



ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

Διεύθυνση: Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Παπακυριαζή 22, Λάρισα 41222  
URL: <http://biomath.med.uth.gr> ■ email: [biomath@med.uth.gr](mailto:biomath@med.uth.gr) ■ Τηλ.: 6987-303910 (κιν.), 2410-565064 (σταθ.)

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Κλινικό  
Πρωτόκολλο:**

Retacrit: Μια Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Ανοικτής Επισήμανσης, Ελεγχόμενη με Δραστικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης III για την Ασφάλεια και την Αποτελεσματικότητα της Retacrit για τη Θεραπεία της Αναιμίας σε Αιμοκαθαιρόμενους Ασθενείς της Κύπρου που μέχρι πρότινος θεραπεύονταν με Ερυθροποιητίνη Άλφα.

**Clinical Protocol:**

Retacrit: A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Retacrit for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients in Cyprus Previously Treated with Epoetin Alfa.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή: Καθηγητής Ι. Στεφανίδης (επιβλέπων)  
Χρ. Δοξάνη  
Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς

**Μεταπτυχιακός φοιτητής: Ματθαίος Στυλιανού**

Σεπτέμβριος 2017

## ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

### CLINICAL PROTOCOL

**Τίτλος:** Retacrit: Μια Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Ανοικτής Επισήμανσης, Ελεγχόμενη με Δραστικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης III για την Ασφάλεια και την Αποτελεσματικότητα της Retacrit για τη Θεραπεία της Αναιμίας σε Αιμοκαθαιρόμενους Ασθενείς της Κύπρου που μέχρι πρότινος θεραπεύονταν με Ερυθροποιητίνη Άλφα.

**Title:** Retacrit: A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Retacrit for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients in Cyprus Previously Treated with Epoetin Alfa.

**Χορηγός:** Hospira Inc., 275 N Field, IL 60045, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

**Sponsor:** Hospira Inc., 275 N Field, IL 60045, USA

### ΣΥΜΒΑΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΗ

Θα διαθέσω αντίγραφα του πρωτοκόλλου, τυχόν μεταγενέστερες τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου και πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες που παρέχει ο Χορηγός στο προσωπικό της Μελέτης υπό την εποπτεία μου. Θα συζητήσω αυτό το υλικό μαζί τους για να διασφαλίσω ότι είναι πλήρως ενημερωμένοι για το ερευνητικό φάρμακο και το πρωτόκολλο μελέτης.

Συμφωνώ να διεξάγω αυτή την κλινική δοκιμή σύμφωνα με το συνημμένο πρωτόκολλο. Συμφωνώ επίσης να διεξάγω αυτή τη Μελέτη σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική και όλους τους ισχύοντες εθνικούς και τοπικούς νόμους και κανονισμούς καθώς και με τις απαιτήσεις του κατάλληλου Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων και οποιονδήποτε άλλων θεσμικών απαιτήσεων.

---

**Κύριος Ερευνητής**

**Ημερομηνία**

**Ίδρυμα:**  
**Διεύθυνση**

## Χρονοδιάγραμμα Μελέτης

| Περίοδος Μελέτης                                  | Διαλογή | Τιτλοποίηση  |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|---|---------|--|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Εβδομάδα  | -4 με 0 | 0  | 2   | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |   |
| Φόρμα συγκατάθεσης                                | X       | Τυχοποίηση   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Ιατρικό Ιστορικό                                  | X       |  |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Φυσική εξέταση, ξηρό βάρος                        |         |  | X   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Βιοχημικός έλεγχος                                |         |  | X   |   | X |   | X  |    | X  |    | X  |    | X  |    | X  |    | X |
| Φυλλικό οξύ και βιταμίνη B <sub>12</sub>          | X       |  |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Τεστ εγκυμοσύνης                                  | X       |  |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Hgb   | X       |  | X   | X | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X |
| Κατάσταση Σιδήρου (Φερριτίνη και TSAT)            | X       |  | X   |   |   |   |    |    | X  |    |    |    |    |    | X  |    |   |
| Καταγραφή μεταγγίσεων και θεραπευτικών αφαιμάξεων |         |  | X   | X | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X |
| Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών                  | X       |  | X   | X | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X |
| Καταγραφή συγχορηγούμενων φαρμάκων                | X       | X  | X   | X | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  |   |
|   |         | <b>Χρονοδιάγραμμα Δοσολογίας</b><br>(Ο χρόνος χορήγησης της δόσης είναι ανεξάρτητος από το χρονοδιάγραμμα επίσκεψης) |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Ζωτικά σημεία                                     |         | X  | Κάθε 4 εβδομάδες                            |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Ομάδα Retacrit                                    |         | <b>Διάστημα χωρίς ESA</b>  | Χορήγηση Retacrit 1 με 3 φορές την εβδομάδα |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| Ομάδα Ερυθροποιητίνης Άλφα                        |         | Χορήγηση Ερυθροποιητίνης Άλφα 1 με 3 φορές την εβδομάδα  |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |

| Περίοδος Μελέτης   | Αξιολόγηση  |    |    |    |    |    |    |   | Περίοδος μακροπρόθεσμης αξιολόγησης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας |               |
|--|---|----|----|----|----|----|----|---|---|---------------|
| Εβδομάδα   | 29  | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36  | 37+ <span style="font-size: 0.8em;">—————&gt;</span>                  | Τέλος Μελέτης |
| Φυσική εξέταση, ξηρό βάρος   |   |    |    |    |    |    |    | X   | Κάθε 24 βδομάδες  | X             |
| Βιοχημικός έλεγχος   |   |    |    |    |    |    |    | X   | Κάθε 12 βδομάδες  | X             |
| Hgb  | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | Κάθε 2 βδομάδες   | X             |
| Κατάσταση σιδήρου (Φερριτίνη και TSAT)   |   |    |    |    |    |    |    | X   | Κάθε 12 βδομάδες  | X             |
| Καταγραφή μεταγγίσεων και θεραπευτικών αφαιμάξεων  | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | Κάθε 2 βδομάδες   | X             |
| Καταγραφή Ανεπιθύμητων Ενεργειών/Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών  | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | Κάθε 2 βδομάδες   | X             |
| Καταγραφή συγχορηγούμενων φαρμάκων   | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | Κάθε 2 βδομάδες   | X             |
| <b>Χρονοδιάγραμμα Δοσολογίας</b><br>(Ο χρόνος χορήγησης της δόσης είναι ανεξάρτητος από το χρονοδιάγραμμα επίσκεψης) |   |    |    |    |    |    |    |   |   |               |
| Ζωτικά Σημεία  | Κάθε 4 βδομάδες τη μέρα της χορηγούμενης δόσης          |    |    |    |    |    |    | Κάθε 12 βδομάδες τη μέρα της χορηγούμενης δόσης |   | X             |
| Ομάδα Retacrit   | Χορήγηση Retacrit 1 με 3 φορές την εβδομάδα             |    |    |    |    |    |    |   |   |               |
| Ομάδα Ερυθροποιητίνης Άλφα   | Χορήγηση Ερυθροποιητίνης Άλφα 1 με 3 φορές την εβδομάδα |    |    |    |    |    |    |   |   |               |

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>  | <b>2</b>  |
| 1.1 Παράγοντας υπό έρευνα: Retacrit .....                                       | 2         |
| 1.2 Αναιμία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.....                                   | 2         |
| 1.3 Περίληψη της κλινικής εμπειρίας με την Retacrit και άλλους Παράγοντες ESA.. | 2         |
| 1.4 Διεξαγωγή της Κλινικής Μελέτης.....   | 3         |
| 1.5 Πληθυσμός.....  | 3         |
| <b>2.0 ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>3.0 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>  | <b>4</b>  |
| 3.1 Καταληκτικά Σημεία .....  | 4         |
| 3.1.1 Σημεία Ασφάλειας.....   | 5         |
| 3.2 Σχεδιασμός Μελέτης.....   | 5         |
| 3.3 Τυχαιοποίηση .....  | 7         |
| 3.3.1 Διατήρηση της Τυχαιοποίησης .....   | 7         |
| 3.4 Θεραπεία Μελέτης .....  | 7         |
| 3.4.1 Ένεση Retacrit .....  | 7         |
| 3.4.2 Ερυθροποιητίνη Άλφα .....   | 7         |
| 3.5 Διακοπή της Μελέτης .....   | 8         |
| <b>4.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....</b>                                | <b>8</b>  |
| 4.1 Κριτήρια ένταξης στη Μελέτη.....  | 8         |
| 4.2 Κριτήρια αποκλεισμού .....  | 8         |
| 4.3 Απόσυρση ασθενών.....   | 9         |
| 4.3.1 Τερματισμός της χορηγούμενης θεραπείας.....                               | 9         |
| 4.3.2 Απόσυρση ασθενούς από τη Μελέτη .....                                     | 10        |
| <b>5.0 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....</b>  | <b>10</b> |
| 5.1 Οδηγίες ρύθμισης της δόσης των ασθενών.....                                 | 10        |
| 5.2 Υπερευαισθησία στη θεραπεία της Μελέτης.....                                | 10        |
| 5.3 Διαδικασίες Μελέτης .....   | 10        |
| 5.3.1 Διαδικασίες Διαλογής .....  | 10        |
| 5.3.2 Βασικές διαδικασίες επίσκεψης .....                                       | 11        |
| 5.3.3 Διαδικασίες Περιόδου Τιτλοποίησης (Εβδομάδες 0 με 28).....                | 11        |
| 5.3.4 Διαδικασίες Περιόδου Αξιολόγησης (Εβδομάδες 29 με 36) .....               | 11        |
| 5.3.5 Διαδικασίες Περιόδου Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας (Εβδομάδες 37+)... | 12        |
| 5.4 Παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών.....                              | 12        |
| <b>6.0 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ .....</b>                                       | <b>12</b> |
| 6.1 Παράμετροι ασφάλειας .....  | 12        |
| 6.2 Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.....   | 12        |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| 6.3         | Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.....                 | 13        |
| 6.3.1       | Αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.....                 | 14        |
| 6.4         | Εγκυμοσύνη.....   | 15        |
| 6.5         | Συνέχιση της παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών..... | 15        |
| <b>7.0</b>  | <b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΝΟ.....</b>                                | <b>15</b> |
| 7.1         | Μέγεθος δείγματος και εξέταση της Ισχύος.....               | 15        |
| 7.2         | Στατιστικοί Μέθοδοι.....                                    | 15        |
| <b>8.0</b>  | <b>ΑΜΕΣΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ/ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ.....</b>          | <b>18</b> |
| <b>9.0</b>  | <b>ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....</b>                | <b>18</b> |
| <b>10.0</b> | <b>ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ.....</b>                           | <b>18</b> |
| <b>11.0</b> | <b>ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....</b>              | <b>19</b> |
| <b>12.0</b> | <b>ΕΥΘΥΝΕΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗ.....</b>                                | <b>20</b> |
| <b>13.0</b> | <b>ΠΛΑΝΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ.....</b>                               | <b>21</b> |
| <b>14.0</b> | <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>                                    | <b>22</b> |

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναιμία είναι ένα πολύ κοινό κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Η ερυθροποιητίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κατά βάση στα νεφρά και ευθύνεται για την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών. Είναι ανεπαρκής στην πλειονότητα των ασθενών με προχωρημένη νεφρική νόσο, γεγονός που προδιαθέτει σε αναιμία. Από τότε που εγκρίθηκε η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, η ερυθροποιητίνη άλφα και παρόμοιοι παράγοντες, ευρέως γνωστοί ως παράγοντες διέγερσης της ερυθροποιητίνης (ESA) αποτελούν το βασικό όπλο για τη θεραπεία της αναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη ερυθροποιητίνης όπως συμβαίνει στους περισσότερους ασθενείς με XNN. Στην Ερυθροποιητίνη Ζήτα (Retacrit) χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας το 2007 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ως παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας νεφρικής αιτιολογίας. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεταξύ πληθυσμών στη νοτιοανατολική Μεσόγειο. Η παρούσα μελέτη εξετάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της Retacrit για τη Θεραπεία της Αναιμίας σε Αιμοκαθαιρόμενους Ασθενείς της Κύπρου που μέχρι πρότινος θεραπεύονταν με Ερυθροποιητίνη Άλφα.

## ABSTRACT

In patients with chronic kidney disease (CKD), anemia, which is a very common clinical problem, is associated with increased morbidity and mortality. Kidneys synthesize erythropoietin, a hormone responsible for red blood cell maturation in the bone marrow. In the majority of patients with advanced kidney disease it is deficient thereby predisposing to anemia. Epoetin alfa and similar agents collectively known as erythropoietin stimulating agents (ESA), since the approval of recombinant human erythropoietin have become the standard of care treating the erythropoietin-deficient anemia that occurs in most patients with CKD. Epoetin zeta (Retacrit) was granted marketing authorization in 2007 by the European Medicines Agency as a recombinant human erythropoietin erythropoiesis-stimulating agent to treat symptomatic anemia of renal origin. However, studies were not conducted among southeastern Mediterranean populations. This Study examines the Safety and Efficacy of Retacrit Injection for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients in Cyprus Previously Treated with Epoetin Alfa.

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Παράγοντας υπό έρευνα: Retacrit

Υπάρχουν αρκετές κλινικές καταστάσεις στις οποίες η αναιμία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα υποπολλαπλασιασμού προδρόμων ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι αναιμίες που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA), η φλεγμονή (αναιμία χρόνιας νόσου όπως π.χ. η ρευματοειδής αρθρίτιδα) και η αναιμία που σχετίζεται με καρκίνο, με ή χωρίς μυελοκατασταλτικές χημειο- και ακτινοθεραπείες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin, Hgb), τη μείωση της κόπωσης, τη βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας και την ανακούφιση ενός ευρέος φάσματος συμπτωμάτων, όπως μειωμένη νοητική ικανότητα, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, ζάλη και κατάθλιψη.

Η Retacrit η οποία περιέχει ως δραστική ουσία την ερυθροποιητίνη ζήτα είναι ένας παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) που διανέμεται από την Hospira, μέλος της Pfizer Inc. για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με XNA και σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία καρκίνου. Είναι ένα βιοομοειδές φάρμακο(biosimilar), με φάρμακο αναφοράς την Eprex η οποία περιέχει την ερυθροποιητίνη άλφα [1]. Η Retacrit έχει αποδειχθεί πως είναι εξ' ίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την ερυθροποιητίνη άλφα όσον αφορά τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με XNA. Γι' αυτό το λόγο είναι εγκεκριμένη και χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες της Ευρώπης. Ωστόσο δεν έχουν γίνει μελέτες σε πληθυσμούς της νοτιοανατολικής μεσογείου.

## 1.2 Αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Η αναιμία της XNA οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, κυρίως στην ανικανότητα των πασχόντων νεφρών να παράγουν επαρκείς ποσότητες ενδογενούς ερυθροποιητίνης. Επιμέρους παράγοντες περιλαμβάνουν επίσης τη μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της έλλειψης σιδήρου και διαφόρων άλλων ιχνοστοιχείων, τις μολύνσεις και τη χρόνια φλεγμονή [2]. Ο επιπολασμός της αναιμίας αυξάνεται με την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και επηρεάζει περισσότερο από το 90% των ασθενών με XNA Σταδίου 5 (Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος) [3].

Η αναιμία συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα [4], αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας [5], μειωμένη γνωστική λειτουργία και ικανότητα άσκησης [6], αυξημένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια [7]. Η αντιμετώπιση της αναιμίας μειώνει τους κινδύνους νοσηρότητας και θνησιμότητας και μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής [8]. Επομένως, η αναιμία πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί νωρίς.

Οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης(ESAs) έχουν καθιερωθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία για την αναιμία στη XNA και έχουν βελτιώσει τη διαχείριση της αναιμίας σε σχέση με εναλλακτικές λύσεις όπως η μετάγγιση. Ο πρώτος εγκεκριμένος παράγοντας ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης, η ερυθροποιητίνη άλφα, χορηγείται για μέγιστη αποτελεσματικότητα 2-3 φορές την εβδομάδα [9]. Ένας πιο πρόσφατος εγκεκριμένος ESA, η δαρβεποετίνη άλφα, έχει μακρύτερο χρόνο ημιζωής που επιτρέπει λιγότερο συχνή δοσολογία [10]. Η Retacrit έχει τον ίδιο χρόνο ημιζωής με την ερυθροποιητίνη άλφα.

## 1.3 Περίληψη της Κλινικής Εμπειρίας με την Retacrit και με άλλους Παράγοντες Διέγερσης της Ερυθροποίησης (ESAs)

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της Retacrit, τα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα για την Retacrit και την εκτεταμένη εμπειρία σχετικά με τους ανασυνδυασμένους ESA, το προφίλ ασφάλειάς της για τον κυπριακό πληθυσμό αναμένεται να είναι παρόμοιο με εκείνο άλλων ESA που έχουν εγκριθεί για χρήση συμπεριλαμβανομένου της ερυθροποιητίνης άλφα, της ερυθροποιητίνης βήτα και της δαρβεποετίνης άλφα. Το προφίλ ασφαλείας της Retacrit στους ασθενείς με XNA που έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα δεν διαφέρει από εκείνο των άλλων εμπορικά διαθέσιμων ESA.

Συγκεκριμένα, περίπου το 8% των ασθενών που λαμβάνουν ESA αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος θανάτου και σοβαρών καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, εγκεφαλικών επεισοδίων, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και απόφραξης μοςχεύματος αιμοκάθαρσης, σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ESA όταν χορηγήθηκαν σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης(Hgb) > 12,5 g / dL [11], [12]. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί κεφαλαλγία και μια εξαρτώμενη από τη δόση αύξηση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση με συμπτώματα που μοιάζουν με εγκεφαλοπάθεια. Τέλος, έχει αναφερθεί η Αμιγής Απλασία της Ερυθράς Σειράς (PRCA) σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ESAs για μήνες ή χρόνια, μέσω της δημιουργίας αντισωμάτων έναντι της ερυθροποιητίνης.

Οι Κλινικοί Ερευνητές θα πρέπει να γνωρίζουν τα πιθανά προβλήματα που παρατηρούνται με τους ESA σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών, καθώς εξαρτώνται τα προφίλ ασφαλείας των ESA από τον πληθυσμό των ασθενών. Παρόμοιες επιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν και με την ένεση Retacrit. Περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στο Ενημερωτικό Φυλλάδιο του Ερευνητή της ένεσης [1] και στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την Eprex/Erogen(Ερυθροποιητίνη άλφα) [13] και την Aranesp(Δαρβεποετίνη άλφα) [14].

#### **1.4 Διεξαγωγή της Κλινικής Μελέτης**

Αυτή η Μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο που εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων (Institutional Review Board) και την Επιτροπή Δεοντολογίας και σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα ορθής κλινικής πρακτικής. Καμία απόκλιση από το πρωτόκολλο δεν θα εφαρμοστεί χωρίς την προηγούμενη αναθεώρηση και έγκριση του Χορηγού εκτός εάν είναι απαραίτητο να εξαλειφθεί ένας άμεσος κίνδυνος για έναν συμμετέχοντα ασθενή . Σε αυτήν την περίπτωση, η απόκλιση θα αναφερθεί στον Χορηγό και το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων το συντομότερο δυνατόν.

#### **1.5 Πληθυσμός**

Περίπου 270 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ερυθροποιητίνη άλφα ενδοφλεβίως σαν θεραπεία συντήρησης στα 4 μεγαλύτερα νοσοκομεία της Κύπρου (Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Γενικό Νοσοκομείο Πάφου).

### **2.0 ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Οι πρωταρχικοί στόχοι είναι:

- Να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Retacrit στη θεραπεία της αναιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς της Κύπρου.
- Να αποδειχθεί ότι η Retacrit δεν είναι κατώτερη από την ερυθροποιητίνη άλφα όσον αφορά τη θεραπεία της αναιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς της Κύπρου.



### 3.0 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### 3.1 Καταληκτικά Σημεία

##### Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο Αποτελεσματικότητας

Μέση αλλαγή στην τιμή της Hgb μεταξύ της βασικής τιμής(ο μέσος όρος των πέντε πιο πρόσφατων τιμών Hgb πριν την τυχαιοποίηση) και της Περιόδου Αξιολόγησης (μέση Hgb από την Εβδομάδα 29 μέχρι την Εβδομάδα 36)

##### Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι να αξιολογηθούν:

- Η αναλογία των ασθενών που λαμβάνουν μεταγγίσεις αίματος
- Μέση αναλογία της τιμής της Hgb μέσα στις τιμές-στόχος 10.0-12.0 g/dL κατά τη διάρκεια της Περιόδου Αξιολόγησης
- Μέση τιμή της Hgb κατά τη διάρκεια διαστημάτων τεσσάρων εβδομάδων (Εβδομάδες 1-4, 5-8, κλπ.)
- Μέση αλλαγή της τιμής της Hgb από την τιμή βάσης κατά τη διάρκεια των διαστημάτων των τεσσάρων εβδομάδων (Εβδομάδες 1-4, 5-8 κλπ.)
- Αναλογία των ασθενών που διατηρούν μια τιμή Hgb 1.5 g/dL λιγότερο ή περισσότερο από τη βασική τιμή κατά τη διάρκεια της Περιόδου Αξιολόγησης
- Αναλογία των ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο συνεχόμενες τιμές) τιμή Hgb εκτός του ορίου 10.0-12.0 g/dL
- Αναλογία των ασθενών που χρειάζονται προσαρμογή της δόσης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης
- Μέση δόση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της Περιόδου Αξιολόγησης
- Αναλογία των ασθενών που διατήρησαν τα επίπεδα σιδήρου στα επιθυμητά επίπεδα (Φερριτίνη  $\geq 100$  ng/mL και κορεσμό Τρανσφερρίνης (TSAT)  $\geq 20\%$ ) κατά τη διάρκεια της Περιόδου Αξιολόγησης
- Αναλογία των ασθενών που διατήρησαν, αύξησαν ή μείωσαν τον χορηγούμενο σίδηρο κατά τη διάρκεια των περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης, σε σχέση με την αρχική δόση
- Μέση τιμή επιπέδων φερριτίνης σε διαστήματα 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Μέση τιμή των επιπέδων TSAT σε διαστήματα 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης

### 3.1.1 Σημεία Ασφάλειας

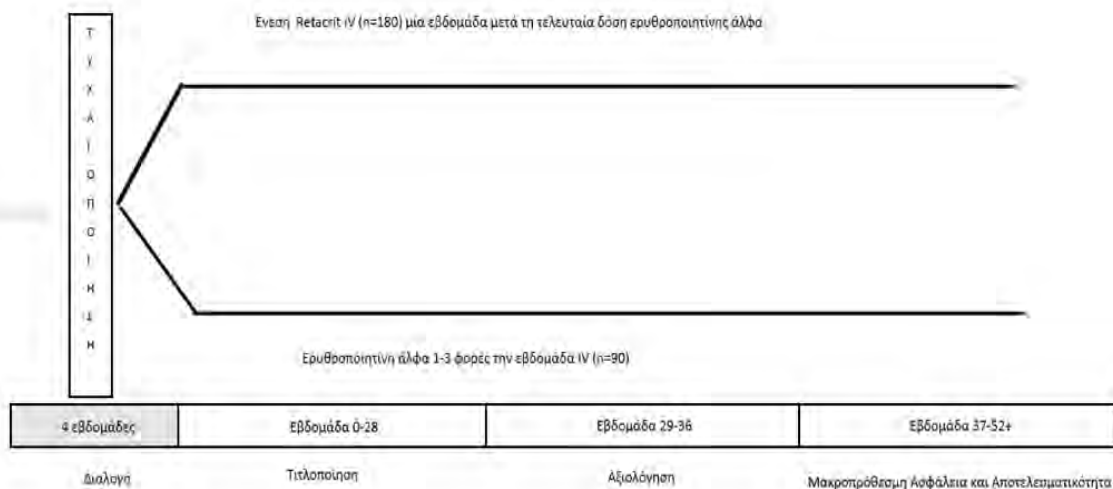
- Η Επιτροπή Αξιολόγησης Επεισοδίων (Event Review Committee, ERC) θα αποφανθεί για τα παρακάτω περιστατικά:
  - Θάνατος (από όλες τις αιτίες)
  - Εγκεφαλικό Επεισόδιο
  - Έμφραγμα Μυοκαρδίου
  - Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια που χρήζει νοσηλείας
  - Ασταθής Στηθάγχη που χρήζει νοσηλείας
  - Αρρυθμία που χρήζει νοσηλείας
- Εμφάνιση Ανεπιθύμητων Ενεργειών και Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών
- Μέση διαφοροποίηση στις τιμές εργαστηρίου και στα ζωτικά σημεία
- Περίπτωση δημιουργίας αντισωμάτων στην Retacrit στην ομάδα που θα λάβει την ένεση Retacrit
- Αναλογία των ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο συνεχόμενες τιμές) τιμή Hgb εκτός του ορίου 10.0-12.0 g/dL
- Αναλογία των ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο συνεχόμενες τιμές) τιμή Hgb  $\geq 13.0$  g/dL
- Η μέση τιμή της ανώτατης τιμής της Hgb κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Αναλογία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αφαίμαξη κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Αναλογία των ασθενών με μια αύξηση της τιμής της Hgb  $>1.0$  g/dL μέσα σε 14 μέρες κατά τη διάρκεια των περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Αναλογία των ασθενών με μια αύξηση της τιμής της Hgb  $>2.0$  g/dL μέσα σε 28 μέρες κατά τη διάρκεια των περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης

### 3.2 Σχεδιασμός Μελέτης

Αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης III για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ένεσης Retacrit για τη θεραπεία της αναιμίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς της Κύπρου που μέχρι πρότινος θεραπεύονταν με ερυθροποιητίνη άλφα. Θα συμμετέχουν περίπου 270 κατάλληλοι ασθενείς σε 4 κέντρα αιμοκάθαρσης. Θα υπάρξουν τέσσερις περίοδοι στη μελέτη συμπεριλαμβανομένου μιας περιόδου Διαλογής 4 Εβδομάδων και τουλάχιστον 52 Εβδομάδες περιόδου Θεραπείας

Κάθε ασθενής θα τυχαιοποιηθεί για να λάβει είτε Retacrit είτε να συνεχίσει τη δόση της ερυθροποιητίνης άλφα που παίρνει. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης θα παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Ασθενείς οι οποίοι διακόπτουν πρόωρα τη θεραπεία της μελέτης θα παραμένουν στη μελέτη για συλλογή δεδομένων ασφάλειας

## Περίοδοι Μελέτης



- Διαλογή(Screening): Μέχρι 4 Εβδομάδες σε συνεχή θεραπεία υπό ερυθροποιητίνη άλφα πριν την τυχαιοποίηση(Εβδομάδες -4 με 0)
- Τιτλοποίηση(Titration): 28 εβδομάδες με τη θεραπεία της μελέτης μετά την τυχαιοποίηση(Εβδομάδες 0 με 28)
- Αξιολόγηση(Evaluation): 8 εβδομάδες σε συνεχή θεραπεία της μελέτης όταν θα αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα (Εβδομάδες 29 με 36)
- Μακροπρόθεσμη Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα(Long-term Safety and Efficacy): Τουλάχιστον 16 εβδομάδες επιπλέον από τη συνεχή θεραπεία της μελέτης για να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (Εβδομάδες 37 με 52+)

### 3.3 Τυχαιοποίηση

Η τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί σε μέρα αιμοκάθαρσης, μετά τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης άλφα. Οι ασθενείς θα κατανεμηθούν τυχαία να λάβουν Retacrit ή ερυθροποιητίνη άλφα 1-3 φορές την εβδομάδα ενδοφλεβίως, με ένα λόγο 2:1 ως ακολούθως:

- Retacrit 1-3 φορές την εβδομάδα ενδοφλεβίως (180 ασθενείς)

ή

- ερυθροποιητίνη άλφα 1-3 φορές την εβδομάδα ενδοφλεβίως (90 ασθενείς)

Η τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη θα τυχαιοποιηθούν κατά στρώματα αναλόγως της τιμής της Hgb (10.0-11.4 g/dL και 11.5-12.0 g/dL) και του βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας New York Heart Association Class (0 ή χωρίς καρδιακή νόσο-I, II-IV).

#### 3.3.1 Διατήρηση της Τυχαιοποίησης

Ο Χορηγός θα διατηρήσει το αυθεντικό σχέδιο τυχαιοποίησης ανεξαρτήτως από την κλινική διαχείριση της μελέτης

### 3.4 Θεραπεία Μελέτης

#### 3.4.1 Ένεση Retacrit

Η Retacrit περιέχει ως δραστική ουσία την ερυθροποιητίνη ζήτα (epoetin zeta) η οποία είναι πανομοιότυπη ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων της και τη σύνθεση των υδατανθράκων της με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητίνη που απομονώνεται από τα ούρα αναιμικών ασθενών. Διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα για ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο. Κάθε σύριγγα περιέχει 1 ml με συγκέντρωση 40000[iU]/ml [1].

#### Αποθήκευση της Retacrit

Το φάρμακο της μελέτης θα προστατεύεται από το φως και θα αποθηκεύεται στους 2–8 °C σε ένα ελεγχόμενο χώρο με πρόσβαση μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό της κλινικής μελέτης.

#### Δόση της Retacrit

Οι ασθενείς που θα τυχαιοποιηθούν στην ομάδα της Retacrit θα λάβουν την ίδια δόση με τη δόση της ερυθροποιητίνης άλφα που έπαιρναν κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας της περιόδου Διαλογής. Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί μια εβδομάδα μετά την τελευταία δόση ερυθροποιητίνης άλφα.

#### 3.4.2 Ερυθροποιητίνη άλφα

Οι ασθενείς που θα τυχαιοποιηθούν στην ομάδα της ερυθροποιητίνης άλφα θα συνεχίσουν να λαμβάνουν την ίδια δόση που έπαιρναν κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας της περιόδου Διαλογής. Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί αμέσως μετά την τυχαιοποίηση στην Εβδομάδα 0.

### 3.5 Διακοπή της Μελέτης

Ο Χορηγός έχει το δικαίωμα να τερματίσει αυτή τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή. Αιτίες για τη διακοπή της μελέτης μπορεί να αποτελούν (χωρίς να είναι οι μοναδικές):

- Η εμφάνιση ή η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών
- Η συμμετοχή των ασθενών να μην είναι ικανοποιητική
- Η καταγραφή των δεδομένων είναι ατελής ή ανακριβής

## 4.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

### 4.1 Κριτήρια Ένταξης στη Μελέτη

- i. Ο ασθενής έχει ενημερωθεί για την ερευνητική φύση της μελέτης και του έχει δοθεί γραπτώς ενημερωτική συγκατάθεση σύμφωνα με τοπικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες
- ii. Άντρες ή γυναίκες  $\geq 18$  χρόνων.
- iii. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που είναι σεξουαλικά ενεργείς θα πρέπει να είναι διατεθειμένες να εφαρμόσουν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και θα πρέπει επίσης να συνεχίσουν τη μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον ακόμη 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας της μελέτης
- iv. Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ενταγμένοι σε τακτικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την τυχαιοποίηση.
- v. Υπό σταθερή ενδοφλέβια δόση ερυθροποιητίνης άλφα χορηγούμενη συνεχώς για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Η σταθερή δόση ορίζεται ως  $\leq 30\%$  αλλαγή από την ανώτερη συνταγογραφούμενη εβδομαδιαία δόση (δηλ.  $[\max-\min]/\max \leq 0.3$ ) χωρίς αλλαγή στη συνταγογραφούμενη συχνότητα
- vi. Τέσσερις συνεχείς τιμές Hgb με μέση τιμή  $\geq 10.0$  και  $\leq 12.0$  g/dL κατά τη διάρκεια της Περιόδου Διαλογής,
- vii. Κορεσμός τρανσφερρίνης (TSAT)  $\geq 20\%$  τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- viii. Τιμή φερριτίνης  $\geq 100$  ng/mL τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- ix. Τιμή φυλλικού οξέος  $\geq$  κατώτερο φυσιολογικό όριο τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- x. Τιμή βιταμίνης B12  $\geq$  κατώτερο φυσιολογικό όριο τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση

### 4.2 Κριτήρια Αποκλεισμού

- Γνωστή δυσανεξία σε ερυθροποιητικούς παράγοντες ή σε συμπληρώματα σιδήρου
- Έγκυοι ή γυναίκες που θηλάζουν
- Γνωστή διαταραχή πήκτικότητας

- Γνωστό αιματολογικό νόσημα ή διαφορετική αιτία της αναιμίας από τη νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. πολλαπλούν μυέλωμα, θαλασσαιμία, αιμολυτική αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο).
- Μη επαρκώς ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- Οποιαδήποτε σημαντική ιατρική νόσος, η οποία σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή, θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να δώσει γραπτή συγκατάθεση
- Ένδειξη ενεργούς κακοήθειας τον τελευταίο χρόνο πριν την τυχαιοποίηση (εκτός από καρκίνο δέρματος που δεν είναι μελάνωμα ή καρκίνωμα -in-situ το οποίο έχει αφαιρεθεί)
- Προσωρινός σφαγιτιδικός καθετήρας (χωρίς κανάλι)
- Προγραμματισμένη νεφρική μεταμόσχευση (οι ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση δεν εξαιρούνται)
- Προγραμματισμένη εγχείρηση η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικού βαθμού απώλεια αίματος
- Μετάγγιση αίματος τις τελευταίες 12 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- Προηγούμενη έκθεση στην ένεση Retacrit

### 4.3 Απόσυρση Ασθενών

#### 4.3.1 Τερματισμός της χορηγούμενης θεραπείας

Οι ασθενείς που θα διακόπτουν τη θεραπεία μετά την τυχαιοποίηση και πριν την ολοκλήρωση της μελέτης θα παρακολουθούνται για συλλογή δεδομένων όσον αφορά την ασφάλεια. Οι ασθενείς ενδέχεται να αποσυρθούν από τη μελέτη για οποιονδήποτε από τους παρακάτω λόγους:

- Μεταμόσχευση νεφρού
- Μη αποδεκτή τοξικότητα από τη θεραπεία της μελέτης
- Σύμφωνα με την κρίση του Ερευνητή (π.χ. ανικανότητα ή απροθυμία του ασθενή να συμμορφωθεί το πρωτόκολλο)
- Κατόπιν επιθυμίας του ασθενούς σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της έρευνας

#### 4.3.2 Απόσυρση ασθενούς από τη Μελέτη

Οι ασθενείς ενδέχεται να αποσυρθούν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωσή της για τους εξής λόγους:

- Απώλεια της παρακολούθησης (Follow-up) για οποιονδήποτε λόγο
- Ο ασθενής αποσύρεται από τη συγκατάθεση
- Θάνατος

## 5.0 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

### 5.1 Οδηγίες Ρύθμισης της Δόσης των Ασθενών

Και για τις δύο ομάδες οι δόσεις θα ρυθμίζονται ούτως ώστε να διατηρείται η Hgb μεταξύ 10.0 και 12.0 g/dL και  $\pm 1.5$  g/dL από τη βασική τιμή κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης και 10.0 με 12.0 g/dL κατά τη διάρκεια των Περιόδων Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης μια τιμή Hgb πρέπει να μετριέται στις προηγούμενες 7 μέρες πριν την ρύθμιση της δόσης. Και για τις δύο ομάδες οι προσαρμογές των δόσεων δε θα πρέπει να γίνονται συχνότερα από κάθε 4 εβδομάδες εκτός αν χρειάζεται για λόγους ασφάλειας

Οδηγίες ρύθμισης της δόσης των ασθενών και για τα δύο γκρουπ

- 5.1.1** Αν η Hgb είναι  $< 9.5$  g/dL ή είναι χαμηλότερη 1.0 με 1.5 g/dL από τη βασική τιμή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται κατά 25%
- 5.1.2** Αν η Hgb είναι μικρότερη  $> 1.5$  g/dL από τη βασική τιμή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50%
- 5.1.3** Αν η Hgb είναι 12.5 με 12.9 g/dL, η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 25%
- 5.1.4** Αν η Hgb είναι  $\geq 13.0$  g/dL, η δόση θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι η Hgb να είναι  $< 13.0$  g/dL. Η δόση τότε θα πρέπει να μειώνεται κατά 25%
- 5.1.5** Αν η Hgb έχει αυξηθεί  $> 1.0$  g/dL μέσα σε 2 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 25%

Και για τις δύο ομάδες θεραπείας, ο Ερευνητής μπορεί να επιλέξει να χορηγήσει δόση εκτός των κατευθυντήριων γραμμών σε δικαιολογημένες περιπτώσεις (π.χ. πρόσφατη υπερβολική αιμορραγία, φλεγμονή, διακοπή δοσολογίας λόγω διακοπών ή νοσηλείας κ.λπ.) για να διατηρηθεί η Hgb στις τιμές-στόχος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι κλινικές συνθήκες πρέπει να τεκμηριώνονται στα αρχεία του ασθενούς και να συλλέγονται στο έντυπο αναφοράς περιπτώσεων

Αν η Hgb ενός ασθενούς ξεπεράσει τα 14.0 g/dL μπορεί να γίνει θεραπευτική αφαίμαξη του ασθενούς σύμφωνα με την κρίση του Ερευνητή

### 5.2 Υπερευαισθησία στη θεραπεία της Μελέτης

Σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή αναφυλαξίας ή αντίδρασης υπερευαισθησίας, η θεραπεία της μελέτης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία για την αντίδραση όπως ενδείκνυται. Δεν πρέπει να χορηγείται εκ νέου θεραπεία μελέτης.

### 5.3 Διαδικασίες Μελέτης

#### 5.3.1 Διαδικασίες Διαλογής

Οι ακόλουθες αξιολογήσεις πραγματοποιούνται εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση:

- Ενημερωμένη συγκατάθεση (πριν από τυχόν ειδικές διαδικασίες μελέτης)
- Ιατρικό ιστορικό
- Φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12
- Τεστ εγκυμοσύνης (μόνο για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα)
- Τέσσερις διαδοχικές τιμές Hgb με μέση τιμή  $\geq 10,0$  και  $\leq 12,0$  g / dL κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής, με διαφορά  $\leq 1,3$  g / dL μεταξύ οποιωνδήποτε από τις τέσσερις τιμές και να παίρνονται σε διάρκεια όχι λιγότερο από 3 ημέρες.

- Κατάσταση σιδήρου (φερριτίνη και TSAT)
- Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών
- Καταγραφή συγχωρηγούμενων φαρμάκων

### 5.3.2 Βασικές Διαδικασίες Επίσκεψης

- Τυχαιοποίηση (Εβδομάδα 0)

Οι ακόλουθες διαδικασίες θα διεξαχθούν την Εβδομάδα 0 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ερυθροποιητίνης άλφα και την Εβδομάδα 1 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της Retacrit

- Ζωτικά σημεία συμπεριλαμβανομένου του παλμού, του αναπνευστικού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης (πριν από τη δόση και περίπου 15 λεπτά μετά τη δόση)
- Σύντομη φυσική εξέταση συμπεριλαμβανομένου του ξηρού βάρους και του ύψους (με μέτρηση ή αναφορά ασθενούς)
- Hgb
- Γενική και βιοχημική εξέταση αίματος συμπεριλαμβανομένου της πρωτεΐνης CRP
- Έλεγχος για αντισώματα εναντίον της Retacrit (μόνο στην ομάδα που λαμβάνει Retacrit)
- Καταγραφή μεταγγίσεων και αφαιμάξεων
- Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών
- Καταγραφή συγχωρηγούμενων φαρμάκων

### 5.3.3 Διαδικασίες Περιόδου Τιτλοποίησης (Εβδομάδες 0 με 28)

- Ζωτικά σημεία που περιλαμβάνουν παλμούς, αναπνευστικό ρυθμό και πίεση αίματος κάθε τέσσερις εβδομάδες τη μέρα της δόσης (πριν από τη δόση και, για τις 3 πρώτες δόσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης, περίπου 15 λεπτά μετά τη δόση)
- Βιοχημική εξέταση αίματος κάθε 4 εβδομάδες
- Hgb κάθε 2 εβδομάδες
- Αποθήκες σιδήρου (φερριτίνη και TSAT) κάθε 12 εβδομάδες
- Καταγραφή των μεταγγίσεων και των θεραπευτικών αφαιμάξεων κάθε 2 εβδομάδες
- Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε 2 εβδομάδες
- Καταγραφή συγχωρηγούμενων φαρμάκων κάθε 2 εβδομάδες

### 5.3.4 Διαδικασίες Περιόδου Αξιολόγησης (Εβδομάδες 29 με 36)

- Ζωτικά σημεία που περιλαμβάνουν παλμούς, αναπνευστικό ρυθμό και πίεση αίματος κάθε τέσσερις εβδομάδες τη μέρα της δόσης
- Αδρή φυσική εξέταση και μέτρηση του ξηρού βάρους την Εβδομάδα 36
- Hgb κάθε εβδομάδα
- Μέτρηση της πρωτεΐνης CRP την Εβδομάδα 36



- Αποθήκες σιδήρου (φερριτίνη και TSAT) κάθε 12 εβδομάδες
- Καταγραφή των μεταγίσεων και των θεραπευτικών αφαιμάξεων κάθε εβδομάδα
- Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε εβδομάδα
- Καταγραφή συγχωρηγούμενων φαρμάκων κάθε εβδομάδα

### **5.3.5 Διαδικασίες Περιόδου Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας (Εβδομάδα 37+)**

- Ζωτικά σημεία που περιλαμβάνουν παλμούς, αναπνευστικό ρυθμό και πίεση αίματος κάθε 12 εβδομάδες τη μέρα της δόσης
- Αδρή φυσική εξέταση και μέτρηση του ξηρού βάρους κάθε 24 εβδομάδες
- Hgb κάθε 2 εβδομάδες
- Μέτρηση της πρωτεΐνης CRP την Εβδομάδα 36
- Αποθήκες σιδήρου (φερριτίνη και TSAT) κάθε 12 εβδομάδες
- Καταγραφή των μεταγίσεων και των θεραπευτικών αφαιμάξεων κάθε 2 εβδομάδες
- Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε 2 εβδομάδες
- Καταγραφή συγχωρηγούμενων φαρμάκων κάθε 2 εβδομάδες

## **5.4 Παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών**

Όλες οι θεραπείες της μελέτης θα χορηγούνται από εξειδικευμένο προσωπικό της Μελέτης, διασφαλίζοντας την παραλαβή του σωστού φαρμάκου, δόσης και θεραπευτικής αγωγής από τον ασθενή. Η λογοδοσία για τα φάρμακα και τα αρχεία δοσολογίας θα διατίθενται για έλεγχο από τον καθορισμένο φορέα του Χορηγού

## **6.0 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

### **6.1 Παράμετροι ασφάλειας**

Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μελέτης θα συμπεριληφθούν στις αναλύσεις ασφάλειας. Τα δεδομένα ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕ, τα εργαστηριακά δεδομένα, τα ζωτικά σημεία, τα συγχωρηγούμενα φάρμακα και οι λόγοι απόσυρσης από τη μελέτη, θα συνοψιστούν περιγραφικά από την ομάδα θεραπείας. Ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν μεταγίσεις ή χρειάζονται θεραπευτικές αφαιμάξεις θα καταγραφούν από την ομάδα θεραπείας.

### **6.2 Αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών**

Για αυτό το πρωτόκολλο, ο όρος Ανεπιθύμητες Ενέργειες ορίζεται ως οποιοδήποτε τυχόν ανεπιθύμητο ιατρικό συμβάν, δηλαδή σημείο, σύμπτωμα, σύνδρομο ασθένειας ή κλινικά σημαντικά μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα (εκτός από Hgb, αιματοκρίτη και ερυθρά αιμοσφαίρια) που εμφανίζονται ή επιδεινώνονται μετά από την υπογραφή της ενημερωμένης συγκατάθεσης, ανεξάρτητα από την υποπτευόμενη αιτία.

Για κάθε ασθενή, οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες και οι Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες θα συλλέγονται από την ημερομηνία υπογραφής της ενημερωμένης συγκατάθεσης έως τον τερματισμό από τη μελέτη ή 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της τελευταίας θεραπείας της Μελέτης, όποια από τις δύο ημερομηνίες είναι μεταγενέστερη. Όλες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που ξεκινούν την περίοδο της μελέτης θα παρακολουθούνται μέχρι την επίλυση (ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρέλθει ή σταθεροποιηθεί και

δεν αναμένεται από τον Ερευνητή να επιδεινωθεί), απόσυρση της συναίνεσης, απώλεια της συνέχισης της παρακολούθησης του ασθενούς ή το θάνατο.

Η κατάσταση κάθε ασθενούς θα παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και τυχόν σημεία θα παρατηρούνται και θα καταγράφονται και τυχόν συμπτώματα θα αποσπώνται μετά από συζήτηση με τον ασθενή. Οι ασθενείς θα ενθαρρύνονται να αναφέρουν αυθόρμητα τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες κατά τη διάρκεια της μελέτης.

### **6.3 Ορισμός Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενέργειών**

Για κάθε ασθενή, οι Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες(ΣΑΕ) θα συλλέγονται από την ημερομηνία υπογραφής της ενημερωμένης συγκατάθεσης μέχρι τη λήξη της μελέτης. Οι ασθενείς που αποσύρονται πρόωρα από τη θεραπεία μελέτης μετά από την τυχαιοποίηση θα συνεχίσουν να παρακολουθούνται κατά τη μελέτη για ΣΑΕ ως μέρος της συλλογικής συλλογής δεδομένων για λόγους ασφάλειας. Όλες οι ΣΑΕ που ξεκινούν στην Περίοδο της Μελέτης θα παρακολουθούνται μέχρι να συμβεί ένα από τα εξής: η ΑΕ να παρέλθει, να σταθεροποιηθεί και να μην αναμένεται επιδεινωθεί από τον Ερευνητή, θάνατος, απόσυρση συγκατάθεσης ή απώλεια από την παρακολούθηση. Οι σοβαρές ΑΕ απαιτούν την υποβολή εκθέσεων στον κατ' ανάθεση Οργανισμό Έρευνας (Contract Research Organization,CRO) εντός 24 ωρών από τη γνώση του συμβάντος από τον Ερευνητή, ανεξάρτητα αν σχετίζεται ή όχι με τη θεραπεία της Μελέτης.

Μια ΑΕ που εμφανίζεται σε οποιαδήποτε δόση ή χρόνο κατά τη διάρκεια της Μελέτης θα πρέπει να ταξινομηθεί ως ΣΟΒΑΡΗ εάν:

- Θανάσιμη

Η ΑΕ είχε ως αποτέλεσμα τον θάνατο. Αναφέρονται όλοι οι θάνατοι, ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν ή όχι υποψίες ότι σχετίζονται με τη θεραπεία της Μελέτης. Ο θάνατος είναι αποτέλεσμα ενός γεγονότος. Το γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο πρέπει να καταγραφεί και να αναφερθεί στις σελίδες των ΑΕ του εντύπου αναφοράς περιπτώσεων(case report form).

- Απειλητική για τη ζωή

Η ΑΕ ήταν άμεσα απειλητική για τη ζωή, (δηλαδή, η ΑΕ έθεσε τον ασθενή σε άμεσο κίνδυνο

Θανάτου. Δεν ισχύει για μια ΑΕ που υποθετικά θα μπορούσε να προκαλέσει θάνατο αν ήταν περισσότερο

σοβαρή).

- Νοσηλεία σε νοσοκομείο (αρχική ή παρατεταμένη)

Η ΑΕ απαιτούσε ενδονοσοκομειακή νοσηλεία (> 24 ώρες) ή παράτεινε την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία πέραν της αναμενόμενης διάρκειας παραμονής. Προκειμένου μια εκδήλωση να πληροί τα κριτήρια παρατεταμένης νοσηλείας ο ασθενής πρέπει να βρισκόταν ήδη στο νοσοκομείο πριν από την εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας και η νοσηλεία του να είχε επιμηκυνθεί λόγω της ΣΑΕ.

Οι ακόλουθες περιπτώσεις δεν θεωρούνται ΣΑΕ σύμφωνα με τα κριτήρια που περιγράφονται παραπάνω:

1) Νοσηλεία για διαγνωστικές ή εθελοντικές ιατρικές / χειρουργικές επεμβάσεις (προγραμματισμένες πριν από την έναρξη της Μελέτης ή κατά τη διάρκεια της Μελέτης)

2) Προγραμματισμένες θεραπείες

3) Νοσηλεία για κοινωνικούς λόγους

4) Έλεγχοι ρουτίνας

- Αναπηρία

Η ΑΕ προκαλούσε αναπηρία (δηλαδή, η ΑΕ είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική, επίμονη ή μόνιμη αλλαγή,

βλάβη ή βλάβη στη λειτουργία / δομή του σώματος του ασθενούς, στις σωματικές δραστηριότητες, ή στην

ποιότητα ζωής).

- Συγγενής ανωμαλία

Η ΑΕ προκάλεσε μια συγγενή ανωμαλία / ελάττωμα γέννησης (π.χ., μια αρνητική έκβαση σε ένα παιδί ή έμβρυο ενός ασθενούς που εκτέθηκε στη θεραπεία πριν από τη σύλληψη).

- Άλλο σημαντικό ιατρικό συμβάν

Μια ΑΕ που δεν μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, να είναι απειλητική για τη ζωή ή να απαιτεί νοσηλεία, αλλά βάσει ιατρικής κρίσης δύναται να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή ή ο ασθενής ενδέχεται να χρειαστεί ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση για να προληφθεί ένα από τα αποτελέσματα που αναφέρονται παραπάνω.

Όλες οι ΣΑΕ που θα καταγράφονται για σκοπούς ασφαλείας είναι:

- Θάνατος (όλες οι αιτίες)
- Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Απλασία της Ερυθράς Σειράς (PRCA)
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) που απαιτεί νοσηλεία
- Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί νοσηλεία
- Αρρυθμία που απαιτεί νοσηλεία

### **6.3.1 Αναφορά Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών**

Οι ΣΑΕ, ανεξάρτητα από το αν θεωρούνται ότι σχετίζονται με το εξεταζόμενο φάρμακο, πρέπει να δηλώνονται εντός 24 ωρών από τη γνώση του συμβάντος στην:

Επιτροπή Ασφάλειας Φαρμάκων

Τηλέφωνο: (00357) 25806455

Φαξ: (00357) 25806805

Όλοι οι ασθενείς με ΣΑΕ θα παρακολουθούνται για τα συμβάντα που αναφέρονται παραπάνω. Ένα συμπληρωμένο έντυπο ΣΑΕ και άλλα διαθέσιμα δικαιολογητικά πρέπει να διαβιβάζονται στην Επιτροπή Ασφάλειας Φαρμάκων εντός 24 ωρών από τη γνώση της ΣΑΕ. Η τεκμηρίωση υποστήριξης περιλαμβάνει,

αλλά δεν περιορίζεται σε, νοσοκομειακά αρχεία, στοιχεία για την αιτία θανάτου, έκθεση αυτοψίας, αντίγραφα εργαστηρίου και αναφορές διάφορων διαγνωστικών εξετάσεων.

Οι πληροφορίες που καθίστανται στη συνέχεια πρέπει να παρέχονται στην Επιτροπή Ασφάλειας Φαρμάκων σε ένα συμπληρωμένο έντυπο παρακολούθησης ΣΑΕ το συντομότερο δυνατόν.

#### **6.4 Εγκυμοσύνη**

Οι ερευνητικοί χώροι πρέπει να καθοδηγούν όλους τους ασθενείς να ενημερώσουν το προσωπικό της Μελέτης εάν καταστεί μια ασθενής έγκυος κατά τη διάρκεια της Μελέτης. Κάθε εγκυμοσύνη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της Μελέτης πρέπει να αναφέρεται στον Χορηγό εντός 48 ωρών από την επίγνωση του προσωπικού του χώρου σχετικά με την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς που καθίστανται έγκυοι πρέπει να διακόπτονται από τη θεραπεία της Μελέτης, αλλά να συνεχίζεται η παρακολούθησή τους όσον αφορά τις ΣΑΕ και τη συλλογή δεδομένων για λόγους ασφάλειας.

#### **6.5 Συνέχιση της Παρακολούθησης των ΑΕ**

Οι ασθενείς που τυχαιοποιούνται στην Retacrit θα παρακολουθούνται είτε για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της έγχυσης της Retacrit είτε μέχρι τη σταθεροποίηση της ΑΕ, αναλόγως ποιό θα συμβεί τελευταίο. Οι ασθενείς που τυχαιοποιούνται στην ομάδα της Ερυθροποιητίνης άλφα θα παρακολουθούνται μέχρι την τελευταία δόση της Ερυθροποιητίνης άλφα στη Μελέτη ή μέχρι την σταθεροποίηση της ΑΕ, αναλόγως ποιό θα συμβεί τελευταίο.

### **7.0 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΝΟ**

#### **7.1 Μέγεθος Δείγματος και εξέταση της Ισχύος**

Το μέγεθος του δείγματος αυτής της μελέτης προσδιορίστηκε με βάση μια αξιολόγηση δύο ομάδων μη-κατωτερότητας χρησιμοποιώντας τη διανομή  $t$  (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p$  0.05) με ένα όριο μη-κατωτερότητας -1,0 g / dL. Ένα μέγεθος δείγματος 270 (ομάδα χορήγησης Retacrit 180 και ομάδα ερυθροποιητίνης άλφα 90) θα παράσχει τουλάχιστον 90% ισχύ για την αξιολόγηση της μη κατωτερότητας, υποθέτοντας μια αναμενόμενη διαφορά θεραπείας 0,0 g / dL και τυπική απόκλιση 1,5 g / dL.

#### **7.2 Στατιστικοί Μέθοδοι**

##### **Πληθυσμός Ασθενών για Ανάλυση**

Ο πληθυσμός πρωτογενούς ανάλυσης για τη μελέτη θα βασιστεί στην αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και θα περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση θεραπείας μελέτης. Οι ασθενείς θα αναλυθούν ως τυχαιοποιημένοι. Για να συμπεριληφθούν στον πληθυσμό του πρωτοκόλλου, οι ασθενείς θα πρέπει να:

- Έχουν ολοκληρώσει τη Μελέτη τουλάχιστον την Εβδομάδα 36 και να είχαν μετρηθεί  $\geq 6$  (από 8) εβδομαδιαία επίπεδα Hgb κατά την Περίοδο Αξιολόγησης,
- Έχουν λάβει  $\geq 75\%$  της συνολικής συνταγογραφούμενης δόσης μεταξύ των Εβδομάδων 25 και 34, συμπεριλαμβανομένων,
- Μην έχουν λάβει  $\geq 1$  μονάδα μετάγγισης ερυθρών μεταξύ των Εβδομάδων 25 και 36 συμπεριλαμβανομένης, και

- Μην έχουν λάβει άλλον ESA εκτός από την καθορισμένη θεραπευτική αγωγή μεταξύ των εβδομάδων 25 και 36, συμπεριλαμβανομένης.

### **Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά**

Τα δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά θα συνοψιστούν ως προς τη θεραπεία. Θα παρουσιαστούν οι συχνότητες και οι αναλογίες για τις κατηγορικές μεταβλητές και τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις συνεχείς μεταβλητές.

### **Μέθοδος ανάλυσης της μεταβλητής πρωτογενούς αποτελεσματικότητας**

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας θα αξιολογηθεί βάσει της διαφοράς μεταξύ της ομάδας της Retacrit και της ομάδας της Ερυθροποιητίνης άλφα στη μέση μεταβολή των τιμών Hgb από την αρχική τιμή στην τιμή της Περιόδου Αξιολόγησης. Η βασική τιμή Hgb θα υπολογίζεται για κάθε ασθενή ως μέση τιμή των πέντε πιο πρόσφατων τιμών Hgb πριν από την τυχαιοποίηση, δηλ., η μέση τιμή από τις τέσσερις πιο πρόσφατες τιμές κατά τη διάρκεια της Περιόδου Διαλογής συν την τιμή που ελήφθη την ημέρα της τυχαιοποίησης. Η μέση τιμή Hgb κατά την Περίοδο Αξιολόγησης για κάθε ασθενή θα υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των διαθέσιμων τιμών κατά τις Εβδομάδες 29-36 μετά την τυχαιοποίηση.

Η βασική ανάλυση θα είναι μια ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για τη μεταβολή από την αρχική τιμή Hgb κατά την Περίοδο Αξιολόγησης (Εβδομάδες 29 έως 36). Η ANOVA θα περιλαμβάνει όρους που βασίζονται στα στρώματα που σχηματίζονται από τους παράγοντες τυχαιοποίησης. Μια εκτίμηση της διαφοράς μεταξύ των ομάδων της Retacrit και των ομάδων της ερυθροποιητίνης άλφα στη μέση μεταβολή των τιμών Hgb από την αρχική τιμή έως την περίοδο αξιολόγησης με ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% θα υπολογιστεί χρησιμοποιώντας το μοντέλο ANOVA. Η μη κατωτερότητα της ομάδας της Retacrit θα εξακριβωθεί αν το κατώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% είναι  $\geq -1,0$  g / dL.

### **Μέθοδοι ανάλυσης των μεταβλητών δευτερογενούς αποτελεσματικότητας**

Οι δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας θα συνοψιστούν συνολικά και ανά ομάδα θεραπείας. Οι εκτιμώμενες διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας θα παρουσιαστούν μαζί με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Οι μεταγγίσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αναλογία των ασθενών με Hgb εντός των τιμών-στόχου κατά την Περίοδο Αξιολόγησης θα θεωρούνται βασικά υποστηρικτικά τελικά σημεία. Εάν απουσιάζουν σημαντικά δεδομένα, το δευτερεύον τελικό σημείο που βασίζεται στην αναλογία των ασθενών που διατηρούνται στις τιμές-στόχος της αιμοσφαιρίνης κατά την Περίοδο Αξιολόγησης ενδέχεται να πάρει μεγαλύτερο βάρος. Δεδομένου του αριθμού των δευτερευόντων τελικών σημείων και τον περιγραφικό χαρακτήρα των προγραμματισμένων αναλύσεων, δεν θα γίνουν προσαρμογές για πολλαπλές συγκρίσεις.

### **Ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας**

Δεδομένα ασφαλείας, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕ, εργαστηριακών δεδομένων, ζωτικών σημείων, συγχωρηγούμενων φαρμάκων και αιτίων απόσυρσης από τη μελέτη, θα συνοψιστούν περιγραφικά σε κάθε ομάδα θεραπείας.

### **Σύνθετο τελικό σημείο ασφαλείας**

Το σύνθετο τελικό σημείο ασφαλείας αυτής της μελέτης αποτελείται από τα ακόλουθα γεγονότα:

- Θάνατος (όλες οι αιτίες)

- Εγκεφαλικό
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) που απαιτεί νοσηλεία
- Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί νοσηλεία
- Αρρυθμία που απαιτεί νοσηλεία

Στην ανάλυση των σύνθετων συμβάντων, ένας ασθενής που βιώνει οποιοδήποτε από τα σύνθετα τελικά σημεία θα μετρηθεί μόνο μία φορά (π.χ. εάν ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου συνέβη πριν από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, θα συμπεριληφθεί μόνο ο χρόνος από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου για το σύνθετο τελικό σημείο για τον ασθενή). Ο λόγος κινδύνου(hazard ratio) μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης 95% θα υπολογιστούν χρησιμοποιώντας την παλινδρόμηση Cox (Cox regression) διαστρωματωμένη από τους παράγοντες τυχαιοποίησης. Η μέθοδος Kaplan-Meier θα χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό του χρόνου έως το πρώτο συμβάν για συμβάντα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της Περιόδου Μελέτης. Η ανάλυση log-rank θα χρησιμοποιηθεί για να συγκρίνει τον χρόνο μέχρι το πρώτο συμβάν μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

### **Κλινικά δεδομένα εργαστηρίου**

Οι ακόλουθες παράμετροι φαρμακοδυναμικής θα υπολογιστούν για κάθε ομάδα θεραπείας:

- Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο διαδοχικές τιμές) Hgb εκτός του εύρους 10,0-12,0 g / dL
- Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο διαδοχικές τιμές) Hgb  $\geq$  13,0 g / dL
- Μέση αναλογία τιμών Hgb  $\geq$  13,0 g / dL κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Μέση αναλογία τιμών Hgb εκτός του εύρους 10,0-12,0 g / dL κατά τη διάρκεια της Μελέτης (Εκφραζόμενη ως% παρατηρήσεων ανά ασθενή)
- Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη (δύο διαδοχικές τιμές) Hgb εκτός του εύρους 10,0-12,0 g / dL
- Μέση μέγιστη τιμή Hgb κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Ποσοστό ασθενών που είχαν θεραπευτικές αφαιμάξεις καθ' όλη τη διάρκεια της Μελέτης
- Ποσοστό ασθενών με αύξηση Hgb > 1,0 g / dL εντός οποιουδήποτε διαστήματος 2 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Ποσοστό ασθενών με αύξηση Hgb > 2,0 g / dL εντός οποιουδήποτε διαστήματος 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Μέσος αριθμός αύξησης Hgb > 1,0 g / dL εντός οποιουδήποτε διαστήματος 2 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Ο μέσος αριθμός αύξησης Hgb > 2,0 g / dL εντός οποιουδήποτε διαστήματος 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης

- Μέση μέγιστη αύξηση της Hgb εντός οποιουδήποτε διαστήματος 2 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Μέση μέγιστη αύξηση της Hgb εντός οποιουδήποτε διαστήματος 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης
- Διακυμάνσεις ανά ασθενή σε επίπεδα Hgb κατά τη διάρκεια των Περιόδων Τιτλοποίησης και Αξιολόγησης

### **Θεραπευτικές Αφαιμάξεις**

Ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που θα χρειαστούν θεραπευτική αφαιμάξη θα καταγραφούν από την ομάδα θεραπείας.

### **Ενδιάμεση Ανάλυση**

Δεν έχει προγραμματιστεί ενδιάμεση ανάλυση για αυτή τη μελέτη.

## **8.0 ΑΜΕΣΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ / ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ**

Οι επιτηρητές μελέτης (monitors) που εκπροσωπούν τον Χορηγό επισκέπτονται συνήθως τις μελέτες καθ' όλη τη διάρκεια της Δοκιμής. Ο επιτηρητής θα επανεξετάσει τις ενημερωμένες άδειες και τα έντυπα αναφοράς περιπτώσεων για την επαλήθευση της τήρησης του πρωτοκόλλου και για την εξασφάλιση πλήρους, ακριβούς, συνεπούς και έγκαιρης συλλογής δεδομένων. Οι ελεγκτές (auditors) που εκπροσωπούν τον Χορηγό μπορούν επίσης να αξιολογήσουν με τον ίδιο τρόπο τη μελέτη και τους επιτηρητές (monitors). Για τους σκοπούς αυτούς, ο Ερευνητής θα θέτει προς διάθεση έντυπα αναφοράς και έγγραφα όταν του ζητηθεί.

Επιπλέον, η μελέτη μπορεί να αξιολογηθεί από εκπροσώπους των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών της Κυπριακής Δημοκρατίας, άλλες κυβερνητικές υπηρεσίες και άλλες εθνικές υγειονομικές αρχές, οι οποίες επίσης θα έχουν πρόσβαση σε έγγραφα της Μελέτης. Ο Ερευνητής θα πρέπει να ειδοποιήσει αμέσως τον Χορηγό για τυχόν προγραμματισμένους ελέγχους (audits) που διενεργούνται από τις ρυθμιστικές αρχές.

Όλοι οι εξουσιοδοτημένοι υπάλληλοι, συμπεριλαμβανομένων των επιθεωρητών της υγειονομικής αρχής, του Χορηγού, των επιτηρητών (monitors) και των ελεγκτών (auditor) θα έχουν άμεση πρόσβαση στα δεδομένα της Μελέτης (π.χ. ιατρικά αρχεία, εργαστηριακά αποτελέσματα κ.λπ.) για επαλήθευση δεδομένων προέλευσης, με την προϋπόθεση ότι διαφυλάσσεται το ιατρικό απόρρητο.

## **9.0 ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

Εκτός από μια αλλαγή που αποσκοπεί στην εξάλειψη ενός εμφανώς άμεσου κινδύνου για έναν ασθενή της Μελέτης, το πρωτόκολλο θα ακολουθείται όπως περιγράφεται. Κάθε τέτοια αλλαγή πρέπει να αναφέρεται αμέσως στον Χορηγό, στο Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων και στην Επιτροπή Δεοντολογίας.

## **10.0 ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Η Μελέτη αυτή θα διεξαχθεί σύμφωνα με τα κυπριακά και διεθνή πρότυπα ορθής κλινικής πρακτικής για όλες τις μελέτες. Όλοι οι ασθενείς για αυτή τη μελέτη θα λάβουν ένα έντυπο συγκατάθεσης που θα περιγράφει αυτή τη Μελέτη και θα παρέχει επαρκείς πληροφορίες ώστε οι ασθενείς να λάβουν τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με τη συμμετοχή τους σε αυτή τη Μελέτη. Αυτό το έντυπο

συγκατάθεσης θα υποβληθεί με το πρωτόκολλο για έλεγχο και έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων.

Η επίσημη συναίνεση ενός ασθενούς, χρησιμοποιώντας το έντυπο συγκατάθεσης που έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων, θα ληφθεί πριν να υποβληθεί ο ασθενής σε οποιαδήποτε συγκεκριμένη διαδικασία της Μελέτης. Αυτό το έντυπο συγκατάθεσης πρέπει να υπογραφεί από τον ασθενή ή νομικά αποδεκτό αντιπρόσωπο και να ληφθεί από τον Ερευνητή.

## **11.0 ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΩΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

### **Χειρισμός Δεδομένων**

Ο Ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση των ακόλουθων για κάθε ασθενή:

- Ένα ημερολόγιο εξέτασης με όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν για τη μελέτη, ανεξάρτητα από το αν τελικά συμμετείχαν σε αυτή.
- Μητρώο ταυτοποίησης ασθενούς με αριθμούς αναγνώρισης ασθενούς, ονόματα και ημερομηνίες γέννησης για την ταυτοποίηση του κάθε ασθενούς που εγγράφηκε στη Μελέτη.
- Ακριβή, πλήρη και ενημερωμένα έγγραφα σχετικά με τη Μελέτη, συμπεριλαμβανομένων τυχόν ταινιών, εικόνων, δίσκων ή ταινιών υπολογιστή, και
- Ακριβή, πλήρη και ενημερωμένα έντυπα αναφοράς περίπτωσης.

Τα δεδομένα θα συλλεχθούν στα έντυπα αναφοράς περιπτώσεων.

Για κάθε ασθενή, τα συμπληρωμένα έντυπα έκθεσης πρέπει να αναθεωρηθούν αμέσως και να υπογραφούν και να χρονολογηθούν από τον Ερευνητή. Ο Παρατηρητής μελέτης που εκπροσωπεί τον Χορηγό θα εξετάζει τις αναφορές περίπτωσης σε συνεχή βάση. Ο Ερευνητής πρέπει να διατηρεί αντίγραφο όλων των εντύπων αναφοράς περιπτώσεων.

### **Διατήρηση αρχείων**

Ο Ερευνητής διατηρεί όλα τα έγγραφα που σχετίζονται με τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Βασικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ταινιών, των εικόνων, των δίσκων ή των κασετών
- Τα κύρια έγγραφα
- Έντυπα υποβολής εκθέσεων περίπτωσης
- Πρωτόκολλο και τροποποιήσεις
- Αρχεία λογοδοσίας φαρμάκων
- Σχετιζόμενη αλληλογραφία
- Ενημερωμένα έντυπα συναίνεσης
- Λίστα καταγραφής ασθενών

Τα έγγραφα της μελέτης θα διατηρηθούν για το μεγαλύτερο διάστημα της μέγιστης περιόδου που απαιτείται από τις αρχές της Κυπριακής Δημοκρατίας και τα ιδρύματα στα οποία διεξάγεται η Μελέτη, ή την περίοδο που καθορίζει ο Χορηγός την εποχή που η Μελέτη ολοκληρώνεται, τερματίζεται ή



διακόπτεται. Δεν πρέπει να καταστρέφονται έγγραφα τεκμηρίωσης της Μελέτης χωρίς την προηγούμενη έγγραφη συμφωνία του Ερευνητή και του Χορηγού.

Εάν ο Ερευνητής εγκαταλείψει το ίδρυμα, τα αρχεία μεταφέρονται σε κατάλληλο Εντολοδόχο, ο οποίος αποδέχεται την ευθύνη για τη διατήρηση των αρχείων. Σε τέτοια περίπτωση πρέπει να παρέχεται γραπτή ειδοποίηση μεταφοράς των αρχείων στον Χορηγό.

## **12.0 ΕΥΘΥΝΕΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗ**

### **Γενικές Υποχρεώσεις**

Η Μελέτη αυτή θα διεξαχθεί σε πλήρη συμμόρφωση με τη δήλωση του Ελσίνκι (αναθεώρηση του 2002), την κατευθυντήρια γραμμή ορθής κλινικής πρακτικής που έχει εγκριθεί από τη Διεθνή Διάσκεψη Εναρμόνισης (International Conference on Harmonization, ICH) και οποιαδήποτε ισχύουσα εθνική και διεθνή νομοθεσία και κανονισμούς.

Όλοι οι ερευνητές είναι υπεύθυνοι για την εκτέλεση της Μελέτης σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τις ανωτέρω οδηγίες και κανονισμούς, καθώς και για τη συλλογή, την τεκμηρίωση και την αναφορά των δεδομένων με ακρίβεια.

Ο κύριος Ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διανομή πληροφοριών και αρχείων της Μελέτης σε όλα τα κατάλληλα μέλη του προσωπικού πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης όταν επικαιροποιημένες πληροφορίες καθίστανται διαθέσιμες.

Ο κύριος ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση της ιδιωτικότητας, της υγείας και της ευημερίας των ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά την κλινική μελέτη και πρέπει να εξασφαλίσει ότι πλήρως λειτουργικός εξοπλισμός ανάνηψης και προσωπικό που έχει εκπαιδευτεί για τη χρήση του είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

Όλοι οι ερευνητές πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το πλαίσιο και τις απαιτήσεις της Μελέτης και με τις ιδιότητες του εξεταζόμενου προϊόντος όπως περιγράφεται στην τρέχουσα έκδοση του Ενημερωτικού Φυλλαδίου του Ερευνητή (Investigator's Brochure).

Ο κύριος Ερευνητής έχει τη γενική ευθύνη για τη διεξαγωγή και τη διαχείριση της Μελέτης στους κλινικούς χώρους και για επαφές με τον Χορηγό, την Επιτροπή Δεοντολογίας, το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων και τις τοπικές αρχές.

### **Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο**

Εκτός από μια αλλαγή που αποσκοπεί στην εξάλειψη ενός εμφανώς άμεσου κινδύνου για έναν ασθενή της Μελέτης, το πρωτόκολλο θα τηρείται όπως περιγράφεται. Κάθε τέτοια αλλαγή πρέπει να αναφέρεται αμέσως στον Χορηγό στην Επιτροπή Δεοντολογίας και στο Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων .

### **Τροπολογίες του Πρωτοκόλλου**

Οι τροπολογίες του πρωτοκόλλου θα προετοιμάζονται και θα εγκρίνονται από τον Χορηγό. Όλες οι τροπολογίες του πρωτοκόλλου θα υπογράφονται από τον Ερευνητή και θα υποβάλλονται στην Επιτροπή Δεοντολογίας και στο Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων για επανεξέταση και έγκριση πριν από την εφαρμογή.

Εάν μια τροπολογία μεταβάλλει σημαντικά τον σχεδιασμό της μελέτης, αυξάνει τον πιθανό κίνδυνο για τους ασθενείς ή επηρεάζει με άλλον τρόπο τις δηλώσεις στη φόρμα συγκατάθεσης, η ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης πρέπει να αναθεωρείται αναλόγως και να υποβάλλεται στην Επιτροπή

Δεοντολογίας και στο Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων για επανεξέταση και έγκριση. Το εγκεκριμένο έντυπο συγκατάθεσης πρέπει να χρησιμοποιείται για την απόκτηση ενημερωμένης συγκατάθεσης από νέους ασθενείς πριν από την εγγραφή και πρέπει να χρησιμοποιείται για να ενημερώνεται η συγκατάθεση από ασθενείς που έχουν ήδη καταχωρηθεί εάν επηρεάζονται από την τροπολογία.

### **Συγκατάθεση του ασθενούς**

Ένα αντίγραφο των προτεινόμενων εγγράφων συγκατάθεσης πρέπει να υποβληθεί στον Χορηγό για έλεγχο πριν την υποβολή τους στην Επιτροπή Δεοντολογίας και το Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων. Η Μελέτη, συμπεριλαμβανομένων των στόχων, των μεθόδων της, των αναμενόμενων οφελών και των ενδεχόμενων κινδύνων συμμετοχής, πρέπει να εξηγηθεί πλήρως σε κάθε υποψήφιο ασθενή της Μελέτης. Θα εξηγηθεί επίσης σε κάθε έναν ασθενή ότι είναι ελεύθερος να αρνηθεί τη συμμετοχή ή να αποσυρθεί από τη Μελέτη ανά πάσα στιγμή χωρίς αυτό να σημαίνει ότι θα στερηθεί κάποια μελλοντική θεραπεία ή ότι θα έχει κάποιο αντίποινο. Η εθελοντική ενημερωμένη συγκατάθεση πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή (και / ή εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του, εάν ο ασθενής είναι ανίκανος λόγω διαταραγμένης ψυχικής υγείας ή λόγω κινητικών-σωματικών περιορισμών) πριν από τη διαλογή της Μελέτης (δηλ., πριν από οποιοδήποτε διαδικασία που υπαγορεύεται από το πρωτόκολλο και δεν αποτελεί μέρος των συνηθισμένων πρακτικών που εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς).

Η προθυμία του ασθενούς να συμμετάσχει θα τεκμηριωθεί εγγράφως στην εγκριθείσα από την Επιτροπή Δεοντολογίας ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης, η οποία θα υπογραφεί και θα χρονολογηθεί από τον ασθενή και τον Ερευνητή της Μελέτης.

Ο Ερευνητής θα κρατήσει την αρχική φόρμα συγκατάθεσης και θα δοθεί αντίγραφο στον ασθενή.

### **Εργαστηριακή διαπίστευση**

Οι εργαστηριακές εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση κλινικών εργαστηριακών δειγμάτων που λαμβάνονται βάσει αυτού του πρωτοκόλλου πρέπει να είναι διαπιστευμένα και να έχουν την κατάλληλη άδεια. Τιμές αναφοράς για όλες τις παραμέτρους πρέπει να δοθούν στον Χορηγό πριν από την έναρξη της Μελέτης.

### **Εχεμύθεια όσον αφορά τους ασθενείς της Μελέτης**

Ο Ερευνητής πρέπει να διασφαλίσει ότι η ιδιωτικότητα των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ταυτότητάς τους και όλων των προσωπικών ιατρικών πληροφοριών, θα είναι εξασφαλισμένη ανά πάσα στιγμή. Στα έντυπα αναφοράς περίπτωσης και σε άλλα έγγραφα (εργαστηριακές αναφορές κλπ.) που υποβάλλονται στον Χορηγό, οι ασθενείς δεν θα αναγνωρίζονται από το όνομά τους, αλλά με έναν κωδικό αναγνώρισης (π.χ. αρχικά και αριθμός αναγνώρισης ασθενούς).

Οι προσωπικές ιατρικές πληροφορίες θα αντιμετωπίζονται πάντα ως εμπιστευτικές.

## **13.0 ΠΛΑΝΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ**

Οι πληροφορίες σχετικά με τη Μελέτη δεν επιτρέπεται να συζητούνται δημόσια ή να δημοσιεύονται χωρίς προηγούμενη γραπτή εξουσιοδότηση της Hospira (Pfizer)

#### 14.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Annex, Summary of Retacrit characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000872/WC500054377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000872/WC500054377.pdf)
2. Remuzzi G, Minetti L. Hematologic Consequences of Renal Failure. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2000;2079-87.
3. Kausz AT, Levey AS. The Care of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Gen Intern Med* 2002;17 (8):658-62.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The Impact of Anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28 (1):53-61.
5. Holland DC, Lam M. Predictors of Hospitalization and Death among Pre-Dialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (5):650-8.
6. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Carr CR, Harper R, Schweitzer SV, et al. RhuEpo Treatment Improves Brain and Cognitive Function of Anemic Dialysis Patients. *Kidney Int* 1991;39 (1):155-63.
7. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The Prognostic Importance of Anemia in Patients with Heart Failure. *Am J Med* 2003;114 (2):112-9.
8. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health- Related Quality of Life Associated with Recombinant Human Erythropoietin Therapy for Predialysis Chronic Renal Disease Patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25 (4):548-54.
9. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F, et al. Clinical Pharmacology and Economics of Recombinant Human Erythropoietin in End-Stage Renal Disease: The Case for Subcutaneous Administration. *J Am Soc Nephrol* 1992;2 (9):1405-16.
10. Macdougall IC. Optimizing the Use of Erythropoietic Agents-- Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:66-70.
11. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin. *N Engl J Med* 1998;339 (9):584-90.
12. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Anaemia of CKD--the Choir Study Revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2007.
13. Epoetin Alfa Prescribing Information [Http://Www.Epogen.Com/Pdf/Epogen\\_Pi.Pdf](http://www.epogen.com/pdf/epogen_pi.pdf), [Http://Www.Procrit.Com/Common/Prescribing\\_Information/Procrit/Pdf/Procritbooklet.Pdf](http://www.procrit.com/common/prescribing_information/procrit/pdf/procritbooklet.pdf) and [Http://Www.Fda.Gov/Medwatch/Safety/2004/Procrit\\_Pi.Pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/procrit_pi.pdf). Accessed
14. Aranesp-Darbepoetin Alfa for Injection- Prescribing Information. 2007.