácií CHOCHP od predchádzajúcej návštevy; • testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou;

Prehľad návštev	• aktuálna symptomatológia subjektu; • informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu; • relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov; • prehľad rutinne realizovaných výkonov od predchádzajúcej návštevy; • údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách. V prípade ak dôjde k predčasnému ukončeniu účasti subjektu: • vyplnenie dotazníkov kvality života (EQ-5D-5L a dotazník špecifický pre štúdiu); • jeho/jej vyradenie musí byť nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni. Návšteva na konci sledovania (po 12 mesiacoch) V rámci návštevy sa zaznamenávajú nasledujúce dáta: • dátum návštevy / kontaktu; • výskyt exacerbácií CHOCHP od predchádzajúcej návštevy • testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou; • aktuálna symptomatológia subjektu; • informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu; • relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov; • vyplnenie dotazníkov kvality života; • prehľad rutinne realizovaných výkonov od predchádzajúcej návštevy; • údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách. Touto návštevou sa účasť subjektu v štúdiu končí a zdravotná starostlivosť oň ostáva i naďalej v kompetencii príslušného ošetrojúceho (skúšajúceho) lekára. Vyradenie účastníka musí byť nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni.
Štatistika	Formálny výpočet počtu pacientov nebol vykonaný. Počet 400 účastníkov vychádza z odhadovaného počtu dospelých pacientov s CHOCHP, prichádzajúcich v období nábory na rutinnú ambulantnú kontrolu počas obdobia nábory, spĺňajúcich kritériá pre zaradenie a ochotní podpísať formulár informovaného súhlasu. Po zahájení sledovania sa bude vykonávať priebežné hodnotenie získaných údajov. Finálna analýza bude vykonaná po ukončení štúdie. Všetky analýzy budú založené na metódach deskriptívnej štatistiky včítane uvedenia absolútnych a relatívnych frekvencií pre nominálne premenné. Pre kardinálne premenné bude uvedený aritmetický priemer, štandardná odchýlka, 95%-ný interval spoľahlivosti, medián, minimum a maximum. V prípade nominálnych premenných, analýza bude zahŕňať aj testovanie potenciálnej štatistickej významnosti v rozdieloch výskytov a to buď použitím neparametrického Spearmannovho χ^2 testu alebo Fisherovho exaktného testu (pokiaľ v niektorej kategórii nebude zaznamenaný dostatočný počet výskytov). Pre kardinálne premenné bude použitý t-test (za predpokladu zachovania normality). V prípade ak bude predpoklad normality porušený, bude aplikovaný neparametrický Wilcoxonov test (v prípade párového porovnania), prípadne Mann-Whitneyov test (v prípade nepárového porovnania). Ordinálne premenné budú analyzované použitím oboch testov. V prípade porovnávania troch a viac premenných bude použitá ANOVA (pre porovnanie kardinálnych premenných spĺňajúcich podmienku normálneho rozdelenia hodnôt) alebo Kruskal-Wallisov test (pre porovnanie premenných nespĺňajúcich podmienku normálneho rozdelenia hodnôt). Podrobnosti štatistickej analýzy budú uvedené v pláne štatistickej analýzy.

6. ÚVOD

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) je definovaná ako heterogénny stav pľúc charakterizovaný chronickými respiračnými symptómami (dyspnoe, kašeľ, tvorba spúta) v dôsledku abnormalít dýchacích ciest (bronchitída, bronchiolitída) a/alebo alveol (emfyzém), ktoré spôsobujú pretrvávajúcu, často progresívnu, obštrukciu prietoku vzduchu.^[4] Na stanovenie diagnózy je potrebná spirometria, pričom prítomnosť post-bronchodilatačnej hodnoty $FEV_1/FVC < 0,70$ potvrdzuje prítomnosť pretrvávajúceho obmedzenia prietoku vzduchu a tým aj CHOCOP.^[5]

Informácie o počte postihnutých vo svete sa medzi jednotlivými autormi líšia, pričom udávané počty sa pohybujú medzi 174,5 – 384 miliónmi pacientov. V prípade počtu úmrtí sa však autori zhodujú na približne 3 miliónoch mŕtvych ročne.^[5-8] Najaktuálnejšie dostupné informácie, publikované v roku 2022, prezentujú dáta ešte z roku 2019:

- 212,3 milióna postihnutých (globálne) / 36,8 milióna v Európe;
- 16,2 milióna novodiagnostikovaných (globálne);
- 3,28 milióna úmrtí (globálne) / 353,7 tisíc v Európe;
- 74,4 milióna (globálne) / 6,52 milióna v Európe.^[8,9]

Podľa údajov zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií bolo k 31.12.2020 v Slovenskej republike dispenzarizovaných 71 538 pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (1310,3 prípadov na 100 000 obyvateľov). Pre porovnanie, v roku 2019 to bolo až 79 189 pacientov (1450,9 prípadov na 100 000 obyvateľov).^[10,11] Oficiálne počty pacientov, rozdelených podľa štádia ochorenia, sú prezentované v Tabuľke 1.

Tabuľka 1: Počty dispenzarizovaných pacientov podľa štádia CHOCOP v SR^[10,11]

Štádium	Počty pacientov	
	2019	2020
A	23 392 (428,6 na 100 000 obyv.)	20 451 (374,6 na 100 000 obyv.)
B	36 261 (664,4 na 100 000 obyv.)	33 167 (607,5 na 100 000 obyv.)
C	14 017 (256,8 na 100 000 obyv.)	12 609 (230,9 na 100 000 obyv.)
D	5 519 (101,1 na 100 000 obyv.)	5 311 (97,3 na 100 000 obyv.)

S ohľadom na vysoký počet postihnutých, ako i výraznú mieru obmedzenia ich života, chronická obštrukčná choroba pľúc predstavuje aj významnú záťaž pre štátny rozpočet. V rámci Európskej únie boli jej dopady vyčíslené na 141,4 miliárd eur, z ktorých:

- 23,3 miliardy eur pripadá na priame náklady;
- 25,1 miliardy eur na nepriame náklady; a
- hodnota peňažnej straty DALY predstavuje 93 miliárd eur.^[12]

Nedostatkem vyššie uvedených informácií je, že prezentujú kumulatívne dáta bez zohľadnenia kontroly ochorenia. Tento údaj je pritom z pohľadu efektivity vynakladania finančných prostriedkov na zdravotnú starostlivosť kľúčový. Súvisí však s tým, že až donedávna neboli dostupné kritériá definujúce kontrolu chronickej obštrukčnej choroby pľúc. V posledných rokoch sa objavili viaceré návrhy, pričom odbornou verejnosťou sú akceptované predovšetkým kritériá španielskych autorov (*Calle Rubio et al. a Soler-Cataluña et al.*), opierajúce sa o hodnotenie klinickej stability a dopadu ochorenia.^[2,3,13] Tieto kritériá budú aplikované aj pri analýze získaných dát a hodnotení primárneho cieľa štúdie.

Ďalším aspektom, ktorý by sme v rámci tejto štúdie adresovali je vyššie v texte opisovaný pokles počtu dispenzarizovaných pacientov v Slovenskej republike. Tento pokles je možné pripísať predovšetkým pandémie COVID-19 a s ňou súvisiacim zhoršením dostupnosti zdravotnej starostlivosti. S ohľadom na výskyt CHOCHP v predchádzajúcich rokoch, je možné predpokladať, že reálny počet postihnutých pacientov bude porovnateľný s rokom 2019, prípadne vyšší. Toto tvrdenie je možné doložiť výsledkami retrospektívnej analýzy zdravotných záznamov pacientov s CHOCHP realizovanej v piatich štátoch EÚ. Podľa publikovaných informácií došlo k poklesu výskytu akútnych exacerbácií, súvisiacemu predovšetkým s protiepidemiologickými opatreniami. Na druhej strane však došlo k zvýšeniu preskripcie udržiavacej liečby.^[18]

S ohľadom na vyššie uvedené, je aktuálne nevyhnutné získať komplexné dáta z rutínnej klinickej praxe spolu so zhodnotením dopadov pandémie COVID-19, miery kontroly ochorenia na používanú liečbu. S tým bezprostredne súvisí aj vyhodnotenie reálnych nákladov na manažment pacientov.

7. SLEDOVANÁ LIEČBA

Keďže štúdia je zameraná na vyhodnotenie dát z bežnej klinickej praxe, protokol neupravuje druh liečby, dĺžku jej podávania ani dávkovanie. Všetci účastníci by mali byť liečení v súlade s bežnou praxou participujúcich pracovísk (zohľadňujúcej zdravotný stav jednotlivých subjektov).

8. CIELE ŠTÚDIE

8.1 Primárny cieľ

Primárnym cieľom štúdie je vyhodnotenie podielov subjektov podľa stupňa kontroly chronickej obštrukčnej choroby pľúc dosiahnutej v priebehu 12 mesačného sledovania.

8.2 Sekundárne ciele

K sekundárnym cieľom štúdie patrí vyhodnotenie:

- základných charakteristík participujúcich subjektov;
- používanej dlhodobej liečby CHOCHP [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov];
- podielu subjektov s kontrolovaným a nekontrolovaným ochorením [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov]
- priemerného počtu akútnych exacerbácií [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov];
- spirometrických a laboratórnych parametrov [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov];
- zmeny kvality života [časový rámec: 3, 6, 9 a 12 mesiacov]
- vyhodnotenie základných farmakoekonomických parametrov.

8.3 Odôvodnenie štúdie a jej dizajnu

Hoci je v súčasnosti na Slovensku dispenzarizovaných viac ako 70 tisíc pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, doposiaľ nie sú dostupné relevantné informácie o podiele pacientov, u ktorých ochorenie nie je dostatočne kontrolované. Tieto informácie sú osobitne dôležité v kontexte už diskutovaného obmedzenia dostupnosti zdravotnej starostlivosti v súvislosti s pandemiou COVID-19, v rámci ktorej je možné predpokladať zhoršenie stavu u istého podielu pacientov. To je logicky spojené so zhoršením kvality života, obmedzením práceschopnosti, ako i dodatočnými nákladmi na liečbu a zdravotnícke výkony. Ich dopad by sme radi vyčíslili pomocou údajov získaných v rámci tejto štúdie.

Samotná štúdia je navrhnutá ako prospektívny, multicentrický, observačný zber pseudonymizovaných údajov z rutinne vedenej zdravotnej dokumentácie participujúcich subjektov, doplnených o hodnotenie kvality života samotnými účastníkmi. Tento dizajn je bežne využívaný pri podobných prieskumoch a významne eliminuje riziko skreslenia údajov, s ktorým sa môžeme stretnúť pri čisto retrospektívnych projektoch. V záujme zabezpečenia reprezentatívnosti, a zníženia skreslenia dát, boli implementované aj ďalšie opatrenia:

- zber dát bude prebiehať v rôznych typoch zdravotníckych zariadení – súkromných pneumologických ambulanciách, ako aj na nemocničných oddeleniach a klinikách z celej Slovenskej republiky. Plánované je zapojenie pneumologických pracovísk zo všetkých samosprávnych krajov.
- výberové kritériá signifikantne neovplyvňujú výber subjektov, pričom v období náboru budú môcť skúšajúci lekári postupne zaradiť prakticky všetkých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, ktorí navštívia ich ambulanciu.
- sledovanie bude trvať 12 mesiacov čím sa znižuje vplyv viacerých sezónnych faktorov (napríklad vyšší výskyt infekcií dýchacích ciest v chladnejších mesiacoch).
- protokol žiadnym spôsobom nezasahuje do výberu liečby, nepožaduje jej úpravy alebo iné diagnostické a/alebo terapeutické procedúry nad rámec bežnej klinickej praxe.

***Poznámka:** Jedinými doplňujúcimi požiadavkami sú vyplnenie dotazníkov kvality života a nahlásenie zaradenia/vyradenia účastníka príslušnej zdravotnej poisťovni.*

9. DIZAJN ŠTÚDIE

9.1 Súhrn

Jedná sa o multicentrický projekt biomedicínskeho výskumu v zmysle zákona č. 576/2004 Z.z. Založený je na prospektívnom zbere pseudonymizovaných dát z rutinne vedenej zdravotnej dokumentácie doplnených o údaje zaznamenané v dotazníkoch kvality života vyplňaných samotnými účastníkmi.

Cieľovou skupinou sú dospelí pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, rutinne manažovaní participujúcimi pracoviskami. **Frekvencia návštev, rozsah vyšetrení,**

výber liečby, jej dávkovanie a dĺžka podávania nie sú protokolom špecifikované a musia sa riadiť zdravotným stavom pacienta/subjektu a rutinnou praxou príslušného pracoviska (bez ohľadu na účasť v štúdiu).

V rámci štúdie sa plánuje zber údajov o 400 dospelých pacientoch z približne 35 pneumologických pracovísk z celej Slovenskej republiky.

9.2 Trvanie štúdie

Prvá návšteva prvého subjektu: 04/2023

Prvá návšteva posledného subjektu: 10/2023

Posledná návšteva posledného subjektu: 11/2024

9.3 Prínosy a riziká pre subjekty

Keďže protokol nevyžaduje žiadnu diagnostickú alebo terapeutickú procedúru, presahujúcu rámec bežnej klinickej praxe, účasť v štúdiu nie je spojená s dodatočnými rizikami pre participujúce subjekty. Všetky údaje zozbierané pre účely štúdie musia byť pseudonymizované a nesmú umožniť identifikáciu subjektov neoprávneným osobám. Predpokladá sa, že výsledky tejto štúdie poskytnú kľúčové informácie o aktuálnom manažmente pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, dopadoch pandémie COVID-19 ako i podiely pacientov, u ktorých ochorenie nie je dostatočne kontrolované. Získané dáta takisto napomôžu k vyhodnoteniu nákladov na ich liečbu, včítane umožnenia vyčíslenia dopadov nedostatočne kontrolovaného ochorenia na rozpočet. To môže byť prínosné pre všetkých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, pre odbornú verejnosť a platcov zdravotnej starostlivosti. S ohľadom na uvedené je možné konštatovať, že prínosy jasne prevažujú nad možnými rizikami vyplývajúcimi z účasti.

9.4 Študijská populácia

Plánované je získanie údajov o približne 400 dospelých pacientoch s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc spĺňajúcich nižšie uvedené kritériá.

9.4.1 Vstupné kritériá

Do štúdie môžu byť zaradení len pacienti spĺňajúci nasledujúce kritériá:

1. pacient mužského alebo ženského pohlavia vo veku ≥ 18 rokov;
2. zdokumentovaná prítomnosť chronickej obštrukčnej choroby pľúc;
3. známa hodnota post-bronchodilatačného FEV₁ (% náležitej hodnoty);
4. dostupné zdravotné záznamy pokrývajúce obdobie posledných 6 mesiacov;
5. pacient schopný porozumieť poskytnutým informáciám, ochotný spolupracovať a podpísať formulár informovaného súhlasu.

Poznámka: pacient musí byť súčasne oboznámený s informáciami o ochrane osobných údajov

9.4.2 Vylučovacie kritériá

Účasť v intervenčnom klinickom skúšaní ≤ 30 dní pred vstupom do štúdie, alebo plánované zaradenie do takejto štúdie počas nasledujúcich 12 mesiacov.

9.5 Študijné procedúry

9.5.1 Informovaný súhlas a pridelenie čísla subjektu

Možnosť zúčastniť sa by mala byť ponúknutá všetkým potenciálne spôsobilým dospelým pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, prichádzajúcim na rutinnú ambulantnú kontrolu v období náboru, a spĺňajúcim kritériá pre zaradenie.

Pred vykonaním akejkoľvek procedúry súvisiacej so štúdiou musí byť pacient riadne poučený o všetkých aspektoch súvisiacich s účasťou. **Získaný musí byť dobrovoľný súhlas** zdokumentovaný podpisom a datovaním formulára „*Informácie pre pacienta a informovaný súhlas*“ (ICF) pacientom a skúšajúcim lekárom. Podpísané musia byť dva rovnopisy formuláru, pričom jeden originál musí byť poskytnutý účastníkovi a druhý založený do študijnej zložky. Zároveň musí byť pacient oboznámený aj s doplňujúcimi informáciami o ochrane osobných údajov, uvedenými vo formulári „*Doplňujúce informácie pre pacienta týkajúce sa ochrany osobných údajov*“. Podpis tohoto dokumentu sa nevyžaduje, nakoľko súhlas so spracovaním osobných údajov je vyjadrený v ICF. Kópia formulára „*Doplňujúce informácie pre pacienta týkajúce sa ochrany osobných údajov*“ by mala byť poskytnutá účastníkovi spolu s ICF.

Poznámka: V prípade ak pacient v čase podpisu ICF nesúhlasí so spracovaním osobných údajov, nemal by byť zaradený do štúdie.

Podpisom ICF pacient vstúpi do štúdie a je mu/jej pridelené číslo subjektu. Keďže sa jedná o multicentrickú štúdiu, jedná sa o šesťmiestne číslo, ktoré je kombináciou trojmiestneho čísla študijného centra „9XX“ (kde „X“ označuje číslo centra, pridelené zadávateľom pred začatím štúdie, napr. 901, 902, 903 atď.) a trojmiestne číslo subjektu „0YY“ (kde „Y“ označuje poradové číslo subjektu, v ktorom na príslušnom študijnom centre poskytol informovaný súhlas, napr. 001, 002, 003). Na každom centre sa prvému účastníkovi prideli číslo subjektu 9XX-001 a všetci ďalší účastníci by mali dostať po sebe idúce čísla 9XX-002, 9XX-003 atď.

Pacienti, u ktorých sa uvažuje o účasti v tomto projekte biomedicínskeho výskumu, ale z akéhokoľvek dôvodu nie sú zahrnutí, by nemali dostať číslo subjektu. V prípade, ak sa u subjektu dodatočne zistí, že nespĺňa podmienky pre zaradenie musí byť vyradený a ďalšiemu účastníkovi bude priradené nasledujúce číslo.

9.5.2 Prehľad zbieraných údajov

Zbierané budú informácie rutinne zaznamenané v zdravotnej dokumentácii jednotlivých účastníkov, doplnené o informácie zaznamenané v dotazníkoch kvality života (vyplnených samotnými subjektmi v priebehu prvej a poslednej návštevy), prípadne získané ich doplňujúcim dotazovaním. S výnimkou požiadavky na vyplnenie vyššie uvedených dotazníkov a nahlásenia účastníka zdravotnej poisťovni študijný protokol nepožaduje žiadnu špecifickú liečbu, či procedúry, nad rámec bežnej zdravotnej starostlivosti.

Základné informácie o subjekte

- vek a pohlavie;
- hmotnosť, výška a BMI;
- chronická expozícia škodlivým faktorom prostredia:
 - fajčiar / ex-fajčiar / nefajčiar;
 - dĺžka fajčenia a priemerný počet vyfajčených balení cigariet;
 - chronická expozícia iným škodlivým faktorom prostredia;
- sociálny status:
 - vzdelanie, výkon zamestnania, práceneschopnosť, prípadne invalidita;
 - prostredie, kde subjekt žije;
 - poberanie sociálnych dávok.

Anamnéza chronickej obštrukčnej choroby pľúc

- trvanie ochorenia;
- chronické ochorenie pľúc predchádzajúce CHOCHP;
- klasifikácia ochorenia podľa jej dopadu a miery rizika (GOLD 2021):
 - klasifikácia závažnosti ochorenia, s ktorou je subjekt sledovaný;
 - obmedzenie prietoku vzduchu (FEV₁ po bronchodilatácii);
 - počet exacerbácií za posledný rok;
 - hodnotenie dýchavice (mMRC) a/alebo CAT skóre;
 - návštevy pohotovosti a hospitalizácie z dôvodu CHOCHP v priebehu 3 mesiacov pred Návštevou 1;
- relevantné spirometrické a laboratórne nálezy (výsledky posledných vyšetrení realizovaných v priebehu 6 mesiacov pred Návštevou 1):
 - *spirometria*:
 - vitálna kapacita, FEV₁, FEV₁/FVC;
 - *laboratórne výsledky*:
 - počet erytrocytov, leukocytov, neutrofilov, lymfocytov, eozinofilov a trombocytov, CRP;

Anamnéza iných relevantných sprievodných ochorení

- iné sprievodné ochorenia v anamnéze:
 - *COVID-19*
 - závažnosť, prítomnosť pneumónie, hospitalizácia a potreba umelej pľúcnej ventilácie;
 - *obštrukčné spánkové apnoe*
 - *anémia*
 - *kachexia / malnutricia*
 - *kardiovaskulárne ochorenie*
 - cievna mozgová príhoda alebo TIA (anamnéza cerebrovaskulárnej príhody s malými alebo žiadnymi reziduami a prechodnými ischemickými atakami);
 - infarkt myokardu (anamnéza potvrdeného alebo suspektného infarktu myokardu (zmeny EKG a/alebo enzýmov);

- kongestívne srdcové zlyhanie (námahová alebo paroxysmálna nočná dýchavičnosť, ktorá reagovala na digitalis, diuretiká alebo prípravky znižujúce afterload);
- pľúcna hypertenzia, chronické pľúcne srdce;
- ochorenie periférnych tepien (intermitentná klaudikácia alebo prekonaný bypass pre chronickú arteriálnu insuficienciu, anamnéza gangrény alebo akútnej arteriálnej insuficiencie, alebo neliečená hrudná alebo brušná aneuryzma (≥ 6 cm);
- *metabolické ochorenie*
 - dyslipidémia;
 - diabetes mellitus;
 - nekomplikované / bez orgánového poškodenia;
 - s orgánovým poškodením;
 - kontrolované iba diétou;
 - na orálnych antidiabetikách / inej inovatívnej neinzulínovej liečbe;
 - na inzulíne;
- *ochorenie muskuloskeletálneho systému*
 - úbytok kostrového svalstva;
 - osteoporóza;
 - systémové ochorenie spojiva;
- *ochorenie gastrointestinálneho traktu a pečene*
 - peptický vred (akákoľvek anamnéza liečby vredovej choroby, alebo anamnéza krvácania z vredu);
 - ochorenie pečene:
 - závažné (cirhóza a portálna hypertenzia s anamnézou krvácania z varixov);
 - stredne ťažké (cirhóza a portálna hypertenzia, ale bez anamnézy krvácania z varixov);
 - ľahké (chronická hepatitída, alebo cirhóza bez portálnej hypertenzie);
- *chronické ochorenie obličiek*
 - stredne ťažké (kreatinín $> 270 \mu\text{mol/l}$);
 - ťažké (na dialýze, po transplantácii obličky, urémia);
- *onkologické ochorenie*
 - solídny tumor (včítane prítomnosti karcinómu pľúc):
 - lokalizovaný;
 - metastazujúci;
 - leukémia;
 - lymfóm;
- *neurologické a/alebo psychiatrické ochorenie*
 - úzkosť;
 - depresia;

- demencia (chronický kognitívny deficit);
- hemiplégia.

- *AIDS*

Rutinne vykonané kontroly v priebehu sledovania

- dátum návštevy / kontaktu;
- testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou;
- symptomatológia subjektu:
 - *klasifikácia dýchavice (podľa mMRC)*;
 - *denná produkcia spúta*:
 - množstvo a farba;
 - *pravidelný kašeľ*;
 - *známky hyperakapnie*;
 - *únava*;
 - *fyzická aktivita (chôdza)*:
 - ≥ 60 minút denne / $30 - 60$ minút denne / < 30 minút denne;
- CAT skóre;
- použitie záchranej liečby za posledné 3 mesiace / od poslednej návštevy;
- výskyt akútnych exacerbácií za posledné 3 mesiace / od poslednej návštevy (včítane návštev pohotovosti a hospitalizácie);
- relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov na príslušných návštevách, prípadne medzi nimi:
 - *spirometria*: vitálna kapacita, FEV₁, FEV₁/FVC;
 - *laboratórne výsledky*: počet
 - erytrocytov, leukocytov, neutrofilov, lymfocytov, eozinofilov, trombocytov a CRP.

Manažment ochorenia zo strany subjektu

- nefajčiarske prostredie / adherencia k liečbe / fyzická aktivita a cvičenie.

Kvalita života

- EQ-5D-5L;
- dotazník špecifický pre štúdiu.

Liečba

- dlhodobá liečba CHOCHP v čase vstupu do štúdie a jej meny v priebehu sledovania;
- nefarmakologická liečba:
 - oxygenoterapia (napríklad CPAP, BIPAP, prípadne iné);
 - klimatická liečba, rehabilitácia;
- liečba reportovaných akútnych exacerbácií;
- očkovanie (proti chrípke, SARS-CoV-2, pneumokokom);
- chirurgická liečba.

Prehľad rutinne realizovaných výkonov súvisiacich s CHOCHP

- ambulantné a SVALZ výkony;
- hospitalizácie, výjazdy záchranej služby, návštevy pohotovosti, výkony domácej

ošetrovateľskej služby, atď.

Výskyt nežiaducich príhod

- (závažné) nežiaduce účinky;
- použitie mimo schválenú registráciu;
- predávkovanie;
- chyby v liečbe, chybné použitie lieku, prípadne jeho zneužitie;
- nedostatočný účinok a/alebo neočakávaný pozitívny účinok;
- podanie v tehotenstve alebo počas kojenia (ak takéto použitie nie je v súlade s SPC).

9.5.3 Prehľad študijných návštev

Frekvencia študijných návštev a popísané procedúry zodpovedajú rutínnej zdravotnej starostlivosti o pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (s výnimkou požiadavky na vyplnenie dotazníkov kvality života a nahlásenia zaradenia/vyradenia účastníka príslušnej zdravotnej poisťovni).

V priebehu celej účasti je možné upravovať liečbu subjektu podľa jeho/jej aktuálneho zdravotného stavu.

Návšteva 1: Baseline (deň 0)

V období náboru by mala byť možnosť zúčastniť sa ponúknutá všetkým potenciálne spôsobilým pacientom prichádzajúcim na bežnú ambulantnú návštevu. Pred vykonaním akejkoľvek procedúry súvisiacej so štúdiou musí byť získaný informovaný súhlas pacienta (spolu s poskytnutím informácií o ochrane osobných údajov). Po overení spôsobilosti účastníka sa zaznamenávajú nasledujúce dáta:

- základné informácie o subjekte;
- anamnéza CHOCHP a iných relevantných sprievodných ochorení;
- výskyt exacerbácií CHOCHP v priebehu 3 mesiacov pred návštevou;
- testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou;
- aktuálna symptomatológia subjektu;
- relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov;
- informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu;
- vyplnenie dotazníkov kvality života (EQ-5D-5L a dotazník špecifický pre štúdiu);
- prehľad rutinne realizovaných výkonov v súvislosti s návštevou;
- údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách.

Na konci návštevy by mal byť subjekt požiadaný o informovanie zástupcov pracoviska o prípadných zmenách zdravotného stavu a/alebo liečby. Po návšteve musí byť zaradenie subjektu do štúdie nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni.

Priebežné návštevy realizované počas sledovania

V rámci návštevy sa zaznamenávajú nasledujúce dáta:

- dátum návštevy / kontaktu;
- výskyt exacerbácií CHOCHP od predchádzajúcej návštevy;

- testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou;
- aktuálna symptomatológia subjektu;
- relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov;
- informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu;
- prehľad rutinne realizovaných výkonov od predchádzajúcej návštevy;
- údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách.

V prípade ak dôjde k predčasnému ukončeniu účasti subjektu:

- vyplnenie dotazníkov kvality života (EQ-5D-5L a dotazník špecifický pre štúdiu);
- jeho/jej vyradenie musí byť nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni.

Návšteva na konci sledovania (po 12 mesiacoch)

V rámci návštevy sa zaznamenávajú nasledujúce dáta:

- dátum návštevy / kontaktu;
- testovanie na SARS-CoV-2, kontakt s pozitívnou osobou, známky COVID-19 na návšteve alebo pred ňou;
- aktuálna symptomatológia subjektu;
- relevantné výsledky / nálezy rutinne vykonaných vyšetrení alebo testov;
- informácie o manažmente ochorenia zo strany subjektu;
- vyplnenie dotazníkov kvality života (EQ-5D-5L a dotazník špecifický pre štúdiu);
- prehľad rutinne realizovaných výkonov od predchádzajúcej návštevy;
- údaje o relevantnej liečbe CHOCHP a prípadných nežiaducich príhodách.

Touto návštevou sa účasť subjektu v štúdiu končí a zdravotná starostlivosť oň ostáva i naďalej v kompetencii príslušného ošetrojúceho (skúšajúceho) lekára. Vyradenie účastníka musí byť nahlásené príslušnej zdravotnej poisťovni.

Tabuľka 2: Prehľad procedúr v rámci štúdie

Návšteva	Návšteva 1 (Baseline)	Priebežné návštevy	Koniec sledovania
Časové odstupy od Návštevy 1	-	ako boli rutinne vykonané	12 mesiacov
Informovaný súhlas	X ^a		
Vstupné a vylučovacie kritériá	X		
Základné informácie o subjekte	X ^b		
Anamnéza CHOCHP	X ^c		
Anamnéza iných sprievodných ochorení	X		
COVID-19	X ^d	X ^d	X ^d
Symptomatológia subjektu			
<i>mMRC</i>	X	X	X
<i>Produkcia spúta (farba, množstvo)</i>	X	X	X
<i>Pravidelný kašeľ</i>	X	X	X
<i>Fyzická aktivita</i>	X	X	X
<i>Únava</i>	X	X	X
CAT skóre	X ^e	X ^e	X ^e
Manažment ochorenia zo strany subjektu	X ^f	X ^f	X ^f
Akútne exacerbácie	X	X	X
Spotreba záchrannej liečby	X	X	X
Kvalita života	X	X ^g	X
Prehľad rutinne vykonaných výkonov v súvislosti s CHOCHP	X	X	X
Výsledky rutinne vykonaných vyšetrení a testov		X ^h	
Liečba CHOCHP		X ⁱ	
Výskyt nežiaducich príhod		X ^j	

^a spolu s poskytnutím informácií o ochrane osobných údajov^b vek, pohlavie, výška, hmotnosť, BMI, sociálny a fajčiarsky status^c trvanie ochorenia a klasifikácia, chronické ochorenie pľúc predchádzajúce CHOCHP; výsledky relevantných spirometrických a laboratórnych vyšetrení realizovaných počas 6 mesiacov / akútnych exacerbácií prítomných v priebehu 3 mesiacov pred Návštevou 1^d testovanie na SARS-CoV-2, prítomnosť / symptómy COVID-19 pred návštevou/na návšteve, kontakt s pozitívnou osobou^e v prípade ak je rutinne zaznamenané v zdravotnej dokumentácii^f nefajčiarske prostredie; adherencia k liečbe; fyzická aktivita^g v prípade predčasného ukončenia účasti na neplánovanej návšteve^h ak boli rutinne vykonané: spirometria (vitálna kapacita, FEV₁, FEV₁/FVC; CRP; počet erytrocytov, leukocytov, neutrofilov, lymfocytov, eozinofilov, trombocytov, respektíve výsledky iných vyšetrení – napr. rádiologické vyšetrenie hrudníka / pľúcⁱ zahŕňa farmakologickú aj nefarmakologickú liečbu (včítane chirurgickej a oxygenoterapie)^j (závažné) nežiaduce účinky; použitie mimo schválenú registráciu; predávkovanie; chyby v liečbe, chybné použitie lieku, prípadne jeho zneužitie; nedostatočný účinok a/alebo neočakávaný pozitívny účinok; podanie v tehotenstve alebo počas kojenia (ak takéto použitie nie je v súlade s SPC)

9.6 Predčasné ukončenie štúdie a účasti subjektu

Štúdia môže byť predčasne ukončená v prípade zistenia závažných nedostatkov v zbieraných údajoch alebo nedodržaní požiadaviek protokolu / platnej legislatívy, ktoré by mohli ohroziť bezpečnosť subjektov a/alebo vyhodnotenie výsledkov. O ukončení štúdie môže rozhodnúť zadávateľ. Rozhodnutie o ukončení účasti študijného centra je v kompetencii zadávateľa, respektíve príslušného hlavného skúšajúceho. V prípade predčasného ukončenia štúdie, či účasti niektorého centra, musí byť bezodkladne ukončený zber údajov a ďalší postup sa bude riadiť pokynmi zadávateľa.

Participujúci subjekt by mal byť vyradený v prípade:

- ak odvolá pôvodne poskytnutý súhlas s účasťou;
- ak bol nesprávne zaradený do štúdie;
- nedostatočnej spolupráce;
- nežiaducej príhody, diagnostikovania nového ochorenia, alebo laboratórnej abnormality, ktoré by podľa skúšajúceho lekára mohli ovplyvniť vyhodnotenie výsledkov;
- ak skúšajúci alebo zadávateľ rozhodne, že predčasné ukončenie účasti subjektu je v jeho najlepšom záujme;
- úmrtia subjektu.

Pokiaľ sa subjekt rozhodne predčasne ukončiť účasť odvolaním pôvodne poskytnutého informovaného súhlasu, zaznamenané môžu byť výlučne informácie získané do momentu odstúpenia. V prípade odvolania súhlasu so spracovaním osobných údajov:

- **v priebehu sledovania** – sledovanie subjektu v rámci štúdie musí byť ukončené a všetky údaje odstránené z databáz a študijných zložiek. Údaje nebudú ďalej analyzované;
- **po ukončení sledovania, ale pred vyhodnotením výsledkov** - všetky údaje musia byť odstránené z databáz a študijných zložiek. Údaje nebudú ďalej analyzované;
- **po ukončení sledovania, po vyhodnutí výsledkov** - všetky údaje musia byť odstránené zo študijných databáz a zložiek, anonymné dáta budú ponechané vo výsledkoch štúdie.

Výnimku predstavujú prípady nahlásených nežiaducich príhod, ktoré si v zmysle platnej legislatívy vyžadujú ďalšie sledovanie subjektu.

9.6.1 Kompletnosť údajov

Podľa protokolu sú dáta subjektov považované za:

- **kompletné** – pokiaľ všetky požadované a dostupné údaje boli zaznamenané do eCRF.
- **nekompletné** – v prípade, ak všetky alebo časť požadovaných a dostupných údajov nebola zaznamenaná do eCRF.

9.6.2 *Ďalší postup v prípade predčasného ukončenia účasti*

Subjektom, ktoré predčasne ukončia účasť, bude i naďalej poskytovaná zdravotná starostlivosť v súlade s bežnou klinickou praxou príslušného pracoviska.

9.6.3 *Náhrada subjektov*

Subjekty, ktoré predčasne ukončia účasť v štúdiu nebudú nahradzované.

10. HLÁSENIE NEŽIADUCICH PRÍHOD

10.1 Hlásenie

Bezpečnostný profil liekov používaných v rutinej klinickej praxi je dobre známy a je predmetom rutinného farmakovigilančného dohľadu jednotlivých výrobcov. Z tohto dôvodu sa v rámci štúdie plánuje zhromažďovanie informácií len o nežiaducich príhodách, zaznamenaných v súvislosti s liečivými prípravkami vyrábanými spoločnosťou Chiesi:

- (závažné) nežiaduce účinky;
- použitie mimo schválenú registráciu;
- predávkovanie;
- chyby v liečbe, chybné použitie lieku, prípadne jeho zneužitie;
- nedostatočný účinok a/alebo neočakávaný pozitívny účinok;
- podanie v tehotenstve alebo počas kojenia (ak takéto použitie nie je v súlade s SPC).

Všetky udalosti uvedené v predchádzajúcom odseku, pri ktorých existuje podozrenie alebo potvrdená príčinná súvislosť s liečivými prípravkami vyrábanými spoločnosťou Chiesi, musia byť nahlásené spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. do 24 hodín po tom, čo sa o nej príslušný člen študijného tímu dozvedel.

Hlásenie je potrebné vykonať vyplnením elektronického formulára hlásenia nežiaducej príhody v eCRF. V prípade jeho nedostupnosti je hlásenie potrebné spraviť na poskytnutom papierovom formulári hlásenia nežiaducej príhody, poskytnutom študijnému centru počas iniciačnej návštevy. Tento je potrebné zaslať e-mailom na: pharmacovigilance.sk@chiesi.com

Hlásenie musí obsahovať nasledovné informácie:

- identifikácia reportujúcej osoby (nie je aplikovateľné v prípade hlásenia prostredníctvom eCRF);
- identifikácia a základné informácie o subjekte;
- opis reportovanej nežiaducej udalosti (najmä diagnóza a opis príhody, v prípade dostupnosti aj doplňujúce informácie o priebehu, intenzita príznakov, všetka podávaná liečba, výsledky relevantných vyšetrení, dátum začiatku / konca príhody, zhodnotenie závažnosti a liečba podaná na zvládnutie nežiaducej príhody);
- zhodnotenie možného kauzálneho vzťahu s podávanou liečbou;
- výsledok príhody.

V prípade nedostupnosti niektorých údajov, nahlásujúca osoba **nemá čakať na získanie dodatočných informácií** a príhodu musí nahlásiť do 24 hodín od momentu ako sa o nej dozvedela. Prípadné doplňujúce údaje je možné zaslať dodatočne cestou follow-up hlásenia.

Pokiaľ sa po úvodnom hlásení niektorý člen študijného tímu dozvie o nových informáciách o hlásenej príhode, tieto je potrebné doplniť do príslušného hlásenia v eCRF (respektíve nahlásiť na poskytnutom papierovom formulári).

Všetky nahlásené nežiaduce príhody musia byť dosledované až do ich vyriešenia, alebo stabilizácie stavu subjektu.

Pre ďalšie vyhodnotenie nahlásenej príhody si spoločnosť Chiesi Slovakia s.r.o. môže vyžiadať zaslanie kópií vybraných zdravotných záznamov potrebných na relevantné posúdenie príhody. V tomto prípade je nevyhnutné, aby odosielajúci pracovník študijného centra odstránil identifikačné údaje subjektu a dokumenty označil len číslom subjektu (pseudonymizácia).

Nežiaduce príhody, u ktorých je podozrenie, alebo potvrdená príčinná súvislosť s inými užívanými liečivými prípravkami, je potrebné hlásiť Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv v súlade s platnou legislatívou Slovenskej republiky a to buď:

- elektronicky vyplnením formuláru *Hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku* na stránke: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>, **alebo**
- vyplnením papierového tlačiva "*Hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku*" dostupného na stránke https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536 a jeho následným zaslaním e-mailom na: neziaduce.ucinky@sukl.sk, **alebo** poštou na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Oddelenie farmakovigilancie
Kvetná 11
825 08 Bratislava

Ak bola príhoda hlásená Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, prípadné doplňujúce informácie je potrebné zaslať sem (aj v prípade ak sú informácie nekompletné).

11. ŠTATISTIKA

Vyhodnotenie dát zabezpečí spoločnosť Research & Development Consulting s.r.o., Malotejedská 579/82, 929 01 Dunajská Streda v spolupráci s externým štatistikom spoločnosti CEEOR spol. s r.o., Nádražní 344/23, 150 00 Praha-Smíchov, Česká republika.

Formálny výpočet počtu pacientov nebol vykonaný. Počet 400 účastníkov vychádza z odhadovaného počtu pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, ktorí v období náboru splnia kritériá pre zaradenie a budú ochotní podpísať formulár informovaného súhlasu.

Všetky analýzy budú založené na metódach deskriptívnej štatistiky včítane uvedenia absolútnych a relatívnych frekvencií pre nominálne premenné. Pre kardinálne premenné bude uvedený aritmetický priemer, štandardná odchýlka, 95%-ný interval spoľahlivosti, medián, minimum a maximum. V prípade nominálnych premenných, analýza bude zahŕňať aj

testovanie potenciálnej štatistickej významnosti v rozdieloch výskytov a to buď použitím neparametrického Spearmannovho χ^2 testu alebo Fisherovho exaktného testu (pokiaľ v niektorej kategórii nebude zaznamenaný dostatočný počet výskytov). Pre kardinálne premenné bude použitý t-test (za predpokladu zachovania normality). V prípade ak bude predpoklad normality porušený, bude aplikovaný neparametrický Wilcoxonov test (v prípade párového porovnania), prípadne Mann-Whitneyov test (v prípade nepárového porovnania). Ordinálne premenné budú analyzované použitím oboch testov. V prípade porovnávania troch a viac premenných bude použitá ANOVA (pre porovnanie kardinálnych premenných spĺňajúcich podmienku normálneho rozdelenia hodnôt) alebo Kruskal-Wallisov test (pre porovnanie premenných nespĺňajúcich podmienku normálneho rozdelenia hodnôt).

Po zahájení sledovania sa bude vykonávať priebežné hodnotenie získaných údajov. Finálna analýza bude vykonaná po ukončení štúdie a jej detaily budú uvedené v pláne štatistickej analýzy pripravenom pred uzavretím databázy.

11.1 Vyhodnotenie primárneho cieľa

Primárnym cieľom štúdie je vyhodnotenie podielov subjektov podľa stupňa kontroly ochorenia v priebehu 12 mesiacov sledovania. Hodnotenie kontroly chronickej obštrukčnej choroby pľúc bude robené pri vyhodnotení výsledkov, a bude primárne vychádzať z klinického hodnotenia odporúčaného autormi *Calle Rubio et al.* Pri jednotlivých zaznamenaných návštevách bude ochorenie označené ako kontrolované, pokiaľ budú splnené všetky podmienky nízkeho klinického dopadu aj klinickej stability uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Klinické hodnotenie kontroly ochorenia^[2]

Klinické hodnotenie	Subjekty s $FEV_1 \geq 50\%$ (predikovanej hodnoty po BDT)	Subjekty s $FEV_1 < 50\%$ (predikovanej hodnoty po BDT)
Nízky klinický dopad		
Hodnotenie dýchavice (mMRC)	0 - 1	0 - 2
Inhalačná záchranná liečba	nie alebo nepravidelne	
Klinická stabilita		
Subjektívna percepcia ochorenia	rovnaká alebo lepšia	
Exacerbácie od posl. návštevy	nie	

V prípade nedostupnosti niektorej informácie pre klinické hodnotenie kontroly ochorenia je toto možné vykonať aj na základe dostupného CAT skóre, respektíve jeho zmeny oproti predchádzajúcej návšteve (podľa odporúčenia autorov *Soler-Cataluña et al.*) - vid' Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Hodnotenie kontroly ochorenia podľa CAT skóre^[3]

Hodnotenie podľa CAT	Subjekty s $FEV_1 \geq 50\%$ (predikovanej hodnoty po BDT)	Subjekty s $FEV_1 < 50\%$ (predikovanej hodnoty po BDT)
Nízky dopad		
CAT skóre	0 - 10	0 - 16
Stabilita		
Zmeny CAT	≤ 2 body	

Podľa stavu kontroly ochorenia na jednotlivých, rutinne realizovaných návštevách, budú subjekty pri vyhodnotení rozdelené do nasledujúcich podskupín:

- **trvale kontrolovaný pacient** – ochorenie kontrolované v priebehu celého 12 mesačného obdobia sledovania (ochorenie kontrolované pri všetkých návštevách);
- **intermitentne kontrolovaný pacient** – v priebehu 12 mesačného obdobia sledovania bolo ochorenie aspoň raz vyhodnotené ako kontrolované a aspoň raz ako nekontrolované;
- **trvale nekontrolovaný pacient** - ochorenie nebolo kontrolované pri žiadnej návšteve v priebehu celého 12 mesačného obdobia sledovania.

Prezentované budú podiely jednotlivých podskupín s vyhodnotením štatistickej významnosti rozdielov výskytov.

11.2 Vyhodnotenie sekundárnych cieľov

11.2.1 Základné charakteristiky participujúcich pacientov

Prezentované budú základné informácie zozbierané počas Návštevy 1 - pre všetky subjekty ako i jednotlivé podskupiny podľa kontroly ochorenia uvedené v Sekcii 11.1. Tieto budú zahŕňať informácie o:

- priemernom veku, pohlaví;
- fajčiarskom a sociálnom statuse;
- trvaní CHOCHP;
- klasifikácii podľa dopadu ochorenia a miery rizika (GOLD 2021):
 - udávavanej (s ktorou je subjekt dispenzarizovaný);
 - prehodnotenej podľa zadaných individuálnych parametrov;
- priemernom počte exacerbácií;
- spotrebe záchrannej liečby;
- priemernom hodnotení dýchavice (podľa mMRC);
- prítomnosti:
 - dennej produkcie spúta;
 - pravidelného kašľa;
 - únavy;
 - známok hyperkapnie;
- fyzickej aktivity;
- priemerné CAT skóre,
- priemerných hodnotách základných spirometrických parametrov:
 - vitálna kapacita;
 - FEV₁;
 - FEV₁/FVC;
- priemernom počte eozinofilov;
- podiele subjektov na monoterapii a kombinovanej liečbe;
- podiele subjektov vyžadujúcich si oxygenoterapiu;
- podiele subjektov neadherujúcich k liečbe;
- absolvovanom očkovaní proti SARS-CoV-2, chrípke a pneumokokom;

- výskyte komorbidít (včítane Charlsonovej indexu), včítane prekonania COVID-19.

V rámci štatistickej analýzy bude vyhodnotená štatistická významnosť rozdielov výskytov, respektíve priemerných hodnôt uvedených parametrov.

Tabuľka 5: Vyhodnotenie Charlsonovej indexu komorbidít ^[15,16]

Rizikový faktor	Hodnotenie	Skóre
Vek		
	< 50 rokov	0
	50 – 59 rokov	+1
	60 – 69 rokov	+2
	70 – 79 rokov	+3
	≥ 80 rokov	+4
Infarkt myokardu		
	nie	0
	áno	+1
Kongestívne srdcové zlyhanie		
	nie	0
	áno	+1
Ochorenie periférnych ciev		
	nie	0
	áno	+1
Cievna mozgová príhoda alebo TIA		
	nie	0
	áno	+1
Demencia		
	nie	0
	áno	+1
CHOCHP		
	nie	0
	áno	+1
Ochorenie spojivového tkaniva		
	nie	0
	áno	+1
Peptický vred		
	nie	0
	áno	+1
Ochorenie pečene		
	nie	0
	ľahké	+1
	stredne ťažké až ťažké	+3
Diabetes mellitus		
	neprítomné alebo kontrolované diétou	0
	nekomplikované	+1
	poškodenie koncových orgánov	+2
Hemiplégia		
	nie	0
	áno	+2
Chronické ochorenie obličiek		
	nie	0

	stredne ťažké až ťažké	+2
Leukémia		
	nie	0
	áno	+2
Lymfóm		
	nie	0
	áno	+2
AIDS		
	nie	0
	áno	+6

Prezentované bude vypočítané skóre ako i percentuálna prevdepodobnosť 10 ročného prežitia vypočítaná podľa príslušného kalkulatoru dostupného na: <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>

11.2.2 Používaná dlhodobá liečba CHOCHP

Sumarizované budú informácie o jednotlivých typoch liečby používanej v čase Návštevy 1 ako i v priebehu sledovania (prezentované budú podiely subjektov na monoterapii, respektíve používajúcich 2-, 3- a 4-kombináciu liečiv a to pre všetkých pacientov, ako i jednotlivé podskupiny podľa kontroly ochorenia uvedené v Sekcii 11.1.) Medzi skupinami s nekontrolovaným a kontrolovaným ochorením bude vykonané porovnanie zastúpenia subjektov liečených monoterapiou, 2-, 3- a 4-kombináciou liečiv spolu s vyhodnotením štatistickej významnosti zaznamenaných rozdielov.

11.2.3 Podiel subjektov s kontrolovaným a nekontrolovaným ochorením

Priebežné hodnotenie kontroly chronickej obštrukčnej choroby pľúc bude robené podľa kritérií uvedených v Sekcii 11.1. V prípade dostupnosti informácií na Návšteve 1, hodnotenie bude realizované a prezentované aj pre túto návštevu (baseline). Prezentované budú aj dáta pre Návštevy vykonané po približne 3, 6, 9 a 12 mesiacoch od vstupu do štúdie. Prezentované budú podiely jednotlivých podskupín s vyhodnotením štatistickej významnosti ich zastúpenia.

11.2.4 Priemerný počet akútnych exacerbií

Hodnotenie bude realizované pre obdobie 12 mesiacov pred a po Návšteve 1. Uvedené budú aj informácie o spotrebe záchranej liečby, použití antibiotík, systémovej kortikoterapie, návštevách pohotovosti, prípadne hospitalizáciách. Dáta budú prezentované pre skupinu všetkých subjektov, ako i subjektov podľa klasifikácie ochorenia v čase vstupu do štúdie.

11.2.5 Spirometrické a laboratórne parametre

Prezentované budú priemerné hodnoty pre jednotlivé parametre sledované v čase Návštevy 1 ako i v priebehu sledovania a to pre všetkých pacientov, ako i jednotlivé podskupiny podľa stupňa závažnosti CHOCHP a podľa kontroly ochorenia (uvedené v Sekcii 11.1.) Vyhodnotenie bude zahŕňať porovnanie priemerných hodnôt s uvedením štatistickej významnosti rozdielov.

11.2.6 Zmeny kvality života

EQ-5D-5L

Vyhodnotenie bude realizované podľa inštrukcií uvedených v dokumente „EQ-5D-5L User Guide“, verzia 3.0 zo septembra 2019 (respektíve novšej v prípade dostupnosti). Pomocou kalkulatoru spoločnosti EuroQoL Research Foundation bude vypočítané celkové skóre z údajov získaných na Návšteve 1 ako i na konci sledovania. Priemerné skóre bude prezentované pre:

- skupinu všetkých subjektov;
- podskupiny subjektov podľa klasifikácie CHOCHP uvedenej pri vstupe do štúdie;
- podskupiny subjektov podľa kontroly ochorenia popísanej v Sekcii 11.1.

Vyhodnotená bude štatistická významnosť rozdielov medzi vyššie uvedenými podskupinami subjektov. Sumarizované bude aj zastúpenie odpovedí pre jednotlivé otázky, respektíve priemerné hodnoty hodnotenia zdravotného stavu uvádzaného v dotazníku.

Dotazník špecifický pre štúdiu

Dotazník bol pripravený pre účely tejto štúdie a slúži na zhodnotenie pracovných a finančných dopadov chronickej obštrukčnej choroby pľúc na začiatku a konci sledovania. Na začiatku a konci sledovania budú hodnotené nasledovné aspekty:

- počet dní za posledných 12 mesiacov kedy subjekt pre sťažené dýchanie / CHOCHP nemohol chodiť do zamestnania;
- subjektívne hodnotenie kvality života pomocou vizuálnej analógovej škály (rozsah 0 - 10);
- výška mesačného a iných príjmov, a ich štruktúra;
- poberané sociálne príspevky a ich výška.

Pre jednotlivé aspekty budú prezentované priemerné hodnoty pre:

- skupinu všetkých subjektov;
- podskupiny subjektov podľa klasifikácie CHOCHP uvedenej pri vstupe do štúdie;
- podskupiny subjektov podľa kontroly ochorenia popísanej v Sekcii 11.1.

Vyhodnotená bude štatistická významnosť rozdielov medzi vyššie uvedenými podskupinami subjektov.

Manažment ochorenia zo strany subjektu

Sumarizované bude zastúpenie podielov jednotlivých odpovedí v čase Návštevy 1 ako i v priebehu a to pre všetkých pacientov, pacientov rozdelených podľa klasifikácie závažnosti CHOCHP ako i jednotlivé podskupiny podľa kontroly ochorenia (uvedené v Sekcii 11.1.).

CAT skóre

V prípade dostupnosti informácií o CAT skóre, v rámci hodnotenia kvality života budú vypočítané priemerné hodnoty skóre na Návšteve 1, respektíve po približne 3, 6, 9 a 12

mesiacoch od vstupu do štúdie. Obdobne ako v prípade vyššie uvedených dotazníkov kvality života, dáta budú prezentované pre:

- skupinu všetkých subjektov;
- podskupiny subjektov podľa klasifikácie CHOCHP uvedenej pri vstupe do štúdie;
- podskupiny subjektov podľa kontroly ochorenia popísanej v Sekcii 11.1.

11.2.7 Vyhodnotenie základných farmakoekonomických parametrov

Pre skupinu všetkých subjektov, respektíve podskupiny subjektov podľa klasifikácie CHOCHP pri vstupe do štúdie a podľa kontroly ochorenia budú sumarizované počty jednotlivých zdravotníckych výkonov, informácie o používanej liečbe, hospitalizáciách a iné údaje potrebné pre vyhodnotenie farmakoekonomických parametrov. Ich analýza nebude zahrnutá v záverečnej správe štúdie, ale bude obsiahnutá v samostatnom farmakoekonomickom reporte.

11.2.8 Výskyt nežiaducich príhod

Informácie o výskyte nežiaducich príhod, súvisiacich s podávaním niektorého liečivého prípravku vyrábaného spoločnosťou Chiesi, budú prezentované v sumárnych tabuľkách.

12. PRÍSTUP KU ZDROJOVEJ DOKUMENTÁCII A KONTROLA ÚDAJOV

Štúdia musí byť prevedená v súlade s protokolom, Helsinskou deklaráciou, Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane fyzických osôb pri spracovaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov) ako i platnou legislatívou Slovenskej republiky.

Prístup k zdravotnej dokumentácii participujúcich subjektov by mal byť obmedzený na oprávnených pracovníkov príslušných pracovísk podieľajúcich sa na poskytovaní zdravotnej starostlivosti / realizácii štúdie a osoby vykonávajúce kontrolu zadaných údajov, dodržiavanie požiadaviek protokolu a platnej legislatívy:

- osoby poverené zadávateľom (monitoring a/alebo audit);
- zástupcov zdravotných poisťovní;
- oprávnených zástupcov príslušných etických komisií;
- oprávnených zástupcov Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (inšpekcia).

Všetci oprávnení pracovníci študijného centra, ako aj vyššie uvedené osoby vykonávajúce kontrolu, sú povinní zachovávať anonymitu všetkých subjektov.

Údaje zadané do eCRF musia byť pseudonymizované (označené len číslom subjektu) a nesmú umožniť identifikáciu účastníkov neoprávnenými osobami. Všetky údaje v priebežných

hláseniach zasielaných etickým komisiám, prípadne dokumentácii zasielanej zadávateľovi, musia byť takisto identifikované len číslom subjektu.

Označenie vzoriek biologického materiálu, ich odosielanie a spracovanie v laboratóriu, jako i dokumentácia výsledkov, nie sú ovplyvnené protokolom a riadia sa bežnou klinickou praxou pracovníka.

13. POSÚDENIE KOMPETENTNÝMI ÚRADMI

Štúdia je navrhnutá ako projekt biomedicínskeho výskumu v zmysle zákona č. 576/2004 Z.z. V zmysle platných predpisov musí byť pred zahájením štúdie získané súhlasné stanovisko etickej komisie prislúchajúcej pracovisku koordinujúceho skúšajúceho.

14. DODATKY K PROTOKOLU

Akákoľvek zmena protokolu týkajúca sa cieľov štúdie, jej dizajnu alebo spôsobilosti pacientov pre zaradenie musí byť prevedená formou písomného dodatku. Ten musí byť pred implementáciou posúdený a schválený spoločnosťou Chiesi Slovakia s.r.o. a koordinujúcim skúšajúcim.

Za podstatné sa považujú dodatky k protokolu, týkajúce sa:

- bezpečnosti, fyzickej alebo mentálnej integrity subjektov, napr. pridanie požiadavky na prevedenie invazívnej procedúry;
- interpretácie odborných dokumentov podporujúcich realizáciu štúdie;
- odbornej hodnoty štúdie;
- signifikantnej zmeny v realizácii alebo manažmente štúdie;
- sú inak signifikantné, vyžadujú si podpis nového formuláru informovaného súhlasu, stanovisko etickej komisie a/alebo Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.

Podstatné dodatky k protokolu musia byť predložené príslušnej etickej komisii a tá musí vydať súhlasné stanovisko pred implementáciou súvisiacich zmien (respektíve aj Štátny ústav pre kontrolu liečiv, ak to bude aplikovateľné).

Administratívne a technické zmeny nie sú považované za podstatné. Aj tieto zmeny protokolu musia byť v písomnej podobe a notifikované príslušnej etickej komisii (prípadne aj Štátny ústav pre kontrolu liečiv, ak to bude aplikovateľné).

15. SPRACOVANIE ÚDAJOV A UCHOVÁVANIE DOKUMENTÁCIE

15.1 Zber dát

Údaje sú/budú zaznamenávané do elektronického záznamového formuláru subjektu (eCRF) spravovaného spoločnosťou Altamira Softworks, s.r.o., Jaskový rad 187, 831 01 Bratislava. Všetky zaznamenané údaje musia byť pseudonymizované a nesmú umožniť identifikáciu subjektov neoprávneným osobám.

Poverení pracovníci každého študijného centra, podieľajúci sa na prevedení štúdie, musia zabezpečiť, že zozbierané údaje budú úplné, presné a získané v súlade s protokolom a príslušnými právnymi predpismi.

15.2 Monitoring

Štúdia môže byť zahájená až po splnení všetkých požiadaviek platnej legislatívy Slovenskej republiky, predovšetkým Zákona č. 576/2004 Z.z.

Iniciácia jednotlivých študijných centier, zahŕňajúca poskytnutie základných informácií o štúdiu, inštrukcií na vyplňanie eCRF a hlásenie nežiaducich príhod bude zabezpečená zástupcami spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. ešte pred zaradením prvého účastníka na príslušnom pracovisku. Počas tejto návštevy budú odovzdané aj základné dokumenty súvisiace so štúdiou.

On-site verifikácia údajov zadaných do eCRF nie je plánovaná.

15.3 Data management

Revízia eCRF dát bude realizovaná na diaľku a to spoločnosťou Research & Development Consulting s.r.o., Malotejedská 579/82, 929 01 Dunajská Streda. Zameraná bude na kompletnosť a konzistenciu dát. Prípadné nedostatky a dotazy budú riešené osobne, telefonicky, alebo e-mailom s príslušným hlavným skúšajúcim, alebo iným povereným členom jeho študijného tímu.

Imputácia chýbajúcich dát nebude robená.

Po ukončení zberu dát bude vykonaná finálna kontrola zadaných dát a prípadné nedostatky budú konzultované s koordinujúcim skúšajúcim.

Štatistické vyhodnotenie bude založené na analýze údajov v exporte dát z eCRF.

15.4 Uchovávanie dokumentácie

Zdravotná dokumentácia bude uchovávaná na príslušných študijných centrách v súlade s bežnou klinickou praxou pracoviska a platnou legislatívou Slovenskej republiky.

Dokumentácia súvisiaca so štúdiou musí byť bezpečne uchovávaná na pracovisku a prístupná len oprávneným pracovníkom podieľajúcim sa na jej realizácii, ako aj osobám

vykonávajúcim dohľad nad jej priebehom. Uchovávaná musí byť do času ukončenia prípravy záverečnej správy, prípadne dlhšie ak to bude požadované aktuálne platnou legislatívou.

V prípade odvolania súhlasu so spracovaním osobných údajov zo strany subjektu sa ďalší postup riadi pokynmi uvedenými v Sekcii 9.6.

16. FINANCOVANIE A POISTENIE

Štúdia je organizovaná a financovaná spoločnosťou Chiesi Slovakia s.r.o., Kovová 24, 821 06 Bratislava.

16.1 Kompenzácia pre subjekty

Nie je plánovaná žiadna forma kompenzácie alebo platby pre subjekty.

16.2 Poistenie

Nie je aplikovateľné, nakoľko sa jedná o observačnú štúdiu, ktorá nie je spojená s dodatočnými rizikami pre participujúce subjekty.

16.3 Odmena skúšajúcim

Medzi zdravotníckym zariadením (prípadne aj skúšajúcim) a zadávateľom (zastúpeným spoločnosťou Altamira Softworks s.r.o.) je/bude podpísaná finančná dohoda, definujúca základné zodpovednosti zadávateľa, zdravotníckeho zariadenia a skúšajúceho. Táto dohoda zahŕňa aj detaily finančnej kompenzácie príslušnému zdravotníckemu zariadeniu a skúšajúcemu.

17. PUBLIKOVANIE VÝSLEDKOV

Výsledky štúdie budú publikované v záverečnej správe. Tá bude vypracovaná spoločnosťou Research & Development Consulting s.r.o. v spolupráci so štatistikom spoločnosti CEEOR spol. s r.o. a koordinujúcim skúšajúcim. Správa bude obsahovať údaje všetkých subjektov, ktorí do momentu vyhodnotenia výsledkov neodvolali svoj súhlas so spracovaním osobných údajov.

Koordinujúci skúšajúci bude uvedený ako hlavný autor publikácií, článkov a prednášok prezentujúcich výsledky štúdie.

18. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Štátny ústav pre kontrolu liečiv (2019) Definície základných pojmov farmakovigilancie. Verzia 28.06.2019. Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava; Dostupné na internete: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Pokyny/Definicie_zakladnych_pojmov_farmakovigilancie_08_2019_final.pdf
2. Calle Rubio M, Rodriguez Hermosa JL, de Torres JP *et al.* (2021) COPD Clinical Control: predictors and long-term follow-up of the CHAIN cohort. *Respir Res* 22, 36 (2021). doi: 10.1186/s12931-021-01633-y
3. Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalán P, *et al.* (2018) Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Nov 14;13:3719-3731. doi: 10.2147/COPD.S178149
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2022) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 14 November 2022 Dostupné na internete: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/#>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2021) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 22 November 2021 Dostupné na internete: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf
6. Adeloye D, Chua S, Lee C, *et al.* (2015) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415
7. GBD2015 LRI Collaborators. (2015) Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global Burden of disease study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1133–61
8. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, *et al.* (2022) Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 *BMJ* 2022; 378
9. Wang H, Ye X, Zhang Y, Ling S. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019. *Front Physiol*. 2022 Aug 9;13:925132
10. Národné centrum zdravotníckych informácií. (2021) Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2020. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2021, ISBN 978-80-89282-80-6. Dostupné na internete: https://www.nczisk.sk/Documents/rocenky/2020/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2020.pdf
11. Národné centrum zdravotníckych informácií. (2021) Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2019. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2021, ISBN 978-80-89282-77-6. Dostupné na internete: https://www.nczisk.sk/Documents/rocenky/2019/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2019.pdf

12. European Respiratory Society The economic burden of lung disease. In: European Lung White Book. Dostupné na internete: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>
13. Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG; CLAVE study Investigators. Clinical Control Criteria to Determine Disease Control in Patients with Severe COPD: The CLAVE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jan 25;16:137-146
14. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1662.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. (1987) A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *Journal of Chronic Diseases* 40: 373-383
16. Charlson ME. Charlson Comorbidity Index (CCI). Dostupné na internete: <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#evidence>
17. EuroQol Research Foundation. (2019) EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0, September 2019. Dostupné na internete: <https://euroqol.org/publications/user-guides>
18. Galkin D, Guasconi A, Imperato J et al. (2022) Real-world retrospective database analysis of COPD exacerbations before and during the COVID-19 pandemic in Europe (REACT) *European Respiratory Journal* 2022 60: 4405; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4405

