



2016

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Dabigatran έναντι της Βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή

A protocol of an randomized controlled clinical trial for assessing the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation

ΠΜΣ “Μεθοδολογία  
Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική”

Χρήστaiνα Ελένη

Αρ. Μητρ:

M060615033

Επιβλέπουσα:

Δρ. Δοξάνη Χρυσούλα

Λάρισα Σεπτέμβριος 2016

**Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας Dabigatran έναντι της Βαρφαρίνης, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή**

**Κύριος Ερευνητής:**

**Οργανισμός Κλινικής Έρευνας(CRO):**

**Χορηγός:**

**Αρ. έκδοσης: 1**

**23 Σεπτεμβρίου 2016**

### ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Η μελέτη θα διεξαχθεί σε συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH E6/GCR), του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης, του Κώδικα Ομοσπονδιακών Οργανισμών για την προστασία των ανθρώπινων δικαιωμάτων (45 CFR Part 46) και των Κανόνων των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών Οργανισμών. Το προσωπικό της μελέτης θα υποβληθεί σε εκπαίδευση για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

**ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ**

Η υπογραφή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου και των συνημμένων, παρέχοντας τις απαραίτητες βεβαιώσεις ότι η συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα και σύμφωνα με τις τοπικές νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων γραμμών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.

Κύριος κλινικός ερευνητής και επιθεωρητής:

Υπογραφή:

Ημερομηνία:

\_\_\_\_\_

Ονοματεπώνυμο:

---

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

|   | ΣΕΛΙΔΑ |
|---|--------|
| ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ .....  | I      |
| ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ .....  | II     |
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....   | III    |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....   | VI     |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ .....  | VIII   |
| 1 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ .....                  | 1      |
| 2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....              | 2      |
| 2.1 Εισαγωγή.....   | 2      |
| 2.2 Επιχειρηματολογία .....   | 3      |
| 2.3 Πιθανοί κίνδυνοι και οφέλη.....                                       | 3      |
| 2.3.1 Πιθανοί κίνδυνοι.....   | 3      |
| 2.3.2 Πιθανά οφέλη .....  | 4      |
| 3 ΣΤΟΧΟΙ.....   | 4      |
| 3.1 Στόχοι της μελέτης.....   | 4      |
| 3.2 Καταληκτικά σημεία της μελέτης .....                                  | 5      |
| 3.2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο .....                                      | 5      |
| 3.2.2 Δευτερεύοντα .....  | 6      |
| 4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....   | 6      |
| 5 ΕΓΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....     | 8      |
| 5.1 Κριτήρια εισόδου στη μελέτη .....                                     | 9      |
| 5.2 Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη .....                             | 10     |
| 5.3 Στρατηγική για ένταξη και διατήρηση συμμετεχόντων .....               | 11     |
| 5.4 Διαδικασίες ανάθεσης της θεραπείας.....                               | 12     |
| 5.5 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων .....                               | 12     |
| 5.6 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης.....                            | 12     |
| 6 ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ.....  | 13     |
| 6.1 Περιγραφή του φαρμάκου της μελέτης.....                               | 13     |
| 6.2 Αποθήκευση, δοσολογία και προετοιμασία του φαρμάκου της μελέτης ..... | 14     |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 6.3 | Μεταβολή δόσης του χορηγούμενου φαρμάκου.....   | 14 |
| 6.4 | Διαδικασίες έγκρισης και προμήθειας φαρμάκου της μελέτης.....                               | 14 |
| 6.5 | Αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων για την χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης..... | 15 |
| 6.6 | Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή /θεραπεία.....   | 15 |
| 7   | ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....  | 17 |
| 7.1 | Διαλογή-Εγγραφή.....  | 17 |
| 7.2 | Ενδιάμεσες επισκέψεις.....  | 18 |
| 7.3 | Τελική επίσκεψη.....  | 21 |
| 7.4 | Επίσκεψη αποβολής από την μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα.....                          | 22 |
| 8   | ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ/ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....  | 22 |
| 8.1 | Διαδικασίες της μελέτης/Αξιολογήσεις.....   | 22 |
| 8.2 | Διαδικασίες εργαστηρίου/Αξιολογήσεις.....   | 23 |
|     | 8.2.1 Αξιολογήσεις κλινικού εργαστηρίου.....  | 23 |
|     | 8.2.2 Προετοιμασία, αποθήκευση και αποστολή δειγμάτων.....                                  | 23 |
| 9   | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....   | 23 |
| 9.1 | Καθορισμός των παραμέτρων ασφάλειας.....  | 23 |
|     | 9.1.1 Απρόβλεπτα προβλήματα.....  | 25 |
|     | 9.1.2 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs).....   | 25 |
|     | 9.1.3 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (SAEs).....   | 25 |
| 9.2 | Χρόνος, συχνότητα, αξιολόγηση και παρακολούθηση συμβάντων.....                              | 26 |
| 9.3 | Χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs).....  | 27 |
|     | 9.3.1 Συσχέτιση με την παρέμβαση της μελέτης.....   | 27 |
|     | 9.3.2 Προσδοκώμενα SAEs.....  | 27 |
|     | 9.3.3 Σοβαρότητα συμβάντος.....   | 27 |
| 9.4 | Διαδικασίες αναφοράς.....   | 28 |
|     | 9.4.1 Αναφορές απρόβλεπτων προβλημάτων στη ΕΕΔ.....   | 28 |
|     | 9.4.2 Αναφορές των AEs, SAEs και περιπτώσεων εγκυμοσύνης - ΕΕΔ και ΕΟΦ.....                 | 28 |
| 9.5 | Κανόνες ανάσχεσης της μελέτης.....  | 29 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 10     | ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ/ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ..... | 29 |
| 11     | ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....   | 30 |
| 12     | ΕΓΓΡΑΦΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ, ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΟΠΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ...          | 32 |
| 12.1   | Καταχωρήσεις.....  | 33 |
| 12.1.1 | Έγγραφα αναφοράς.....  | 33 |
| 12.1.2 | Διατήρηση αρχείων μελέτης.....   | 33 |
| 12.2   | Αποκλίσεις πρωτοκόλλου .....   | 33 |
| 13     | ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ, ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΗΛΩΣΗ ΑΠΟΡΡΗΤΟΥ .....                       | 34 |
| 13.1   | Ηθικά πρότυπα .....  | 34 |
| 13.2   | Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού.....                                   | 34 |
| 13.3   | Διαδικασία επίσημης συγκατάθεσης.....  | 34 |
| 13.4   | Απόρρητο συμμετεχόντων της μελέτης .....                                     | 35 |
| 14     | ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ          | 35 |
| 15     | ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ .....   | 37 |
| 16     | ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....   | 40 |

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| Συνομογραφία | Επεξήγηση   |
|--------------|---|
| ACS          | Acute Coronary Syndrome                             |
| ACS          | Acute Compartment Syndrome                          |
| ADL          | Activities Of Daily Living                          |
| AE(s)        | Adverse Event(S)                                    |
| AF           | Atrial Fibrillation                                 |
| Alk Phos     | Alkaline Phosphatase                                |
| ALT          | Alanine Aminotransferase                            |
| APTT         | Activated Partial Thromboplastin Time               |
| ASA          | Acetylsalicylic Acid                                |
| AST          | Aspartate Aminotransferase                          |
| BR           | Blood Pressure                                      |
| CABG         | Coronary artery bypass graft                        |
| CRF          | Case Report Form                                    |
| CRO          | Clinical Research Organizations                     |
| CROMS        | Clinical Research Operations and Management Support |
| CT           | Computed Tomography                                 |
| DE           | Dabigatran Etexilate                                |
| e-CRF        | Ηλεκτρονική φόρμα καταγραφής περιστατικού           |
| ECT          | Ecarin Clotting Time                                |
| EF           | Ejection Fraction                                   |
| EKG          | Electrocardiogram                                   |
| EOT          | End Of Treatment                                    |
| ESC          | European Society of Cardiology                      |
| FDA          | Food And Drugs Administration                       |
| FFR          | Federal Financial Report                            |
| g            | gram  |
| GCP          | Good Clinical Practice                              |
| GI           | Gastrointestinal                                    |
| GSRS         | Gi Symptom Rating Scale                             |
| HBc          | Hepatitis B Core                                    |
| HBsAg        | Hepatitis B Surface Antigen                         |
| HPMC         | Hydroxypropyl Methylcellulose                       |
| HR           | Hazard Ratios                                       |
| HSC          | Hellenic Society Of Cardiology                      |
| ICH          | International Conference on Harmonisation           |
| IDE          | Investigational Device Exemption                    |
| IDMC         | Independent Data-Monitoring Committee               |
| IEC          | Independent Ethics Committee                        |
| IND          | Investigational New Drug                            |
| INR          | International Normalized Ratio                      |



|       |  |
|-------|--|
| IRB   | Institutional Review Board                               |
| ISF   | Investigator Site File                                   |
| IVRS  | Interactive Voice Response System                        |
| L     | Liter  |
| LTF   | Liver Function Test                                      |
| MBE   | Major Bleeding Event                                     |
| MD    | Doctor Of Medicine                                       |
| mg    | Milligram  |
| MI    | Myocardial Infarction                                    |
| MOP   | Manual Of Procedures                                     |
| MPI   | Myocardial perfusion scan                                |
| MR    | Magnetic Resonance                                       |
| MSDS  | Material Safety Data Sheet                               |
| NIDCR | National Institute Of Dental And Craniofacial Research   |
| NIH   | National Institute Of Health                             |
| OCTOM | Office of Clinical Trials and Operations Management      |
| OHRP  | Office For Human Research Protections                    |
| PCI   | Percutaneous Coronary Intervention                       |
| PI    | Principal Investigator                                   |
| PR    | Prothrombin Ratio  |
| PROBE | Prospective, Randomised, Open Label, Blinded Endpoint    |
| PT    | Prothrombin Time   |
| QA    | Quality Assurance  |
| QALY  | Quality-Adjusted Life Year                               |
| QR    | Quality Control  |
| RE-LY | Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY |
| RPS   | Rho Product Safety                                       |
| SAE   | Serious Adverse Event                                    |
| SEE   | Systemic Embolism  |
| SOP   | Standard Operating Procedures                            |
| TEE   | Transesophageal Echocardiogram                           |
| TIA   | Transient Ischemic Attack                                |
| TT    | Thromboplastin Time                                      |
| TTR   | Time In Therapeutic Range                                |
| VKA   | Vitamin K Antagonist                                     |
| VTE   | Venous Thromboembolism                                   |
| ΕΕΔ   | Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας                             |
| ΕΟΦ   | Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων                              |
| ΕΣ    | Επιστημονικό Συμβούλιο                                   |

---

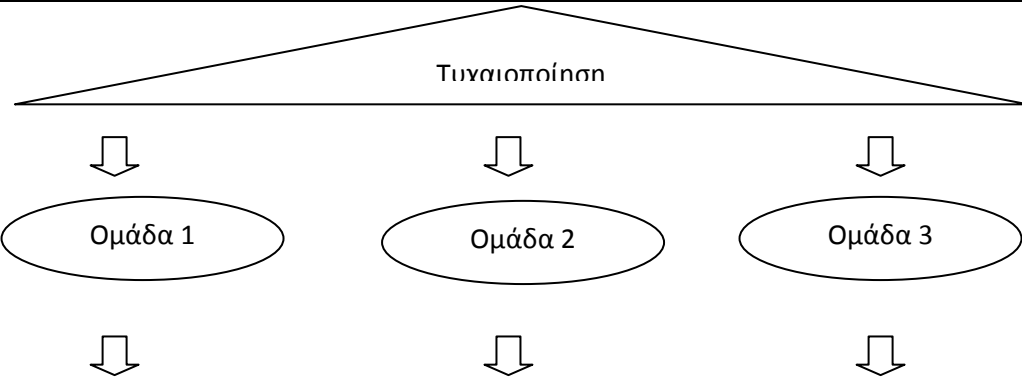
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ**

- Τίτλος:** Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του dabigatran έναντι της βαρφαρίνης, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.
- Περίληψη:** Η μελέτη θα είναι RE-LY και θα ακολουθήσει το σχεδιασμό PROBE, δηλαδή θα είναι πολυκεντρική, προοπτική, ανοικτή (open-label), τυχαιοποιημένη, με τυφλή αξιολόγηση όλων των αποτελεσμάτων. Θα δημιουργηθούν τρεις τυχαιοποιημένες ομάδες αγωγής και θα συλλεχθεί το ιστορικό των ασθενών και αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων. Για την βασική ανάλυση των αποτελεσμάτων θα χρησιμοποιηθεί το “Cox proportional hazards model”. Η περίοδος εγγραφής θα είναι 24 μήνες με 12 μήνες παρακολούθησης.
- Στόχοι:** Εξέταση του Dabigatran ως εναλλακτική θεραπεία στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, έναντι της βαρφαρίνης.
- Κύριος:** Μία τουλάχιστον από τις διαθέσιμες δόσεις του Dabigatran Etexilate είναι μη κατώτερη της βαρφαρίνης, στην πρόληψη του ποσοστού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής.
- Δευτερεύοντες:** Μείωση ρυθμού κύριας αιμορραγίας (MBE), ρυθμού θανάτων κυρίως από αιμορραγία, ισχαιμικών επεισοδίων (TIA), εμφράγματα του μυοκαρδίου (MI) και καλύτερευση ηπατικής λειτουργίας (LFT).
- Πληθυσμός μελέτης:** Ο αναμενόμενος πληθυσμός θα είναι ασθενείς της κολπικής μαρμαρυγής, ηλικίας άνω των 65 ετών που θα προέρχονται από την Ελλάδα και θα έχουν έναν τουλάχιστον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Φάση μελέτης:** Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ως προς το Dabigatran και ανοικτή ως προς τη Βαρφαρίνη.
- Αριθμός κέντρων:** 200 νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα και κλινικές στην Ελλάδα.
- Περιγραφή παρέμβασης:** Χορήγηση, από στόματος, του αντιπηκτικού φαρμάκου Dabigatran Etexilate (150 mg και 110mg) ,δύο φορές ημερησίως, για τη πρόληψη εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων και συστηματικής εμβολής και μια δόση της βαρφαρίνης των 1,3 ή 5mg.
- Σχεδιασμός:** Οι συμμετέχοντες θα λαμβάνουν τη θεραπεία για 12 μήνες και θα παρακολουθούνται σε τετράμηνη βάση για 12 μήνες από τη διακοπή της (follow-up).
- Διάρκεια:** Διάρκεια μελέτης 24 μήνες.
-

**Διάγραμμα της μελέτης**

Διαλογή -  
εγγραφή

Οι συμμετέχοντες υποβάλλονται σε εξετάσεις για τον δείκτη INR και εξετάζονται αν πληρούν τα κριτήρια εισόδου της μελέτης. Επίσης καταγράφεται το πλήρη ιατρικό ιστορικό τους.



Επίσκεψη 2η

Επανεξέταση συμμετεχόντων για τυχόν αλλαγές στο πώς αισθάνονται από την τελευταία ημέρα εγγραφής, έλεγχος ζωτικών σημείων (αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού) και εγκυμοσύνης. Ερωτήσεις σχετικά με τυχόν πρώιμα σημάδια εγκεφαλικού επεισοδίου (σοβαρό ή ελαφρύ) και ανώμαλης αιμορραγίας. Προμήθεια συμμετεχόντων με το φάρμακο που λαμβάνουν.

Επίσκεψη 3η

Τηλεφωνική 10-λεπτη επικοινωνία για να ερωτηθούν οι συμμετέχοντες σχετικά με τυχόν σημάδια από σοβαρό ή ελαφρύ εγκεφαλικού επεισοδίου, και ανώμαλη αιμορραγία, ή αρνητικές επιπτώσεις από την φαρμακευτική αγωγή

Επίσκεψη 4η - 7η

Επανεξέταση συμμετεχόντων για τυχόν αλλαγές στο πώς αισθάνονται από την τελευταία επίσκεψη, έλεγχος ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό) και εγκυμοσύνης. Ερωτήσεις σχετικά με τυχόν σημάδια από σοβαρό ή ελαφρύ εγκεφαλικού επεισοδίου, και ανώμαλη αιμορραγία. Προμήθεια συμμετεχόντων με το φάρμακο που λαμβάνουν.

Τελική επίσκεψη

Δείγμα ούρων για εξέταση πιθανής εγκυμοσύνης, επανεξέταση συμμετεχόντων για τυχόν αλλαγές στο πώς αισθάνονται από την τελευταία επίσκεψη, συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τυχόν αρχικά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου (σοβαρό ή ελαφρύ) ή ανώμαλης αιμορραγίας. Ηλεκτροκαρδιογράφημα και εξετάσεις ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό). Επιστροφή άδειων φιαλιδίων ή περισευούμενων από τους συμμετέχοντες.

## **1 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ**

**Κύριος Ερευνητής:**

**Ιατρικός Επόπτης:**

**Ερευνητής Κλινικού  
Κέντρου:**

**Ιδρύματα:**

**Άλλες πληροφορίες  
συμμετεχόντων:**

## 2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

### 2.1 Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (AF) είναι μία ασθένεια που επηρεάζει περίπου το 1-2% του παγκόσμιου πληθυσμού, με συχνότερη εμφάνιση διάδοση σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών. Συγκεκριμένα, έχει ποσοστό εμφάνισης <0,5% σε ηλικίες 40-50 ετών και 5-15% σε ηλικίες άνω των 80 (1). Υπολογίζεται ότι 2.3 εκατομμύρια άνθρωποι στη Βόρεια Αμερική και 4.5 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη έχουν κολπική μαρμαρυγή (2).

Μερικά από τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι αίσθημα παλμών, τάση λιποθυμίας (λόγω υπότασης) ή θωρακικό πόνο. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος έγκειται στην δημιουργία θρόμβων που συνεπάγεται την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, ο κίνδυνος του οποίου είναι αυξημένος περίπου 5-φορές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Έως 15% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλονται στην ασθένεια αυτή, με σοβαρότητα μεγαλύτερη από τα εγκεφαλικά επεισόδια σε μη πάσχοντες. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, οι εισαγωγές στο νοσοκομείο για κολπική μαρμαρυγή έχουν αυξηθεί κατά 66% λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και μια αυξανόμενη επικράτηση των χρόνιων καρδιακών παθήσεων (2).

Για πάνω από 50 χρόνια, η βαρφαρίνη (warfarin) αποτελεί την επικρατέστερη από στόματος θεραπεία στην καταπολέμηση της AF, αποσκοπώντας στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων. Επίσης μία εναλλακτική θεραπεία είναι αυτή με λήψη ασπιρίνης (ASA) που ενδείκνυται για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, υπό τον περιορισμό της ύπαρξης χαμηλού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η κυριαρχία της βαρφαρίνης διαφαίνεται από την μείωση του σχετικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου έως και 62% (95% CI: 0.48,0.72), σε σχέση με εικονικά φάρμακα (3).

Μολονότι η λήψη βαρφαρίνης είναι ενδεδειγμένη, ελλοχεύει αρκετούς κινδύνους. Συγκεκριμένα, αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα ή τρόφιμα και συστήνεται η αντικατάσταση της με άλλες πόσιμες αντιπηκτικές θεραπείες (4) και απαιτεί τακτική επίβλεψη από τους θεράποντες για τυχόν παρενέργειες στους ασθενείς, όπως αιμορραγία λόγω ανεπαρκούς αντιπηκτικής δράσης (1, 5). Λόγω των ιδιαίτερων αλληλεπιδράσεων της, την καθιστούν δυσχερή στη χρήση και στην επίτευξη των μέγιστων δυνατών ωφελειών από την λήψη της. Για τους ανωτέρω λόγους η επιστημονική κοινότητα επικεντρώνεται σε ένα νέο από στόματος φάρμακο, το Dabigatran Etxilate (DE).

Το DE ανήκει στα νεοσύστατα από του στόματος αντιπηκτικά και είναι ένας ισχυρός, ανταγωνιστικός, αναστολέας της θρομβίνης. Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας του Dabigatran χορηγήθηκε το 2008 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και το 2010 εγκρίθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβική κολπική μαρμαρυγή. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν, μέσω της μεθόδου Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RE-LY), ότι προλαμβάνει την εμφάνιση των αιμοφόρων αγγείων σε ασθενείς

με AF (5). Συγκεκριμένα, σε δόσεις των 150 mg εμφανίζει χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης εγκεφαλικού και συστηματικού εμβολισμού, ενώ σε δόσεις των 110 mg σχετίζεται με μικρότερη εμφάνιση αιμορραγιών αιμοφόρων αγγείων.

## 2.2 Επιχειρηματολογία

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή απαιτούν μια συνεχόμενη αντιπηκτική θεραπεία. Η έως σήμερα αποδεκτή θεραπεία με VKAs, όπως η βαρφαρίνη, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, τακτικές παρακολουθήσεις και πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή τροφές. Έτσι, ένα ποσοστό ασθενών επιλέγει ή αναγκάζεται να σταματήσει την αγωγή με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι πιθανότητες εγκεφαλικών επεισοδίων. Εξαιτίας της ιδιαιτερότητας των VKAs, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για νέα αντιπηκτικά από το στόμα τα οποία θα έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις, όπως το DE.

Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό για την πρωτογενή πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής, μετά από μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση. Συγκεκριμένα, πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι η δόση των 150 mg του DE είναι αποτελεσματικότερη από την βαρφαρίνη (με INR από 2.0 έως 3.0) για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικού εμβολισμού σε ασθενείς με AF και έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη λιγότερων αιμορραγιών τόσο ενδοκρανιακών όσο και θανατηφόρων (5). Επιπλέον, προκλινικές μελέτες και δοκιμές, υποστηρίζουν το DE για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων (1, 5).

Η μελέτη RE-LY που θα διεξαχθεί θα είναι μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3, πολυκεντρική, όπου θα συγκρίνονται δύο δόσεις του DE με μια της βαρφαρίνης. Αναφέρεται σε ασθενείς κολπικής μαρμαρυγής με τουλάχιστον έναν παράγοντα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό που θα ήταν αξιόλογο να ερευνηθεί, όπου είναι και ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης, είναι κατά πόσο το DE με τις απαραίτητες δοσολογίες μπορεί να είναι ασφαλέστερο και αποτελεσματικότερο έναντι των θεραπειών με VKAs, και συγκεκριμένα της βαρφαρίνης, σε θέματα αιμορραγιών και ισχαιμικών επεισοδίων.

## 2.3 Πιθανοί κίνδυνοι και οφέλη

### 2.3.1 Πιθανοί κίνδυνοι

Μερικοί από τους κυριότερους κινδύνους που μελετήθηκαν για την κατανάλωση του DE έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με AF, είναι τα αυξημένα επεισόδια αιμορραγίας καθώς και ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Με βάση αποτελέσματα RE-LY ανάλυσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν DE εμφανίζουν υψηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν MI ή ACS (κατά 0,14% και 0,17%, σε απόλυτες τιμές) σε σχέση με αυτούς που κάνουν χρήση βαρφαρίνης (6). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη των [Larsen, et al.](#) (7). Για το λόγο αυτό η βιβλιογραφία συνιστά να μελετηθεί η επίδραση DE και ρίσκου εμφράγματος σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο MI ή ACS. (6).

Ο επόμενος κίνδυνος του DE είναι ο αυξημένος αριθμός αιμορραγιών τόσο απλών όσο και πιο σοβαρών. Συγκεκριμένα, μήνες αφότου η FDA ενέκρινε τη χρήση του DE, εμφανίστηκαν ασθενείς που παραπονέθηκαν για εμφάνιση αιμορραγιών. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνεται και από επιστημονικές έρευνες (8, 9), με τα περιστατικά να εντοπίζονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, και συγκεκριμένα οι άνω των 75, υποφέρουν από μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών. Μια πρόσφατη μελέτη, απέδειξε ότι το DE υστερεί της βαρφαρίνης ως προς την εμφάνιση σοβαρών και γαστρεντερικών αιμορραγιών αλλά υπερτερεί έναντι των επεισοδίων ενδοκρανιακής αιμορραγίας (10).

### 2.3.2 Πιθανά οφέλη

Παρότι τους κινδύνους, η αντικατάσταση της βαρφαρίνης με το DE ενέχει πολλαπλά οφέλη. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι το DE προλαμβάνει την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων, όπου είναι ο βασικότερος κίνδυνος για τους ασθενείς με AF (5). Οι ασθενείς που κάνουν χρήση του DE δεν αντιμετωπίζουν κίνδυνο από αλληλεπιδράσεις του με τροφές και άλλα φάρμακα, όπως στην περίπτωση της βαρφαρίνης. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς ενδεχομένως να χρήζουν λιγότερο εντατικής παρακολούθησης για αυξομείωση της δοσολογίας τους, σε σχέση με την περίπτωση της βαρφαρίνης, κάνοντας το φάρμακο ιδανικότερο για χρήση. Τέλος, έχουν γίνει μερικές μελέτες που αφορούν το οικονομικό όφελος των δύο θεραπειών και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με DE είναι οικονομικότερη για ασθενείς με AF, αλλά εξαρτάται σημαντικά από παράγοντες όπως οι επιπλοκές που εμφανίζουν οι ασθενείς της (π.χ. ρίσκο εμφάνισης αιμορραγίας, εμφράγματος κτλ.) και η ηλικία τους (11, 12). Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία αναδεικνύουν ότι το ελληνικό σύστημα υγείας έχει οικονομικό συμφέρον όταν στους ασθενείς με μέτριο/υψηλό ρίσκο AF συνταγογραφείται το DE (1).

## 3 ΣΤΟΧΟΙ

### 3.1 Στόχοι της μελέτης

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση της εναλλακτικής θεραπείας της AF με το DE, σε σχέση με την έως τώρα κυρίαρχη θεραπεία, τη βαρφαρίνη. Αποσκοπεί στην ανάδειξη τουλάχιστον μίας εκ των δύο δόσεων του DE, 150mg και 110mg, ως βέλτιστη για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε έλληνες ασθενείς με AF. Το γεγονός ότι εστιάζει στον ελληνικό πληθυσμό δεν είναι τυχαίο, διότι υπολογίζεται ότι περίπου 100.000 Έλληνες έχουν εμφανίσει σε κάποια στιγμή της ζωής τους επεισόδια AF. Συγκεκριμένα, σε ηλικίες κάτω των 50ετών η συχνότητα είναι <0,5% αλλά μπορεί να αγγίξει και το 13% σε ασθενείς άνω των 65ετών<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Πηγή: <http://cardio.med.uth.gr/index.php/gr/component/content/article/2-uncategorised/71-atrial-fibrillation>

Πέραν του προαναφερθέντος πρωταρχικού στόχου της μελέτης, θα εξεταστούν οι εξής δευτερεύοντες στόχοι:

1. Έως τώρα η βιβλιογραφία συνηγορεί υπέρ της χρήσης των 150mg DE σε ασθενείς με AF, ενώ υπάρχει ισχυρή αναφορά για τη χρήση και επίδραση της δόσης των 110mg και 150mg στον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που ακολουθήθηκε.
2. Η έγκριση της χορήγησης της δόσης των 150mg στην Ελλάδα δόθηκε το 2015, γεγονός που κρίνει απαραίτητη την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της επίδρασης του φαρμάκου στον ελληνικό πληθυσμό.
3. Πρόσφατα στοιχεία αναφέρονται σε οικονομικά οφέλη, για το ελληνικό σύστημα υγείας, από την χρήση του DE (1). Η επικαιροποίηση και επιβεβαίωση των στοιχείων της μπορεί να λειτουργήσει ως κίνητρο/πρόταση προς τον αντίστοιχο κρατικό φορέα για υιοθέτηση του υπό εξέταση φαρμάκου για ασθενείς με AF. Με τον τρόπο αυτό αποσκοπεί σε πιθανή εξοικονόμηση δαπανών, που θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν ως κονδύλια για άλλες ασθένειες.

### **3.2 Καταληκτικά σημεία της μελέτης**

Ο κύριος δείκτης που θα εστιάσει η μελέτη είναι ο INR, διότι αντιπροσωπεύει την ταχύτητα με την οποία πήζει το αίμα. Θα είναι ένα βασικό κριτήριο της δόσης που θα λάβει ο κάθε συμμετέχοντας στην αρχή της μελέτης και σε όλη την διάρκειά της θα διατηρείται ιστορικό για κάθε συμμετέχοντα. Για να αξιολογηθεί η μελλοντική σημασία της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί μια ανάλυση αποτελεσματικότητας, “efficacy-analysis”, η οποία θα χρησιμοποιεί τα INR-ποσοστά του ρυθμού επίπτωσης συγκεκριμένων γεγονότων, είτε θρομβοεμβολισμού ή αιμορραγιών, την χρονική στιγμή που συμβαίνουν σε όλη την διάρκεια της μελέτης ή μέχρι να διακοπεί (5). Εάν στεφθεί με επιτυχία η ανάλυση αυτή και είναι στατιστικά σημαντική, θα συνηγορεί υπέρ της χορήγησης DE έναντι της βαρφαρίνης.

#### **3.2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο**

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μεταβολή του ποσοστού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής για όσους θα λάβουν το DE. Είναι πολύ σημαντικό να παρατηρήσουμε μία μείωση στα ανωτέρω ποσοστά, διότι με την ανταγωνιστική θεραπεία της βαρφαρίνης εμφανίζεται σημαντική μείωση τους (5). Η υπόθεση, ότι το DE υπερτερεί της βαρφαρίνης θα μελετηθεί με τη χρήση του “Cox proportional hazards model”.



### 3.2.2 Δευτερεύοντα

Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που θα ληφθούν υπόψη, για τους συμμετέχοντες που έλαβαν DE έναντι βαρφαρίνης, είναι η αύξηση/μείωση των ακόλουθων:

1. Ρυθμός κύριας αιμορραγίας (MBE).
2. Ρυθμός θανάτων κυρίως από αιμορραγία .
3. Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (LFT).
4. Ύπαρξη ισχαιμικών επεισοδίων (TIA).
5. Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI).
6. Νοσηλεία για κάποιο λόγο.

## 4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως αναφέρθηκε, η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της μεταβολής του ποσοστού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής για τους συμμετέχοντες που θα κάνουν χρήση του DE έναντι της βαρφαρίνης. Για επιτευχθεί αυτό, η μελέτη μη κατωτερότητας (non-inferiority) θα είναι RE-LY και θα ακολουθήσει το σχεδιασμό PROBE, δηλαδή θα είναι φάσης 3, πολυκεντρική, προοπτική, ανοικτή (open-label), τυχαιοποιημένη, με τυφλή αξιολόγηση όλων των αποτελεσμάτων. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά για αύξηση των μελετών τύπου RE-LY (13, 14), ώστε να εξετασθεί η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του DE έναντι της βαρφαρίνης.

Ένα από τα μεγαλύτερα διλήμματα που αντιμετωπίζουν καρδιαγγειακές κλινικές έρευνες είναι η ανάγκη να επικεντρωθούν οι κλινικές μελέτες στα οφέλη των κύριων κλινικών αποτελεσμάτων (εμφάνιση μια νόσου, ενός συμπτώματος) παρά στα δευτερεύοντα, ενώ την ίδια στιγμή τα στοιχειώδη πλεονεκτήματα νεότερων θεραπειών είναι ισχνά (15). «Non-inferiority» είναι ένας σχετικά νέος όρος που δεν έχει υιοθετηθεί διεθνώς, και στο παρελθόν οι μελέτες μη κατωτερότητας και οι μελέτες ισοδυναμίας, αναφέρονται ως «μελέτες ισοδυναμίας». Είναι ουσιαστικά αδύνατο να αποδειχθεί ότι δύο θεραπείες έχουν ακριβώς ισοδύναμο αποτέλεσμα. Μια μελέτη ισοδυναμίας, έχει ως στόχο να δείξει ότι τα αποτελέσματα δεν διαφέρουν κατά περισσότερο από ένα συγκεκριμένο ποσό. Από την άλλη πλευρά, μια μελέτη μη-κατωτερότητας στοχεύει να δείξει ότι μια πειραματική θεραπεία δεν είναι χειρότερη από μια ήδη ενεργή θεραπεία, πάνω από το περιθώριο ισοδυναμίας. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται για αποδείξουν ότι η νέα θεραπεία μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των επί του παρόντος διαθέσιμων πρότυπων θεραπειών, όσον αφορά τη βελτίωση της ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, ή κόστους(15).

Η επιλογή σχεδιασμού τύπου open-label έναντι μίας διπλά-τυφλοποιημένης μελέτης βασίζεται στους εξής παράγοντες. Σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία που συγκρίνουν ένα εικονικό φάρμακο έναντι της βαρφαρίνης ήταν παραπλήσιου τύπου (14, 16-18). Η μέθοδος αυτή παράγει συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτές τύπου SPINAF (19), η μόνη ολοκληρωμένη διπλά-τυλοποιημένη μελέτη για AF και εγκεφαλικό

επεισόδιο, και τύπου διπλής τυφλοποίησης CAFA (20), η οποία τερματίστηκε πρόωρα. Ένας σχεδιασμός open-label είναι αντιπροσωπευτικότερος για τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν βαρφαρίνη και DE. Τέλος, δίνει την ευχέρεια να διαχειρίζονται τυχόν παρενέργειες με βάση τη δραστική ουσία και όχι υπό την υπόθεση ότι όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν βαρφαρίνη (14).

Στην εξέταση της πιθανής αποτελεσματικότητας του DE έναντι της βαρφαρίνης, θα χρησιμοποιηθούν δύο δόσεις (150mg και 110mg, με βάση την επιχειρηματολογία που αναπτύχθηκε στην ενότητα 2.2). Η επιλογή των δόσεων εστιάζει στην εύρεση της αποτελεσματικότερης εκ των δύο στην αντιμετώπιση εγκεφαλικών επεισοδίων ή συστηματικής εμβολής. Δηλαδή να ευρεθεί η δόση εκείνη που βελτιστοποιεί τα οφέλη για τον ασθενή. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε οι δόσεις του DE ότι θα είναι διπλά τυφλοποιημένα, που σημαίνει ότι ούτε οι συμμετέχοντες ούτε το προσωπικό της μελέτης θα ξέρουν ποια από τις δύο δόσεις του DE θα χορηγηθεί.

Ο πληθυσμός μελέτης θα είναι πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου που να πληροί τα κριτήρια εισόδου που αναφέρονται στην ενότητα 5.1. Δεδομένου ότι μερίδα των συμμετεχόντων λαμβάνουν ήδη θεραπεία με VKA, ο σχεδιασμός του δείγματος θα γίνει κατά τρόπο που να επιτυγχάνει την ισορροπία μεταξύ αυτών που κάνουν χρήση VKAs για περισσότερο και λιγότερο από 2 μήνες (14). Το δείγμα θα εξαχθεί από 200 νοσοκομεία και ιατρικά κέντρα ή/και κλινικές που εδρεύουν στη Ελλάδα. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών θα είναι περίπου 71 χρονών, όπως σε αντίστοιχες μελέτες (5).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά που θα μετρηθούν είναι η ηλικία, βάρος, πίεση αίματος, φύλο, ιστορικό εγκεφαλικού ή ισχαιμικού επεισοδίου, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, υπέρταση, ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής, σακχαρώδης διαβήτης και η τιμή των δεικτών CHADS2 και INR (5, 7). Ο προβλεπόμενος αριθμός ασθενών που πρόκειται να ενταχθεί στην μελέτη υπολογίζεται να είναι γύρω στους 15.000, οι οποίοι θα τυχαιοποιηθούν αναλόγως με την ομάδα αγωγής που θα ενταχθούν. Ο πληθυσμός θα τυχαιοποιηθεί σε τρεις ομάδες φαρμακευτικής αγωγής:

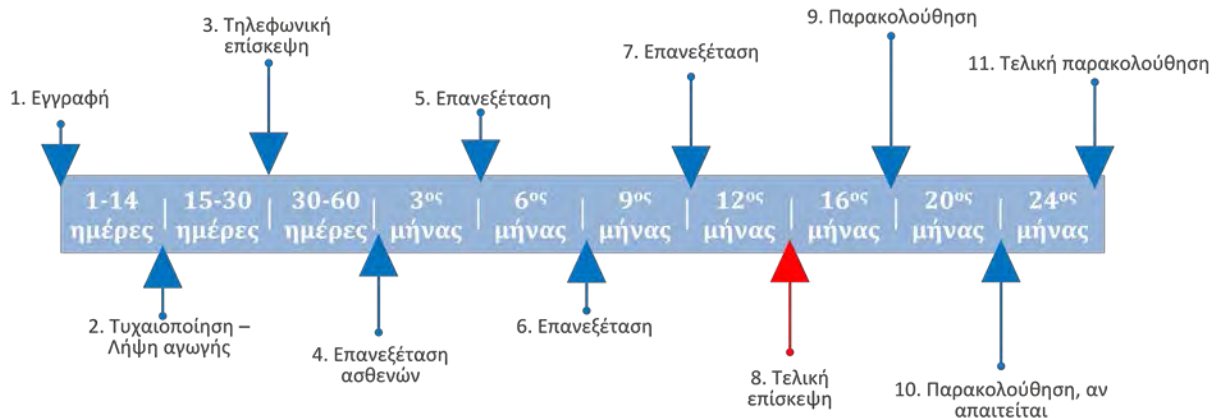
1. Το DE 110 mg (μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα).
2. Το DE 150 mg (μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα).
3. Βαρφαρίνη (δισκία), δόση με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής INR αίματος (ένα δισκίο μια φορά την ημέρα).

Οι ασθενείς που θα παίρνουν VKAs την χρονική περίοδο της τυχαιοποίησης θα τα σταματήσουν την μέρα εκείνη και θα χορηγούνται σε αυτούς φάρμακο όταν ο δείκτης INR πέσει <2.0, αν θα πάρουν DE, ή < 3.0 αν θα πάρουν βαρφαρίνη. Οι ασθενείς που δεν είχαν πάρει αγωγή VKAs την χρονική περίοδο της τυχαιοποίησης, θα ξεκινήσουν την αγωγή εκείνη την μέρα (14).

Η περίοδος εγγραφής θα είναι 24 μήνες με έναν πλάνο παρακολούθησης για 12 μήνες (βλέπε ενότητα 7), παραπλήσιο με αντίστοιχες μελέτες (5). Συγκεκριμένα, επισκέψεις παρακολούθησης θα γίνονται 14 μέρες μετά την τυχαιοποίηση, 1 και 3 μήνες από την ημερομηνία εγγραφής, κάθε 3 μήνες έκτοτε έως το

πέρασ του πρώτου χρόνου και κάθε 4 μήνες μέχρι το τέλος της μελέτης. Θα υπάρχουν εξετάσεις για τα επίπεδα της ηπατικής λειτουργίας κάθε μήνα τον πρώτο χρόνο των επισκέψεων παρακολούθησης.

Γράφημα 1 Απεικονίζει το χρονοδιάγραμμα των επισκέψεων



Με το πέρας των επισκέψεων και επιπλέον παρακολουθήσεων, όπου αυτό είναι απαραίτητο, θα γίνει επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η κύρια μεταβλητή της μελέτης είναι η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής και θα γίνει ανάλυση της μηδενικής και της εναλλακτικής υπόθεσης με το “Cox proportional hazards model”. Εφόσον υπάρξουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, θα επανεξεταστούν μέσω ενός superiority ή non-inferiority τεστ για την επαλήθευση τους. Επιπλέον, θα γίνει επαλήθευση των αποτελεσμάτων μέσω μίας μελέτης αποτελεσματικότητας, “efficacy-analysis”, που θα επικεντρώνεται στα ποσοστά του δείκτη INR σχετικά με τον ρυθμό επίπτωσης συγκεκριμένων συμβάντων, με σκοπό την αξιολόγηση της ευρέως αποτελεσματικότητας του DE (βλέπε ενότητα 11).

## 5 ΕΓΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα ενότητα παρουσιάζει τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων στη μελέτη, διαδικασίες ανάθεσης της θεραπείας, καθώς και τα κριτήρια αποκλεισμού. Ο στόχος είναι να συγκεντρωθεί ένα αρχικό δείγμα τουλάχιστον 20,000 ατόμων ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών, από τον Ελλαδικό χώρο, ώστε να επιτευχθεί η συλλογή τουλάχιστον 600 περιπτώσεων προς μελέτη ή 3% του συνόλου του δείγματος (14). Στη συνέχεια η ερευνητική ομάδα θα προβεί στην εξέταση των κριτηρίων επιλογής/αποκλεισμού και θα επιλεγούν οι συμμετέχοντες, στους οποίους θα χορηγηθούν τα φάρμακα DE και βαρφαρίνη.

## 5.1 Κριτήρια εισόδου στη μελέτη

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούν οι ενδιαφερόμενοι για την διεξαγωγή της μελέτης, είναι τα παρακάτω:

1. Να τεκμηριώνεται ότι πάσχουν από AF ως εξής:
  - i. Υπόκεινται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την ημέρα του ελέγχου ή της τυχαιοποίησης, από το οποίο προκύπτει ότι νοσούν από AF.
  - ii. Να έχουν παρουσιάσει ένα συμπτωματικό επεισόδιο παροξυσμικής ή εμμένουσα AF, το οποίο τεκμηριώνεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών μέσα σε 6 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση.
  - iii. Ύπαρξη τεκμηρίωσης ενός συμπτωματικού ή ασυμπτωματικού επεισοδίου παροξυσμικής ή εμμένουσας AF σε δύο διαφορετικές περιπτώσεις, με τουλάχιστον μία ημέρα διαφορά, μια εκ των οποίων είναι μέσα σε έξι μήνες πριν από την τυχαιοποίηση. Σε αυτή την περίπτωση η AF μπορεί να τεκμηριώνεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, λωρίδα ρυθμού, βηματοδότη / ICD ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ή Holter ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η διάρκεια της θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα. Ηλεκτρογραφήματα από βηματοδότες και απινιδωτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τεκμηριωθεί μόνο 1 επεισόδιο, παροξυσμικής ή εμμένουσας AF.
2. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, οι συμμετέχοντες θα πρέπει να πληρούν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:
  - i. Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής.
  - ii. EF μικρότερο από 40%, το οποίο να τεκμηριώνεται μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος, ραδιονουκλιδίων ή αγγειογραφίας κατά τους τελευταίους 6 μήνες.
  - iii. Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια της τάξης 2 ή υψηλότερη στους τελευταίους 6 μήνες, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC).
  - iv. Ηλικία τουλάχιστον 65 ετών και ένα από τα ακόλουθα, από τα οποία εξαιρούνται οι συμμετέχοντες με ηλικία 75 ετών και άνω:
    - Θεραπεία για σακχαρώδη διαβήτη.
    - Τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο (οποιαδήποτε από: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θετικό τεστ κοπώσεως, θετικά αποτελέσματα στο MPI, χειρουργική επέμβαση CABG ή PCI, αγγειογραφία που δείχνει τουλάχιστον 75% στένωση σε μια σημαντική στεφανιαία αρτηρία).
    - Υπέρταση που χρήζει ιατρική αγωγή.
3. Ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών κατά την έναρξη της μελέτης.
4. Γραπτή συγκατάθεση.

## 5.2 Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

Οι συμμετέχοντες που πληρούν, κατά το αρχικό στάδιο, τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού θα εξαιρούνται από την μελέτη για λόγους που έγκειται της ασφάλειάς τους, καθώς για την αποτελεσματικότητας της μελέτης:

1. Ιστορικό διαταραχής της καρδιακής βαλβίδας (προσθετικής βαλβίδας ή αιμοδυναμική σχετική ασθένεια βαλβίδων)
2. Σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 6 μηνών, ή οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 14 ημερών
3. Καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όπως:
  - i. Χειρουργική επέμβαση εντός του προηγούμενου μήνα.
  - ii. Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση μέσα στους επόμενους τρεις μήνες.
  - iii. Ιστορικό ενδοκρανιακής, ενδοφθάλμιας, της σπονδυλικής στήλης, οπισθοπεριτοναϊκή ή ατραυματικής ενδοαρθρικής αιμορραγίας.
  - iv. Γαστρεντερική αιμορραγία μέσα στο προηγούμενο έτος.
  - v. Συμπτωματικό, ή ενδοσκοπικά τεκμηριωμένο, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος τις προηγούμενες 30 ημέρες.
  - vi. Διαταραχή αιμορραγική ή προδιάθεση για αιμορραγία.
  - vii. Ανάγκη για αντιπηκτική θεραπεία των διαταραχών εκτός από AF.
  - viii. Ινωδολυτικούς παράγοντες εντός 48 ωρών από την έναρξη της μελέτης.
  - ix. Μη ελεγχόμενη υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση >180 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 100 mmHg).
  - x. Πρόσφατά ευρήματα κακοήθειας ή ακτινοθεραπεία (εντός 6 μηνών) και δεν αναμένεται να επιβιώσουν 3 χρόνια.
4. Αντενδείξεις για θεραπεία με βαρφαρίνη.
5. Αναστρέψιμες αιτίες της AF (π.χ. καρδιακή χειρουργική επέμβαση, πνευμονική εμβολή, μη θεραπεύσιμος υπερθυρεοειδισμός).
6. Προσχεδιασμένη πνευμονική εκτομή φλέβας ή χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία της AF.
7. Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30 ml/min ή λιγότερο).
8. Ενεργή λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.
9. Ενεργή ηπατική νόσο, που περιλαμβάνει αλλά δεν περιορίζεται σε:
  - i. Επίμονη ALT, AST, Alk Phos μεγαλύτερο από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους.
  - ii. Ενεργή ηπατίτιδα C (θετικός HCV RNA).
  - iii. Ενεργό ηπατίτιδα B (HBsAg +, αντί HBc IgM +).
  - iv. Ενεργό ηπατίτιδα A.

10. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή σε αναπαραγωγική ηλικία που αρνούνται να χρησιμοποιήσουν μια ιατρικώς αποδεκτή μορφή αντισύλληψης σε όλη τη μελέτη.
11. Αναιμία (επίπεδο αιμοσφαιρίνης κάτω από 100 g/L) ή θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^9/L$ ).
12. Οι ασθενείς υψηλή τρανσαμινάση από έκθεση τους σε ξιμελαγατράνη.
13. Οι ασθενείς που έχουν λάβει ένα ερευνητικό φάρμακο κατά τις τελευταίες 30 ημέρες.
14. Οι ασθενείς που θεωρούνται αναξιόπιστοι από τον ερευνητή, ή έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής από την αναμενόμενη διάρκεια της μελέτης, λόγω κάποιας ασθένειας, ή αν βρίσκονται σε οποιαδήποτε κατάσταση η οποία, κατά τη γνώμη του ερευνητή, δεν θα επιτρέπει την ασφαλή συμμετοχή στη μελέτη (π.χ. εθισμός σε ναρκωτικά, κατάχρηση αλκοόλ).
15. Οποιαδήποτε γνωστή υπερευαισθησία προς γαλακτόζη, εάν η βαρφαρίνη που θα χρησιμοποιηθεί περιέχει γαλακτόζη.

### 5.3 Στρατηγική για ένταξη και διατήρηση συμμετεχόντων

Ο πληθυσμός που θα επιλεγεί για την μελέτη, θα βασιστεί στα καταγεγραμμένα στοιχεία της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (HSC) για ασθενείς με AF, καθώς και στις αντίστοιχες κλινικές και νοσοκομεία που θα συμμετάσχουν. Οι φορείς θα αποστείλουν μια επιστολή πρόσκλησης σε όλους τους ασθενείς που χρησιμοποιούν βαρφαρίνη για την αντιμετώπιση της AF, με εξαίρεση εκείνους που την χρησιμοποιούν για άλλη ασθένεια ως συμπληρωματική θεραπεία ή κρίνονται ανίκανοι να συναινέσουν στην επιστολή. Η συγκεκριμένη επιστολή θα περιγράφει το έργο της μελέτης, θα επιτρέπει στους ασθενείς να γνωρίσουν τον γιατρό που θα συμμετάσχει και θα παρέχει ένα τηλέφωνο επικοινωνίας του συντονιστή της μελέτης έτσι ώστε οι ενδιαφερόμενοι να ενημερωθούν λεπτομερέστερα. Στους ενδιαφερόμενους, θα κοινοποιούνται τα κριτήρια επιλογής και θα παρέχεται έγγραφο γραπτής συγκατάθεσης (διαδικτυακά ή με προσωπικό e-mail) για την ένταξη και τυχαιοποίηση τους στην μελέτη.

Αυτοί που θα γίνουν δεκτοί σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου (υποενότητα 5.1), θα εξεταστούν από γιατρούς για να καταγραφούν οι τιμές του ρυθμού INR την συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Επιπλέον, θα συλλέξουν προηγούμενες τιμές του INR, εάν είναι διαθέσιμες, και θα ενημερωθούν για τις ημερομηνίες εξετάσεων καθώς και τις δοσολογίες βαρφαρίνης που λάμβαναν οι συμμετέχοντες τους τελευταίους 6 μήνες.

Αφότου ολοκληρωθεί η μελέτη, οι ασθενείς θα υπόκεινται σε επισκέψεις παρακολούθησης (follow-up), για τουλάχιστον ένα έτος, για την καταγραφή τυχόν παρενεργειών. Το προσωπικό της μελέτης θα είναι υπεύθυνο για την έγκαιρη ενημέρωσή των συμμετεχόντων, γραπτώς ή τηλεφωνικώς, για τις απαραίτητες εξετάσεις που θα πρέπει να υποβληθούν.

Ο χορηγός ή οι εκπρόσωποί του, θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη των δεδομένων και αποτελεσμάτων της μελέτης. Θα κρατηθεί η ανωνυμία των ασθενών και θα διασφαλιστεί η ασφαλής φύλαξη του

ιστορικού των ασθενών, στα οποία θα έχει πρόσβαση μόνο το προσωπικό που θα απασχοληθεί στην παρούσα μελέτη.

#### 5.4 Διαδικασίες ανάθεσης της θεραπείας

Ο πληθυσμός θα προέρχεται από 200 δημόσια νοσοκομεία, κλινικές και ιατρικά κέντρα στην Ελλάδα. Ο πληθυσμός της μελέτης θα απαρτίζεται από τρεις τυχαιοποιημένες ομάδες (ratio 1:1:1), μέσω ενός αυτοματοποιημένου κεντρικού τηλεφωνικού συστήματος (IVRS ή ισοδύναμο αυτού). Μετά την τυχαιοποίηση, θα οριστούν προγραμματισμένες επισκέψεις (μέσω τηλεφώνου ή e-mail) για κάθε συμμετέχοντα μέσα στις πρώτες 14 ημέρες, σε 1 μήνα, 3 μήνες και κατόπιν σε διαστήματα 3 μηνών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και 4-μηνιαία διαστήματα στη συνέχεια (ενότητα 7).

#### 5.5 Κριτήρια αποχώρησης συμμετεχόντων

Οι συμμετέχοντες είναι ελεύθεροι να αποσυρθούν από την μελέτη οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν. Αντίστοιχα, ο ερευνητής θα είναι σε θέση να ζητήσει από τον συμμετέχοντα να εγκαταλείψει τη μελέτη εάν:

1. Εντοπιστούν κλινικά ανεπιθύμητα συμβάν (ΑΕ(s)), εργαστηριακή ανωμαλία, ή άλλη ιατρική πάθηση ή κατάσταση που να θέτει σε κίνδυνο τον συμμετέχοντα από την παραμονή του στη μελέτη.
2. Οι συμμετέχοντες πληρούν ένα από τα προαναφερθέντα κριτήριο αποκλεισμού (είτε αναπτύχθηκαν πρόσφατα είτε δεν έχουν προηγουμένως αναγνωρισθεί) που αποκλείει την περαιτέρω συμμετοχή στη μελέτη (βλέπε 5.2).

Για να αποφευχθεί τυχόν διακοπή της μελέτης ή μη συμμετοχή των ασθενών λόγω ορισμένων αιτιών, καλό θα ήταν να υπάρχει μια ομάδα κριτών έτσι ώστε να επανεξετάζονται τα τυχόν έγγραφα μετά την τυφλοποίηση. Αρκετά αποτελεσματική θα μπορούσε να είναι και η ύπαρξη δύο ανεξάρτητων ερευνητών οι οποίοι δεν θα γνωρίζουν τις αναθέσεις θεραπείας, με βασικό στόχο την εξέταση των κύριων και δευτερευουσών αποτελεσμάτων. Τέλος, η τακτική συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους ασθενείς θα βοηθούσε στην ανίχνευση πιθανών μη καταγεγραμμένων γεγονότων καθώς και σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων και νοσηλείας εξαιτίας μη καταγεγραμμένων κύριων και δευτερέων αποτελεσμάτων.

#### 5.6 Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης

Αυτή η μελέτη μπορεί να ανασταλεί ή να τερματίσει πρόωρα μόνο σε περίπτωση που υπάρξει μια επαρκής αιτία. Μια γραπτή ειδοποίηση όπου θα τεκμηριώνεται η αιτία για την διακοπή ή αναστολή της μελέτης, θα παρέχεται από τον υπεύθυνο για αυτή την απόφαση (ερευνητή, χρηματοδοτικό οργανισμό, χορηγό ή ρυθμιστικές αρχές).

Σε μια τέτοια περίπτωση, ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού εξηγώντας τις πιθανές αιτίες οι οποίες είναι, αλλά δεν περιορίζονται, οι εξής:

1. Προσδιορισμός ενός σημαντικού, απρόβλεπτου ή μη επιτρεπτού κινδύνου για τους ασθενείς.
2. Ανεπαρκής τήρηση των απαιτήσεων του πρωτοκόλλου.
3. Δεδομένα τα οποία είναι ανεπαρκώς πλήρη ή αξιολογημένα.
4. Προσδιορισμός μη σκοπιμότητας της μελέτης αποτελέσματος.

## 6 ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 6.1 Περιγραφή του φαρμάκου της μελέτης

Το κυρίως φάρμακο της μελέτης είναι το DE, από του στόματος χορηγούμενο, που μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε Dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου DE με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή Dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση ήταν περίπου 6.5 %.

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| Ουσία:                 | Dabigatran Etexilate |
| Όνομα αγοράς:          | Pradaxa®             |
| Φαρμακευτικό σκεύασμα: | Κάψουλες             |
| Πηγή:                  | Χορηγός              |
| Συνολικές δόσεις:      | 110mg και 150mg      |
| Οδός χορήγησης:        | Στόμα                |

Τα κύρια έκδοχα της κάψουλας DE περιλαμβάνουν τρυγικό οξύ (pellets), σφαίρες ζάχαρη, ταλκ, HPMC κέλυφος κάψουλας, που αποτελείται από διοξείδιο του τιτανίου (E171), FD & C Yellow 6 / Sunset Yellow (E110), FD & C Blue 2 / Indigo Carmine (E132), καραγενάνη και χλωριούχο κάλιο. Οι κάψουλες του DE έχουν ένα ελαφρύ γαλάζιο αδιαφανές κάλυμμα με τυπωμένο το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και κρεμ αδιαφανές σώμα, με τυπωμένη την δοσολογία, "R150" ή "R110". Το χρώμα της αποτύπωσης είναι μαύρο.

Το εμπορικό όνομα του DE είναι Pradaxa και κυκλοφορεί σε κάψουλες και πόσιμο διάλυμα. Κυκλοφορεί είτε σε κουτιά που περιέχουν 1, 3 ή 6 ταινίες κυψέλης (10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρές κάψουλες) σε επικαλυμμένες διάτρητες κυψέλες μονής δόσης, είτε σε μπουκάλια πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρές κάψουλες.

Το φάρμακο θα διανέμεται από τον χορηγό και η προμήθεια θα είναι αρχικά για τρεις και έπειτα για τέσσερις μήνες. Θα παρέχεται σε μεμονωμένα μπουκάλια, όπου το καθένα θα περιέχει 60 κάψουλες



είτε των 110mg ή των 150 mg. Ο αριθμός των μπουκαλιών που θα διατεθούν για κάθε συμμετέχοντα θα εξαρτηθεί από την συνολική δόση και του χρόνου μεταξύ των επισκέψεων.

## 6.2 Αποθήκευση, δοσολογία και προετοιμασία του φαρμάκου της μελέτης

Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να διατηρούν το μπουκάλι του DE καλά σφραγισμένο και να διατηρούν τις κάψουλες στην συσκευασία τους έτσι ώστε να προστατεύονται από την υγρασία. Δεν θα πρέπει να αποθηκεύεται σε χώρο με θερμοκρασία άνω των 30°C (86°F), ο χρόνος ζωής του είναι 3 χρόνια και θα πρέπει να καταναλωθεί μέσα σε 4 μήνες αφότου ανοιχτεί η συσκευασία.

Η δοσολογία του DE που θα δοθεί στους συμμετέχοντες θα είναι σε μορφή κάψουλας των 110 mg και 150mg δύο φορές ημερησίως. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να τα καταπιούν χωρίς να ανοίξουν το κέλυφος της κάψουλας ή να το διαλύσουν στο νερό. Αν μια δόση του DE δεν ληφθεί στην πρόπουσα ώρα, μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, σε διαφορετική περίπτωση δεν πρέπει να ληφθεί.

## 6.3 Μεταβολή δόσης του χορηγούμενου φαρμάκου

Περιπτώσεις όπου η δόση του DE πρέπει να τροποποιηθεί είναι:

1. Μετά από μέτρηση των τιμών του δείκτη INR, πριν από την ανάθεση της θεραπείας και εφόσον βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή που δεν επιτρέπεται κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως άλλα αντιπηκτικά, θα ζητηθεί από τους συμμετέχοντες να την διακόψουν. Το ακριβές χρονοδιάγραμμα για το πότε θα σταματήσουν την συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή θα εξαρτηθεί από την τελευταία ένδειξη του INR και την επόμενη πιθανή επίσκεψη με το γιατρό μελέτη.
2. Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας οι οποίοι πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους -κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο DE σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται δόση των 220mg λαμβανόμενη ως μια κάψουλα των 110mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί. Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δόση των 220mg, λαμβανόμενη ως μια κάψουλα των 110mg δύο φορές την ημέρα, μπορεί να ληφθεί εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας.

## 6.4 Διαδικασίες έγκρισης και προμήθειας φαρμάκου της μελέτης

Προμήθεια των φαρμάκων, που θα παρέχεται από τον χορηγό, πρέπει να φυλάσσεται σε ασφαλή χώρο αποθήκευσης, περιορισμένης πρόσβασης και υπό τις κατάλληλες συνθήκες. Είναι απαραίτητο να

τηρείται ένα αρχείο καταγραφής της θερμοκρασίας για να αποδεικνύει ότι οι προμήθειες αποθηκεύονται στη σωστή θερμοκρασία.

Ο ερευνητής θα λάβει το φάρμακο από τον χορηγό όταν εκπληρωθούν τα παρακάτω αιτήματα:

1. Έγκριση του πρωτοκόλλου από την ΕΕΔ/ΕΣ του νοσοκομείου της μελέτης.
2. Σύμβαση μεταξύ του χορηγού και του ερευνητικού κέντρου για την διεξαγωγή της κλινικής μελέτης.
3. Έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές (ΕΟΦ).
4. Έγκριση του βιογραφικού σημειώματος του Κύριου ερευνητή.
5. Διαθεσιμότητα υπογραφής και ημερομηνίας του πρωτοκόλλου της κλινικής μελέτης.
6. Διαθεσιμότητα της ιατρικής άδειας του κύριου ερευνητή.

Ο ερευνητής θα πρέπει να διατηρεί αρχεία της παράδοσης του προϊόντος στο κέντρο μελέτης, την απογραφή στο χώρο της ποσότητα χρήσης από κάθε συμμετέχοντα και επιστροφής στον χορηγό ή της εναλλακτικής χρησιμοποίησης των αχρησιμοποίητων προϊόντων. Τα αρχεία αυτά θα περιλαμβάνουν ημερομηνίες, ποσότητες, σειριακούς αριθμούς, ημερομηνίες λήξης και το μοναδικό κωδικό αριθμό για τα δοκιμαζόμενα προϊόντα και τους συμμετέχοντες της μελέτης. Θα διατηρούνται αρχεία που θα τεκμηριώνουν επαρκώς ότι οι ασθενείς λαμβάνουν όλες τις προκαθορισμένες δόσεις και την ποσότητα των φαρμάκων της μελέτης που λαμβάνονται από το χορηγό.

Κατά την επιστροφή των φαρμάκων στον χορηγό, ο ερευνητής θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι όλα τα μη ή μερικώς χρησιμοποιημένα φάρμακα έχουν επιστραφεί από τους συμμετέχοντες της μελέτης και ότι ο ίδιος δεν έχει κάποια προμήθεια περισσευούμενη. Όλα τα αχρησιμοποίητα φάρμακα, άδεια ή γεμάτα, πρέπει είτε να επιστραφούν στον χορηγό είτε, μετά από έγγραφη εξουσιοδότησή του, να καταστραφούν στο ερευνητικό κέντρο. Η παραλαβή, χρήση και επιστροφή πρέπει να τεκμηριώνεται στις αντίστοιχες φόρμες. Οι τυχόν αποκλίσεις πρέπει να αναφέρονται.

### **6.5 Αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων για την χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης**

Η συμμόρφωση αξιολογείται με μέτρηση του αριθμού των συμμετεχόντων που επέστρεψε τα φάρμακα σε κάθε επίσκεψη. Ο ερευνητής (ή εκπρόσωπος) πρέπει να συμπληρώσει τις κατάλληλες σελίδες του εντύπου καταγραφής της θεραπείας και του CRF. Μια διακοπή ορίζεται ως μια περίοδο με τουλάχιστον πέντε συνεχόμενες ημέρες χωρίς λήψη του φαρμάκου της μελέτης. Ο υπεύθυνος επίβλεψης της μελέτης θα επαληθεύει τα στοιχεία, συγκρίνοντας τα με τα καταγεγραμμένα δεδομένα.

### **6.6 Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή /θεραπεία**

Σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, θα μπορούν οι συμμετέχοντες να λαμβάνουν μια παράλληλη αγωγή σε περίπτωση που θεωρείται αναγκαία για την ευημερία τους. Οι λεπτομέρειες για τις παράλληλες φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να καταγράφονται στη ηλεκτρονική φόρμα καταγραφής

---

περιστατικού (e-CRF) όπου θα περιλαμβάνονται όλες οι παράλληλες θεραπείες από την ημέρα τυχαιοποίησης μέχρι ο συμμετέχοντας να ολοκληρώσει τις επισκέψεις παρακολούθησης. Οι μοναδικές φαρμακευτικές αγωγές που μπορούν να ακολουθούν παράλληλα οι συμμετέχοντες είναι η αγωγή για την ρύθμιση της πίεσης και για τον σακχαρώδη διαβήτη και ASA (<100 mg/day). Ορισμένες παράλληλες θεραπείες (όπως χρήση και άλλων αντιπηκτικών εκτός DE, ινωδολυτικά) ή χειρουργική επέμβαση μπορεί να απαιτεί την διακοπή της χορήγησης DE (ή βαρφαρίνης) μέχρι να είναι εφικτή ή ασφαλής επανέναρξή της.

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση ότι είναι διαθέσιμες οι απαραίτητες διαδικασίες και τεχνολογίες αντιμετώπισης επειγόντων ιατρικών περιστατικών που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Μερικά από τα σοβαρότερα ιατρικά περιστατικά που μπορεί να προκύψουν από την χορήγηση του DE είναι εγκεφαλικό ή ισχαιμικό επεισόδιο και αιμορραγία. Οπότε οι θεραπευτικές αγωγές σε κάθε περίπτωση είναι οι εξής:

#### 1. Αιμορραγία

Εάν ένας ασθενής βιώνει μια σημαντική αιμορραγία, η φαρμακευτική αγωγή της μελέτης θα πρέπει να διακόπτεται και η πηγή της αιμορραγίας να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται. Αυτό θα περιλαμβάνει γενικά τις δοκιμές πήξης (π.χ. aPTT, ECT, αιμοπεταλίων), και ενδεχομένως μετάγγιση, διαγνωστικές διαδικασίες ή/και χειρουργική αιμόσταση. Η θεραπευτική αγωγή καθώς και ο χρόνος επανέναρξης του DE θα κριθούν από τον ερευνητή ή/και τον υπεύθυνο ιατρό της μελέτης.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μια μικρή αιμορραγία, το φάρμακο της μελέτης μπορεί να συνεχιστεί, ή να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Συνήθως δεν απαιτείται διακοπή του φαρμάκου σε τέτοιες περιπτώσεις.

#### 2. Εγκεφαλικό/Ισχαιμικό επεισόδιο

Οι ασθενείς με υποψία ή βεβαιότητα εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να διακόψουν το φάρμακο μέχρι να γίνει μια αξονική ή μαγνητική τομογραφία (CT/MR) και/η ένα διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE), τα αποτελέσματα των οποίων θα αποστέλλονται στο κέντρο μελέτης για αξιολόγηση. Τέλος, σε κάθε εμφάνιση αυτού του αποτελέσματος θα λαμβάνονται και δείγματα αίματος.

Για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ASA ή/και κλοπιδογρέλη, ή ASA / διπυριδαμόλης μπορούν να χορηγηθούν όπως υποδεικνύεται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Η αντιπηκτική αγωγή με το φάρμακο της μελέτης μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, ελλείψει αποδεικτικών στοιχείων της αιμορραγίας. Ινωδολυτικά μπορούν να χορηγηθούν για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αν προκύπτουν φυσιολογικές τιμές των εξετάσεων aPTT, ECT ή TT.

## 7 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το πρόγραμμα μελέτης χωρίζεται σε διαλογή/εγγραφή, τυχαιοποίηση, θεραπεία, και τελική παρακολούθηση. Το πρώτο στάδιο θα ξεκινήσει με μία επίσκεψη διαλογής, πρώτη επίσκεψη, για να καθοριστούν εάν πληρούν τις προϋποθέσεις οι ασθενείς (βλέπε 5.1), ώστε να λάβουν μέρος σε αυτή τη μελέτη. Όταν κάποιος θα κρίνεται κατάλληλος για τη μελέτη, θα υπεισέρχεται σε μια τυχαιοποίηση, στην δεύτερη επίσκεψη, είτε την ίδια ημέρα, ή κάποια στιγμή μέσα στις επόμενες 14 ημέρες. Μετά την ολοκλήρωση της τυχαιοποίησης, θα τους δοθεί το φάρμακο της μελέτης (DE ή βαρφαρίνη). Η δόση που θα ορισθεί θα λαμβάνεται σε όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη σε καθημερινή βάση. Παράλληλα, οι συμμετέχοντες θα πρέπει να πραγματοποιήσουν τουλάχιστον έξι επισκέψεις στον ερευνητή που τους παρακολουθεί. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν περισσότερες επισκέψεις, ανάλογα με την ημερομηνία ένταξης του κάθε συμμετέχοντα στην μελέτη. Η περίοδος παρακολούθησης θα περιλαμβάνει μια τελική επίσκεψη η οποία θα γίνεται μετά την ολοκλήρωση της συμμετοχής του κάθε συμμετέχοντα όπως υπαγορεύεται από το ατομικό πρόγραμμα επίσκεψης.

Μετά την διαδικασία τυχαιοποίησης, όλοι οι ασθενείς ανήκουν στην μελέτη ανεξάρτητα από την τυχόν προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής σε οποιαδήποτε περίοδο της μελέτης. Ο συμμετέχων έχει πάντα την δυνατότητα να επανεκκινήσει την αγωγή, ύστερα από παρότρυνση του μελετητή. Ακόμα και αν η αγωγή έχει διακοπεί μόνιμα, θα του ζητηθεί να συνεχιστεί η μελέτη με χρονοδιάγραμμα επίσκεψης περίπου μια φορά κάθε 6 μήνες. Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχοντας αδυνατεί να εφαρμόσει το χρονοδιάγραμμα επισκέψεων που αναφέρονται στο πρωτόκολλο, θα κανονιστεί μια εναλλακτική επίσκεψη μειωμένου ωραρίου (είτε τηλεφωνικά είτε προσωπικά).

Εκτός από τις επισκέψεις μελέτης, όλοι οι συμμετέχοντες θα πρέπει να κληθούν για εξετάσεις αίματος. Θα διενεργούνται μια φορά το μήνα το πρώτο έτος για να ελεγχθεί η ηπατική λειτουργία και κάθε τέσσερις μήνες, αν συνεχίσουν να βρίσκονται για περισσότερο από ένα έτη στην μελέτη.

### 7.1 Διαλογή-Εγγραφή

Το πρώτο βήμα για τους ενδιαφερόμενους είναι η συμπλήρωση και υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης για την επιτρεπτή συμμετοχή τους στην μελέτη. Εφόσον υπογραφεί, θα πρέπει να ελεγχθεί, αρχικά, η καταλληλότητά του κάθε ενδιαφερόμενου για την συμμετοχή στη μελέτη και να γίνει αναθεώρηση του ιατρικού ιστορικού του, όλες οι τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνει ή έχει πάρει τον τελευταίο μήνα.

Για αυτούς του λόγους απαιτούνται ορισμένες εξετάσεις όπως:

1. Σωματική εξέταση.
2. Ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και καρδιακό ρυθμό).
3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG μέτρα η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς).

Η συλλογή, περίπου μια κουταλιά της σούπας, δείγματος του αίματος γίνεται για εργαστηριακές δοκιμές ρουτίνας (routine safety laboratory tests). Η συλλογή, περίπου δύο κουταλιών της σούπας, δείγματος του αίματος γίνεται για να εξεταστούν την ύπαρξη ή όχι παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την AF. Επίσης, στις γυναίκες, που δύναται να αποκτήσουν παιδί, γίνεται έλεγχος για εγκυμοσύνη μέσω εξετάσεων αίματος (περίπου 1 κουταλάκι του γλυκού), και τα αποτελέσματα αυτών θα πρέπει να είναι αρνητικά για να είναι έγκυρη η συμμετοχή τους. Τέλος, εάν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας Β ή/και C, μπορούν να απαιτηθούν επιπλέον εξετάσεις αίματος. Τα θετικά αποτελέσματα της ηπατίτιδας μπορεί να είναι ανακοινώσιμα στις τοπικές υγειονομικές αρχές σύμφωνα με τους τοπικούς νόμους του κράτους.

Η επίσκεψη θα διαρκέσει περίπου μία ώρα. Όλες οι άλλες επισκέψεις θα διαρκέσουν περίπου 45 λεπτά. Σε περίπτωση που οι ενδιαφερόμενοι δεν πληρούν τις απαιτήσεις, δεν θα εγγραφούν στη μελέτη και δεν απαιτείται περαιτέρω συνέχιση.

## 7.2 Ενδιάμεσες επισκέψεις

### Επίσκεψη 2, Ημέρες 1 ± 14

Σε περίπτωση που κριθούν οι ενδιαφερόμενοι ικανοί για συμμετοχή στην μελέτη, θα συνεχίσουν στην δεύτερη επίσκεψη. Η επίσκεψη μπορεί να γίνει την πρώτη μέρα της διαλογής ή εντός 14 ημερών. Οι ακόλουθες ερωτήσεις και εξετάσεις που θα πραγματοποιηθούν είναι οι:

1. Επανεξέταση τυχόν αλλαγών στο πώς αισθάνονται οι συμμετέχοντες από την τελευταία επίσκεψη (συμπεριλαμβανομένων τυχόν φαρμάκων που μπορεί να έχουν λάβει).
2. Ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό).
3. Δείγμα ούρων για εξέταση πιθανής εγκυμοσύνης.
4. Ερωτήσεις σχετικά με τυχόν σημάδια από σοβαρό ή ελαφρύ εγκεφαλικού επεισοδίου, και ανώμαλη αιμορραγία.

Σε περίπτωση που πληροί κάποιος συμμετέχοντας τις προϋποθέσεις της δεύτερης επίσκεψης, θα πρέπει να ανατεθεί τυχαία σε μια από τις τρεις ομάδες αγωγής:

1. Το DE 110 mg (μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα)
2. Το DE 150 mg (μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα)
3. Βαρφαρίνη (δισκία), δόση με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής INR αίματος (μια φορά την ημέρα)

Ο κάθε συμμετέχοντας θα έχει 67% πιθανότητα να λάβει αγωγή με DE και 33% πιθανότητες με βαρφαρίνη. Η ανάθεση θεραπείας με βαρφαρίνη είναι open label, δηλαδή οι συμμετέχοντες και το προσωπικό της μελέτης θα ξέρουν για την χορήγηση βαρφαρίνης. Η δόση του DE είναι διπλά τυφλοποιημένη, που σημαίνει ότι ούτε οι συμμετέχοντες ούτε το προσωπικό της μελέτης θα ξέρουν

ποια από τις δύο δόσεις του DE θα χορηγηθεί. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες θα είναι διαθέσιμες σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

Μόλις ολοκληρωθεί η τυχαιοποίηση, θα δοθεί το ενεργό φάρμακο της μελέτης στους συμμετέχοντες, αντί της τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής τους. Συμμετέχοντες που θα ανήκουν στην ομάδα αγωγής με βαρφαρίνη, θα λαμβάνουν μόνο αυτή την αγωγή που θα παρέχεται από τον γιατρό της μελέτης. Η συγκεκριμένη πληροφορία θα είναι γνωστή στους συμμετέχοντες και στο γιατρό μελέτης και μόνο. Οι συμμετέχοντες που θα ανήκουν στις ομάδες αγωγής του DE και δεν έχουν ξαναπάρει αντιπηκτική αγωγή, θα ξεκινήσουν την αγωγή την ημέρα της τυχαιοποίησης.

Όλοι οι ασθενείς θα μετρηθούν για τιμές του δείκτη INR πριν από την ανάθεση της θεραπείας. Αν βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή που δεν επιτρέπεται κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως άλλα αντιπηκτικά, θα τους ζητηθεί να την διακόψουν. Το ακριβές χρονοδιάγραμμα για το πότε θα σταματήσουν την συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή θα εξαρτηθεί από την τελευταία ένδειξη του INR και την επόμενη πιθανή επίσκεψη με το γιατρό μελέτη.

Στις ομάδες αγωγής με DE, η τιμή του INR πρέπει να είναι μικρότερη από 2.0 πριν χορηγηθεί το φάρμακο. Αν οι συμμετέχοντες βρίσκονται σε κάποια από τις δύο ομάδες αγωγής του DE και ο δείκτης INR κυμαίνεται από 2.0 έως 2.1, ο γιατρός της μελέτης μπορεί να ξεκινήσει το DE μέσα σε λίγες ημέρες από την τυχαιοποίηση χωρίς επανέλεγχο του INR. Η ομάδα που λαμβάνει βαρφαρίνη, θα ξεκινήσει την λήψη της, όταν ο INR είναι μικρότερος του 3.0. Αν ο INR είναι πολύ υψηλός για να λάβουν το φάρμακο την ημέρα της τυχαιοποίησης, θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου τεθούν ικανοί να λάβουν την συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή. Εάν αυτό είναι απαραίτητο, η τακτική αραιώση του αίματος με κάποια φαρμακευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί 1-3 μέρες πριν εισέλθει ο συμμετέχοντας στην μελέτη. Κατά την διάρκεια της περιόδου διακοπής της βαρφαρίνης, εάν ο INR πέσει κάτω από 2.0, τότε υπάρχει ελαφρώς κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου. Για αυτό το λόγο και με βάση το ιστορικό κάθε συμμετέχοντα (για εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλους παράγοντες κινδύνου) θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις των PT/INR και σύμφωνα με την κλινική κρίση του κύριου ερευνητή θα γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες.

### **Επίσκεψη 3, Ημέρες 15 ± 14**

Μετά από δύο βδομάδες αγωγής, το προσωπικό της μελέτης θα επικοινωνήσει με τους συμμετέχοντες για μια «τηλεφωνική επίσκεψη» διάρκειας 10 λεπτών. Η παρουσία των συμμετεχόντων σε νοσοκομείο ή κλινική δεν είναι απαραίτητη.

Κατά την διάρκεια αυτού του τηλεφωνήματος, οι συμμετέχοντες θα ερωτηθούν για:

1. Παράλληλη αγωγή ή συναισθηματικές αλλαγές από την τελευταία επίσκεψή τους.
2. Συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τυχόν αρχικά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου (σοβαρό ή ελαφρύ) ή ανώμαλης αιμορραγίας.

**Επόμενες επισκέψεις, , Ημέρες 30, 90 και επόμενα τρίμηνα**

Η τέταρτη επίσκεψη θα γίνει ένα μήνα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, η πέμπτη τρεις μήνες μετά την λήψη του φαρμάκου και οι υπολειπόμενες, έκτη, έβδομη και όγδοη, κάθε τρεις μήνες από την πέμπτη επίσκεψη. Εάν η μελέτη διαρκέσει περισσότερο από 12 μήνες, η ένατη έως και δέκατη τέταρτη επίσκεψη, θα γίνονται κάθε τέσσερις μήνες.

Ορισμένες ή όλες από τις ακόλουθες δοκιμές και οι διαδικασίες θα εκτελούνται σε κάθε επίσκεψη μελέτης:

1. Δείγμα ούρων για εξέταση πιθανής εγκυμοσύνης, ώστε να τους επιτραπεί η συμμετοχή στο υπόλοιπο της μελέτης.
2. Επανεξέταση για τυχόν αλλαγές στο πώς αισθάνονται οι συμμετέχοντες από την τελευταία τους επίσκεψη (συμπεριλαμβανομένων τυχόν φάρμακα που μπορεί να έχουν λάβει).
3. Συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τυχόν αρχικά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου (σοβαρό ή ελαφρύ) ή ανώμαλης αιμορραγίας.

Κάθε συμμετέχοντας θα λάβει μια προμήθεια τριών μηνών του αντίστοιχου φαρμάκου που επιλέχθηκε να πάρει στην δεύτερη, πέμπτη, έκτη και έβδομη επίσκεψη και προμήθεια τεσσάρων μηνών σε κάθε επόμενη επίσκεψη. Ο γιατρός της μελέτης (ή το προσωπικό) θα μετράει το υπόλοιπο του φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη για να βεβαιωθεί ότι λαμβάνεται η σωστή δόση. Η συλλογή των 1.5 κουταλιών της σούπας, δειγμάτων αίματος για εργαστηριακές δοκιμές ασφάλειας θα γίνει στις πέμπτη, έκτη και όγδοη επίσκεψη και στη συνέχεια ετήσια.

Στους συμμετέχοντες που ανήκουν στις ομάδες αγωγής με DE, δειγματοληψία (1 κουταλιά της σούπας) θα γίνεται μετά από ένα μήνα θεραπείας για να ελέγχονται τα επίπεδα του φαρμάκου. Επίσης, θα τους δοθούν σαφείς οδηγίες να μην παίρνουν την πρωινή δόση πριν από την συγκεκριμένη επίσκεψη.

Στην τέταρτη επίσκεψη, θα συλλεχθούν δύο δείγματα αίματος, ένα πριν και ένα μετά την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, παρουσία του προσωπικού της μελέτης, σε χρονικό διάστημα δύο ωρών. Εξετάσεις πίεσης του αίματος, καρδιακού ρυθμού και EGG θα λάβουν μέρος στην όγδοη, εντεκάτη και δέκατη τέταρτη επίσκεψη.

Επιπλέον:

1. Τον πρώτο χρόνο της μελέτης, όλοι οι συμμετέχοντες θα υποβάλλονται σε μηνιαίες αιμοληψίες (περίπου 2 κουταλάκια του γλυκού αίμα θα κληρωθούν σε κάθε επίσκεψη) για την μέτρηση της λειτουργίας του ήπατος. Σε περίπτωση που κατά την διάρκεια της μελέτης, τα επίπεδα λειτουργίας του ήπατος είναι αυξημένα πάνω από ένα ορισμένο επίπεδο, θα τους ζητηθεί να επιστρέψουν για περαιτέρω εξετάσεις έως ότου τα αποτελέσματα βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο γιατρός της μελέτης, θα μπορεί να κάνει επιπλέον εξετάσεις για να βρεθεί η αιτία της αύξησης.
2. Εάν το προσωπικό της μελέτης θεωρήσει ότι κάποια στιγμή μπορεί κάποιος συμμετέχοντας να είχε εγκεφαλικό επεισόδιο, ακόμα και ελαφριάς μορφής, θα συστήσει περαιτέρω εξέταση από νευρολόγο. Αυτή η εξέταση θα περιλαμβάνει μια πλήρη ιατρική διάγνωση και/είτε μια σάρωση CT ή MR (δοκιμές που δείχνουν εικόνες του εγκεφάλου).
3. Για τους συμμετέχοντες στην ομάδα αγωγής με βαρφαρίνη, θα υπάρχει μια εξέταση του INR τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες ή και πιο συχνά, εάν απαιτείται, διότι δύναται να επηρεαστεί από παράγοντες, όπως ταξίδια, τα είδη των τροφίμων, αλλαγές στη διατροφή, περιβάλλον, γενική υγεία σας και άλλα φάρμακα. Για αυτό το λόγο, η δόση της βαρφαρίνης θα προσαρμοστεί στο κάθε συμμετέχοντα με βάση τα αποτελέσματα του INR.

### 7.3 Τελική επίσκεψη

Οι συμμετέχοντες θα επιστρέψουν στην κλινική για μια τελική επίσκεψη μόνο όταν έχουν ολοκληρώσει την συμμετοχή τους στην μελέτη, όπως αυτή υπαγορεύεται από το ατομικό τους πρόγραμμα επισκέψεων (14/36 μήνες ή και νωρίτερα, ανάλογα με το πότε θα αρχίσει η μελέτη). Θα πραγματοποιηθούν οι ακόλουθες δοκιμές και διαδικασίες:

1. Δείγμα ούρων για εξέταση πιθανής εγκυμοσύνης.
2. Επανεξέταση των τυχόν αλλαγές στο πώς έχουν αισθανθεί από την τελευταία επίσκεψη του οι συμμετέχοντες (συμπεριλαμβανομένων τυχόν φάρμακα που μπορεί να έχουν λάβει).
3. Συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τυχόν αρχικά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου (σοβαρό ή ελαφρύ) ή ανώμαλης αιμορραγίας.
4. Ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό).
5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (EKG).

Το προσωπικό της μελέτης θα μετρήσει το υπόλοιπο της φαρμακευτικής αγωγής του κάθε συμμετέχοντα. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να επιστρέψουν όλα περισσευούμενα ή άδεια φιαλίδια σε αυτή την επίσκεψη. Η επίσκεψη αυτή θα πρέπει να διαρκέσει περίπου μία ώρα. Αν κάτι μη φυσιολογικό εμφανίζεται σε αυτή την επίσκεψη, ο γιατρός της μελέτης θα το παρακολουθήσει μαζί με τον συμμετέχοντα, μέχρι να είναι ικανοποιημένος με την κατάστασή του.



## 7.4 Επίσκεψη αποβολής από την μελέτη ή αποχώρηση του συμμετέχοντα

Οι πιθανοί λόγοι όπου ο γιατρός της μελέτης ή ο χορηγός, αποβάλλουν κάποιον συμμετέχοντα από την μελέτη είναι οι ακόλουθοι:

1. Περίπτωση επικινδυνότητας για τον συμμετέχοντα.
2. Μη προσαρμογή στις οδηγίες για έγκυρη συμμετοχή από τον συμμετέχοντα.
3. Ο συμμετέχοντας δεν πληροί τις απαιτήσεις της μελέτης.
4. Απόφαση του γιατρού.
5. Ακύρωση της μελέτης.
6. Διοικητικοί λόγοι.

Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχοντας, αποφασίσει να σταματήσει την αγωγή πριν τελειώσει η μελέτη, τότε θα πρέπει να συνεχίσει το πρόγραμμα με μια επίσκεψη κάθε μήνα. Εάν είναι δύσκολο να τηρηθεί αυτό, τότε θα καταρτιστεί ένα καινούργιο πρόγραμμα με συγκεκριμένες επισκέψεις ή τηλεφωνικές συνδιασκέψεις. Σε περίπτωση που αποφασίσει να φύγει τελείως από την μελέτη τότε διαγράφεται και από αυτήν, οπότε θα πρέπει να σταματήσει την αγωγή και να επιστρέψει τα φάρμακα. Το προσωπικό της μελέτης είναι υποχρεωμένο, από το νόμο, να σεβαστεί τις επιθυμίες των συμμετεχόντων να αποχωρήσουν από τη μελέτη. Δεν μπορεί να διαπράξει οποιαδήποτε πρόσθετη μελέτη φαρμάκου όταν κάποιος έχει επιλέξει να αποχωρήσει. Από τους συμμετέχοντες που θα αποχωρήσουν, θα πρέπει να τους ζητηθεί να συνεχίσουν τις επισκέψεις καθώς και τις τακτικές αιμοληψίες έτσι ώστε να προληφθεί τυχόν παρενέργεια των φαρμάκων που έλαβαν.

## 8 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ/ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

### 8.1 Διαδικασίες της μελέτης/Αξιολογήσεις

Το ιστορικό των συμμετεχόντων στην μελέτη (εγκεφαλικά επεισόδια, εγχειρίσεις κτλ.) θα ληφθεί από τα στοιχεία που κρατούν νοσοκομεία, κλινικές, ιατρικά κέντρα και η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. Πέραν των στοιχείων αυτών, οι συμμετέχοντες (κατά την πρώτη επίσκεψη) θα υποβληθούν σε εξετάσεις σωματικές, ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και καρδιακό ρυθμό), αίματος και ηλεκτροκαρδιογράφημα

Κρίνεται απαραίτητο να γίνουν οι προαναφερθείσες εξετάσεις ώστε να ελεγχθεί:

1. Η ύπαρξη ή μη προηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών ή παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ΑΦ.
2. Η πιθανότητα εγκυμοσύνης.
3. Το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής.

Έπειτα, σε κάθε επίσκεψη θα ελέγχονται οι τιμές του INR, τα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας, η αρτηριακή πίεση, η εμφάνιση συμπτωμάτων πρώιμου εγκεφαλικού επεισοδίου, η περίπτωση

---

εγκυμοσύνης και αλλαγές στην διάθεση/συμπεριφορά των συμμετεχόντων σε σχέση με την προηγούμενη επίσκεψη. Τέλος, θα υπάρχει τακτική συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους συμμετέχοντες που θα βοηθήσει στην ανίχνευση πιθανών μη καταγεγραμμένων γεγονότων καθώς και σε αναφορές AEs ή/και νοσηλεία εξαιτίας μη καταγεγραμμένων κύριων και δευτερεύων αποτελεσμάτων.

## **8.2 Διαδικασίες εργαστηρίου/Αξιολογήσεις**

### **8.2.1 Αξιολογήσεις κλινικού εργαστηρίου**

Το κλινικό εργαστήριο θα είναι υπεύθυνο για την ομαλή εκτέλεση των εξετάσεων που αναφέρονται στο πρώτο και τελευταίο στάδιο της μελέτης (βλέπε ενότητα 7). Καταγραφή των αποτελεσμάτων και συλλογή αυτών στα απαραίτητα αρχεία καθώς και στη ηλεκτρονική βάση.

### **8.2.2 Προετοιμασία, αποθήκευση και αποστολή δειγμάτων**

Η συλλογή δειγμάτων για ανάλυση θα πρέπει να λαμβάνεται μόλις πριν τη λήψη της δόσης του φαρμάκου, καθώς και 2,5 ώρες μετά. Αφού συλλεχθεί το δείγμα, θα πρέπει να διατηρηθεί σε θερμοκρασία  $-70^{\circ}\text{C}$  μέσα σε ειδικά φιαλίδια, έως ότου το προσωπικό της μελέτης προβεί στην ανάλυση του. Κάθε φιαλίδιο θα σημαίνεται με τον κωδικό του εκάστοτε συμμετέχοντα.

Σε περίπτωση που η ανάλυση θα γίνεται από εξωτερικούς συνεργάτες, η αποστολή των δειγμάτων θα γίνεται με ειδικά δοχεία τύπου Styrofoam, όπου τα φιαλίδια θα τοποθετούνται μέσα σε ξηρό πάγο.

## **9 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

### **9.1 Καθορισμός των παραμέτρων ασφάλειας**

Όλες οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται σε περιόδους μη νηστείας. Σε περιπτώσεις ενδείξεων αιμόλυσης ή αιμολυτικής αναιμίας, θα πρέπει να λαμβάνονται οποιαδήποτε στιγμή ειδικές εξετάσεις από ένα ασφαλές ιατρείο.

Όλες οι απαραίτητες εξετάσεις, εκτός του δείκτη INR, θα γίνονται στο προκαθορισμένο κέντρο μελέτης. Θα παρέχονται τα απαιτούμενα υλικά για την επεξεργασία των δειγμάτων και οδηγίες σχετικά με φυγοκέντρηση, επεξεργασία, αποθήκευση και αποστολή των δειγμάτων. Τα αποτελέσματα θα αποθηκεύονται απευθείας στην βάση της μελέτης. Επίσης, το ερευνητικό προσωπικό θα λαμβάνει τις απαραίτητες ενημερώσεις για τα αποτελέσματα των εξετάσεων σε κάθε επίσκεψη. Εάν οποιοδήποτε από τα αποτελέσματα κρίνονται ως κλινικά σημαντικά από τον ερευνητή, τότε θα πρέπει να εξεταστεί κατά πόσο το αποτέλεσμα αρμόζει να καταγραφεί ως AE. Αν κριθεί αναγκαίο, εργαστηριακές παράμετροι μπορούν να επανελεγχθούν υπό τον χαρακτηρισμό ως «μη προγραμματισμένες εξετάσεις».

Μη προγραμματισμένες δοκιμές πρέπει να εκτελούνται από το κεντρικό εργαστήριο, εκτός αν τα άμεσα αποτελέσματα που απαιτούνται είναι για την ασφάλεια του ασθενούς. Ορισμένοι ασφαλείς παράμετροι είναι:

- Εγκυμοσύνη

Ο έλεγχος εγκυμοσύνης σε γυναίκες θα γίνεται στην πρώτη επίσκεψη και στις υπόλοιπες επισκέψεις όπως έχει καθοριστεί στην ενότητα 7.

- Σωματική κατάσταση

Θα εξετάζεται η σωματική κατάσταση των ασθενών στην πρώτη επίσκεψη και θα επαναλαμβάνεται στην τελευταία. Οι εξετάσεις αυτές θα περιλαμβάνουν μετρήσεις της ακρόασης των καρδιακών ήχων στην αρχή της επίσκεψης και στο τέλος, ύστερα από τουλάχιστον πεντάλεπτη ανάπαυση του συμμετέχοντα. Όλα τα παθολογικά ευρήματα κατά την επίσκεψη ελέγχου θα πρέπει να καταγράφονται στο e-CRF.

Εάν παρουσιαστούν παθολογικά ευρήματα ή επιδείνωση των αρχικών συνθηκών που ανιχνεύονται κατά την παρακολούθηση σωματικών εξετάσεων θα πρέπει να καταγράφονται ως AEs στην e-CRF. Μια πλήρης σωματική εξέταση θα πρέπει επίσης να γίνει όταν ένας ασθενής διακόψει τη μελέτη πρόωρα. Σε περίπτωση που στις εξετάσεις αυτές (στο τέλος της μελέτης ή σε πρόωρη αποχώρηση από αυτήν), σημειωθεί κάποιο συμβάν που είναι κλινικά σημαντικό τότε ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται από τον ερευνητή μέχρι να διευθετηθεί το γεγονός ή μέχρι συμφωνήσει ο χορηγός ότι οι παρακολουθήσεις για τον συγκεκριμένο ασθενή είναι επαρκής.

- Σημάδια ζωτικών σημείων

Εξετάσεις για BP και PR θα γίνονται σε κάθε επίσκεψη αφότου ξεκουραστούν οι ασθενείς για τουλάχιστον πέντε λεπτά. Για κάθε ασθενή, όλα τα καταγεγραμμένα αποτελέσματα των εξετάσεων για BP θα πρέπει να γίνονται από το ίδιο μέσο καταγραφής και το ίδιο χέρι. Τυχόν νέα κλινικά σχετικά ευρήματα που έχουν εντοπιστεί θα πρέπει να αναφέρονται ως AEs.

- Γαστρεντερικές παρενέργειες

Οι παρενέργειες της GI, που ενδεχομένως συνδέονται με την χρήση του φαρμάκου της μελέτης, θα βασιστούν σε μια ευρέως χρησιμοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης GSRS. Θα αποτελείται από 15 στοιχεία για την αξιολόγηση των γενικών συμπτωμάτων της GI που θα πραγματοποιηθούν σε όλες τις επισκέψεις (εκτός της δεύτερης), έτσι ώστε να αξιολογηθεί η ένταση και η χρονική πορεία των συμπτωμάτων. Για τις GI, θα καταγράφονται στη e-CRF τα εξής:

1. Ιστορικό των διαταραχών.
2. Το είδος των εξετάσεων που σχετίζονται με τα συμπτώματα GI (π.χ. γαστροσκόπηση, αξιολόγηση της κατάστασης *Helicobacter pylori*, κλπ).

### **9.1.1 Απρόβλεπτα προβλήματα**

Ως απρόβλεπτα προβλήματα, θεωρούνται κάθε ατύχημα, εμπειρία ή αποτέλεσμα που θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή ή το περιβάλλον που συμμετέχει και πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Σχετίζονται ή όχι με την μελέτη.
2. Ενδείξεις ότι η μελέτη εκθέτει τους ασθενείς ή το περιβάλλον σε κινδύνους όπως σωματικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς ή οικονομικούς, οι οποίοι έχουν μελετηθεί στο παρελθόν
3. Απροσδόκητα αποτελέσματα που σχετίζονται με δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης και διαδικασίες που δεν μπορούν να προβλεφθούν από το πρωτόκολλο της μελέτης.

Απρόβλεπτα προβλήματα θα πρέπει να καταγράφονται στο σύστημα συλλογής δεδομένων σε όλη τη μελέτη. Ο κύριος ερευνητής θα καταγράψει όλα τα ανακοινώσιμα γεγονότα από την ημερομηνία έναρξης του συμμετέχοντα, μέχρι και 7 (για ΑΕ) ή 30 ημέρες (για SAE) μετά την τελευταία ημέρα συμμετοχής του στη μελέτη. Σε κάθε επίσκεψη μελέτης, ο κύριος ερευνητής θα ρωτάει σχετικά με την εμφάνιση των ΑΕ / SAE από την τελευταία επίσκεψη. Οι εκδηλώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την σταθεροποίησή τους.

### **9.1.2 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs)**

Ως AEs καθορίζεται κάθε δυσάρεστο ιατρικό συμβάν σε έναν ασθενή που του χορηγείται ένα φαρμακευτικό προϊόν και δεν είναι απαραίτητο να έχει μια αιτιώδη σχέση με την αγωγή αυτή. Το ΑΕ μπορεί να είναι κάθε δυσμενές και ακούσιο σημάδι (συμπεριλαμβανομένου και των μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων), σύμπτωμα ή ασθένεια τα οποία προσωρινά συνδέονται με την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, είτε συνδέονται είτε όχι με αυτήν (21).

### **9.1.3 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (SAEs)**

Ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SAEs) λογίζεται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Θάνατος από αιμορραγία.
2. Απειλή ζωής.
3. Νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση της ήδη υπάρχουσας.
4. Προσωρινή ή μόνιμη αναπηρία/ανικανότητα.
5. Συγγενή ανωμαλία.
6. Απαιτείται ιατρική ή χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη ενός από τα παραπάνω, σύμφωνα με την ιατρική κρίση του υπεύθυνου γιατρού.

**Διευκρινήσεις:**

Κύρια αιμορραγία ικανοποιεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Αιμορραγία που σχετίζεται με μείωση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 20 g/L ή να οδηγεί σε μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων αίματος ή συμπυκνωμένων κυττάρων.
- Συμπτωματική αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο: ενδοφθάλμια, ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία ή ενδομυϊκή με ACS, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ενδο-αρθρική.
- Αιμορραγία ή περικαρδιακή αιμορραγία.

Η αιμορραγία δηλώνεται ως θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή του συμμετέχοντα εάν αυτός εμφανίζει :

- Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία.
- Μείωση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 50 g/L.
- Ανάγκη για μετάγγιση τουλάχιστον τεσσάρων μονάδων αίματος ή συμπυκνωμένα κύτταρα.
- Αιμορραγία που σχετίζεται με υπόταση και απαιτεί τη χρήση ενδοφλέβιων ινοτρόπων παραγόντων.
- Αιμορραγία που χρήζει χειρουργική επέμβαση.

**9.2 Χρόνος, συχνότητα, αξιολόγηση και παρακολούθηση συμβάντων**

Όλα τα AEs, σοβαρά και μη, που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της κλινικής μελέτης (από την στιγμή που θα υπογραφεί το έγγραφο συγκατάθεσης μέχρι το πέρας) θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και θα κοινοποιηθούν στο χορηγό μέσω του ερευνητή και των κατάλληλων εγγράφων από την e-CRF.

Για κάθε AE, ο ερευνητής θα αναφέρει την ημερομηνία έναρξης και λήξης, το μέγεθος, την απαιτούμενη θεραπεία, τα αποτελέσματα, τη σοβαρότητα και τα μέτρα που ελήφθησαν σχετικά με το ερευνητικό φάρμακο. Θα είναι υπεύθυνος στο να ερευνήσει την σχέση μεταξύ του εξεταζόμενου φαρμάκου και των AEs. Επίσης είναι υπεύθυνος να αναφέρει AEs που συνέβησαν έως και ένα μήνα μετά το πέρας της συμμετοχής του ασθενή στη μελέτη.

Ο ερευνητής πρέπει να αναφέρει άμεσα (σε 24 ώρες ή την πλησιέστερη εργάσιμη μέρα) τα παρακάτω γεγονότα, μέσω φαξ ή e-mail, ως SAE μέσω της κατάλληλης φόρμας στον χορηγό:

- SAEs.
- Όχι σημαντικά AE τα οποία συμβαίνουν ταυτόχρονα ως SAE και/ή είναι άμεσα συνδεδεμένα με SAEs.

Η αναφορά του ερευνητή για κάποιο γεγονός, πρέπει να επαληθεύει την περιγραφή και την απαραίτητη σοβαρότητα του γεγονότος και μόνο τότε θεωρείται ως «σοβαρό» και το SAE πρέπει να δηλωθεί άμεσα. Η άμεση αναφορά είναι απαραίτητη, ανεξάρτητα από το αν το δοκιμαζόμενο προϊόν έχει χορηγηθεί ή όχι και ανεξάρτητα από την αιτιολογική σχέση.

### 9.3 Χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs)

#### 9.3.1 Συσχέτιση με την παρέμβαση της μελέτης

Για να εκτιμηθεί η σχέση του γεγονότος με την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης, χρησιμοποιούνται οι παρακάτω οδηγίες:

1. Σχετικό (Πιθανό/Βέβαιο)
  - i. Το γεγονός έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει με την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.
  - ii. Υπάρχει μια χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
  - iii. Το γεγονός υποχωρεί με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.
  - iv. Το γεγονός ξαναεμφανίζεται με την επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.
2. Μη σχετικό (Απίθανο/Δεν σχετίζεται)
  - i. Δεν υπάρχει χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
  - ii. Αποδείχθηκε διαφορετική αιτιολογία.

#### 9.3.2 Προσδοκώμενα SAEs

Ο κύριος ερευνητής θα είναι υπεύθυνος για τον καθορισμό ενός SAE ως αναμενόμενο ή όχι. Ένα ανεπιθύμητο συμβάν θα πρέπει να θεωρείται απροσδόκητο αν η φύση, σοβαρότητα ή η συχνότητα της εκδήλωσης δεν είναι συνεπής με τις πληροφορίες του κινδύνου που περιγράφονται προηγουμένως για την παρέμβαση.

#### 9.3.3 Σοβαρότητα συμβάντος

Η βαθμονόμηση των AEs θα γίνεται ως εξής:

1. Ήπιο: καμία παρέμβαση δεν απαιτείται διότι δεν συνεπάγεται με επιδείνωση των ADL.
2. Μέτριο: ενδείκνυται ελάχιστη παρέμβαση, διότι συνεπάγεται με ήπια επιδείνωση των ADL.
3. Σοβαρή: σημαντικό συμπτώματα που χρήζουν εντατική παρέμβαση, διότι έγκειται σοβαρή επιδείνωση των ADL.

## 9.4 Διαδικασίες αναφοράς

### 9.4.1 Αναφορές απρόβλεπτων προβλημάτων στη ΕΕΔ

Για την άμεση υποβολή εκθέσεων, η αναφορά των απρόβλεπτων προβλημάτων (ορισμός στην 9.1.1) θα πρέπει να αναφέρεται χρησιμοποιώντας το παρακάτω χρονοδιάγραμμα:

1. Απρόβλεπτα προβλήματα που έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού και στον ΕΟΦ μέσα σε 1 εβδομάδα από την στιγμή ενημέρωσης του ερευνητή.
2. Οποιαδήποτε άλλο απρόβλεπτο πρόβλημα θα αναφερθεί εντός 2 εβδομάδων από την στιγμή της ενημέρωσης του ερευνητή.
3. Όλα τα απρόβλεπτα προβλήματα θα πρέπει να αναφέρονται στο κατάλληλο προσωπικό (όπως απαιτείται από τις γραπτές διαδικασίες υποβολής εκθέσεων του ιδρύματος), στη υποστήριξη του κεντρικού γραφείου (ή στον/στην εκπρόσωπο), και στη ΕΕΔ εντός ενός μηνός από την παραλαβή, από το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού, της έκθεσης του ερευνητή για το πρόβλημα.

### 9.4.2 Αναφορές των AEs, SAEs και περιπτώσεων εγκυμοσύνης - ΕΕΔ και ΕΟΦ

Ο κύριος ερευνητής, συμφωνεί να καταγράφει και να ενημερώνει τον χορηγό άμεσα και σε κάθε περίπτωση όχι περισσότερο από 24 ώρες, αφού έχει λάβει γνώση, για κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (SAEs), περιστατικά εγκυμοσύνης αλλά και κάθε ιατρικό περιστατικό που παρατηρούνται κατά την διάρκεια της μελέτης και επηρεάζουν κάποιον συμμετέχοντα. Ευθύνη του είναι να παρακολουθεί την εξέλιξη τέτοιων περιστατικών με λεπτομερείς έγγραφες αναφορές παρακολούθησης τις οποίες θα αποστέλλει στον χορηγό σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που ορίζουν οι ισχύουσες νομοθετικές διατάξεις και κανονιστικές απαιτήσεις, τόσο κατά την διάρκεια όσο και το πέρας της μελέτης. Επίσης, ο κύριος ερευνητής συμφωνεί να παρέχει πληροφορίες απευθείας και στο ΕΟΦ μόνο στην περίπτωση που ο ΕΟΦ το ζητήσει σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

Επίσης είναι υποχρεωμένος να ενημερώσει άμεσα το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού για την εμφάνιση κάθε ανεπιθύμητου συμβάν (AEs) που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα του χορηγού σύμφωνα με τις ισχύουσες νομοθεσίες. Επιπλέον, πρέπει να αναφέρει κάθε παράπονο σχετικά με την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων στον υπεύθυνο Παραγωγής-Προγραμματισμού ως ειδικό ή εναλλακτικά στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού. Ως παράπονο για την ποιότητα ορίζεται οποιαδήποτε ανησυχία που σχετίζεται με την ταυτότητα, αξιοπιστία, αποτελεσματικότητα ή την απόδοση του προϊόντος.

Σε αυτά τα παράπονα περιλαμβάνονται ενδεικτικά μερικά από τα παρακάτω:

- Παράπονα αναφορικά με την συσκευασία, όπως ελλειπές ή ελαττωματικό περιεχόμενο ή δυσανάγνωστος αριθμός παρτίδας ή ημερομηνίας λήξης.
- Παράπονα αναφορικά με τα φυσικά χαρακτηριστικά, όπως αλλαγή χρώματος, υφής ή καθαρότητας του προϊόντος.
- Παράπονα αναφορικά με την παρουσία σωματιδίων ή ιζήματος.

### 9.5 Κανόνες ανάσχεσης της μελέτης

Ορισμένοι λόγοι για τους οποίους, προσωρινά, θα πρέπει να σταματήσει η μελέτη είναι

1. Η μη συμμόρφωση με τα κριτήρια εισόδου/εξόδου από κάποιον συμμετέχοντα.
2. Η εμφάνιση ενός SAEs.
3. Διοικητικοί λόγοι.
4. Πολλές εμφανίσεις AEs από κάποιον συμμετέχοντα.
5. Μη συμμόρφωση των συμμετεχόντων με την φαρμακευτική αγωγή.

## 10 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ/ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η παρακολούθηση του νοσοκομείου της μελέτης και του κύριου ερευνητή θα διεξάγεται από εκπρόσωπους του χορηγού ή της CRO και από τους αρμόδιους φορείς (ΕΟΦ). Αρμοδιότητά τους είναι να εξετάζουν εντός της διάρκειας του κανονικού ωραρίου εργασίας, τα εξής:

1. Τις εγκαταστάσεις όπου θα διεξάγεται η μελέτη.
2. Τα μη επεξεργασμένα δεδομένα της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτότυπων αρχείων των συμμετεχόντων, εάν αυτό επιτρέπεται από όρους του εντύπου συγκατάθεσης που υπογράφεται και την ισχύουσα νομοθεσία.
3. Να τεκμηριώνουν ότι η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο και σε συμμόρφωση με τις ισχύουσες νομοθετικές διατάξεις και κανονιστικές απαιτήσεις, συμπεριλαμβανομένων των νόμων και κανονισμών περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, καθώς και ασφάλειας και επεξεργασίας των δεδομένων.

Ο κύριος ερευνητής θα ενημερώσει άμεσα τον χορηγό σε περίπτωση που κάποια αρμόδια αρχή διεξάγει έλεγχο, προγραμματισμένο ή μη, και θα του κοινοποιεί αντίγραφο της σχετικής αλληλογραφίας με την αρμόδια αρχή για τα αποτελέσματα του ελέγχου. Κατόπιν, το νοσοκομείο και ο κύριος ερευνητής επιβεβαιώνουν ότι θα λάβουν τα απαραίτητα μέτρα για τυχόν ελλείψεις που επισημάνθηκαν κατά την διάρκεια του ελέγχου. Επιπλέον, ο χορηγός θα έχει το δικαίωμα να επιθεωρήσει και να εγκρίνει οποιαδήποτε αλληλογραφία προς τις αρμόδιες αρχές σχετικά με τα αποτελέσματα του ελέγχου, πριν από την υποβολή της από το νοσοκομείο και τον κύριο ερευνητή.



Η διασφάλιση και ο έλεγχος της ποιότητας της παρούσας μελέτης θα γίνεται από τον χορηγό (ή τους εκπροσώπους του) ή από τις ρυθμιστικές αρχές. Ο ελεγκτής της διασφάλισης ποιότητας θα έχει πρόσβαση σε όλα τα ιατρικά αρχεία, τα αρχεία και την αλληλογραφία του ερευνητή σχετικά με την μελέτη και την ενημερωμένη τεκμηρίωση συγκατάθεση αυτής της κλινικής μελέτης. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ακρίβεια, συνέπεια και αξιοπιστία των στοιχείων, θα πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα μέτρα:

1. Εκπρόσωποι από κάθε κέντρο της μελέτης θα έχουν την ευκαιρία να παραβρεθούν σε μια συνάντηση με τον κύριο ερευνητή κατά την οποία θα συζητηθούν οι διαδικασίες δοκιμής.
2. Το κλινικό εργαστήριο που θα αναλύει όλες τις μετρήσεις όλων των δειγμάτων αίματος θα είναι ένα και κεντρικό για όλο τον πληθυσμό της μελέτης.
3. Οι καταστάσεις αιμορραγίας και έναρξης ανεπιθύμητων συμβάντων θα πρέπει να είναι τεκμηριωμένες.
4. Η τακτική εποπτεία από την αρμόδια επιτροπή.

## 11 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας είναι η εμφάνιση του πρώτου περιστατικού εγκεφαλικού ή ισχαιμικού επεισοδίου και η ανάλυσή της θα βασιστεί στο “Cox proportional hazards model”. Ο υπολογισμός των HR, αναλογιών σχετικού κινδύνου και των ορίων εμπιστοσύνης τους θα χρησιμοποιηθούν για αποδείξουν την μη κατωτερότητα του DE έναντι της βαρφαρίνης. Για να υποστηριχθεί η υπόθεση μη κατωτερότητας, το άνω όριο ενός one-sided 97.5% διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου αποτελέσματος με την χρήση του DE έναντι αυτής της βαρφαρίνης, πρέπει να πέσει στο 1.46. Το συγκεκριμένο non-inferiority margin προκύπτει από μία μετά-ανάλυση μελετών που συγκρίνουν την χρήση VKAs με αντίστοιχες θεραπείες ελέγχου για την αντιμετώπιση της AF (3), όπου το non-inferiority margin ορίζεται σύμφωνα με το άνω όριο 95% διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου του κυρίου αποτελέσματος της ομάδας ελέγχου έναντι αυτής που λάμβανε βαρφαρίνη

Η μηδενική υπόθεση της μελέτης είναι ότι η τιμή του HR του DE έναντι της βαρφαρίνης, στην πρόληψη του ποσοστού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής, θα είναι ίση ή μεγαλύτερη του non-inferiority margin ( $\delta \geq 1.46$ ). Η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι η τιμή του HR του DE έναντι της βαρφαρίνης είναι μικρότερη του ( $\delta < 1.46$ ). Το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης του συγκεκριμένου HR, θα συγκριθεί με το  $\delta$  για ένα τεστ μη κατωτερότητας.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων στο δείγμα της RE-LY θα είναι συνάρτηση του non-inferiority margin, του ρυθμού εμφάνιση της κύριας μεταβλητής και της διάρκειας του, την δύναμη της πιθανότητας να δεχθούμε την μηδενική υπόθεση (σφάλμα τύπου II) και του επιπέδου σημαντικότητας για να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση (σφάλμα τύπου I). Επειδή συγκρίνονται δύο δόσεις του DE έναντι

της βαρφαρίνης, θα υιοθετηθεί η μέθοδος Hochberg (22) για την εξαγωγή του δείγματος. Σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής και την περίοδο της μελέτης, ορίζεται ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων θα είναι τουλάχιστον 15,000, ώστε να επιτευχθεί η συλλογή τουλάχιστον 450 περιπτώσεων, με τον προσδοκώμενο μέσο ρυθμό εμφάνισης της κύριας μεταβλητής να είναι ίσος με 1.6% (14). Επιπλέον, αναμένεται η τιμή της δύναμης να δεχθούμε μη κατωτερότητα του DE να είναι 84% σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.025$  (1-sided) (14)

Στην κύρια ανάλυση θα εξεταστεί η μηδενική υπόθεση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανάλυσης του Cox για να εξαχθούν οι τιμές των P-values, διαστημάτων εμπιστοσύνης και αναλογιών σχετικού κινδύνου. Για να ληφθεί υπόψη η μελέτη και των δύο δόσεων DE έναντι της βαρφαρίνης, θα ορίζουμε ως πιθανό κριτήριο το πότε η μεγαλύτερη τιμή ενός εκ των δύο one-sided P-values για τις δύο δόσεις του DE γίνει μικρότερο από .0.025, περίπτωση κατά την οποία και οι δύο θεραπείες θεωρούνται μη κατώτερες. Εάν η μέγιστη τιμή των one-sided P-values είναι ίση ή μεγαλύτερη από το 0.025, τότε η ελάχιστη τιμή των one-sided P-values είναι μικρότερη από το 0.0125 για να μπορεί να καταστεί ικανή η υπόθεση της στατιστικής σημαντικότητας. Όλες οι αναλύσεις θα διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της intention-to-treat (ITT) ανάλυσης. Σε περίπτωση που υπάρξουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και αποδειχθεί η μη κατωτερότητα και των δύο δόσεων του DE, τότε θα επανεξεταστούν μέσω ενός two-tailed τεστ superiority. Η αιτιολόγηση της χρήσης ενός τεστ μη κατωτερότητας, βασίζεται στο γεγονός ότι το στην συγκεκριμένη μελέτη, το DE θεωρείται ισοδύναμα αποτελεσματικό με την βαρφαρίνη, αλλά με ασφαλέστερο προφίλ.

Σημαντική θα ήταν και η εκτέλεση ενός Chi-square τεστ για να συγκριθεί η εμφάνιση AE(s) μετά τη διακοπή της θεραπείας (5). Επιπλέον ο πληθυσμός της μελέτης θα βασιστεί σε ασθενείς που έπαιρναν ήδη αγωγή με VKAs και μπορεί να διαφέρουν τα επίπεδα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν για λιγότερο από 2 μήνες. Επομένως, θα γίνει και μια ανάλυση υποομάδας (subgroup analysis), όπου θα συγκρίνονται οι δύο δόσεις του DE έναντι της βαρφαρίνης στις δύο αυτές ομάδες ασθενών με στόχο την μελέτη του κύριου καταληκτικού σημείου και των αιμορραγιών (5). Επιπλέον, θα σχεδιαστεί και μια ανάλυση αποτελεσματικότητας (efficacy analysis) με σκοπό την διερευνηθεί το εύρος αποτελεσματικότητας των αντιπηκτικών φαρμάκων. Σε αυτή την μέθοδο, θα υπολογίζονται ποσοστά του δείκτη INR που θα σχετίζονται με την επίπτωση συγκεκριμένων συμβάντων όπως αιμορραγία ή θρομβοεμβολής. Ο αριθμητής του ποσοστού επίπτωσης θα βασίζεται σε τιμές του INR την στιγμή του συμβάντος και ο παρανομαστής από το άτομο-χρόνο κάθε τιμής του INR το οποίο θα υπολογίζεται από όλες τις μετρήσεις του INR των ασθενών κατά την διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης. Αυτή η μέθοδος αποσκοπεί στον προσδιορισμό των βέλτιστων φαρμακολογικών αποτελεσμάτων της αντιπηκτικής αγωγής, τα οποία μπορούν να σχηματίσουν μια ορθολογική αφετηρία για την επιλογή των επιπέδων σε επόμενες κλινικές δοκιμές(23).

Τέλος, θα πραγματοποιηθεί και μια pre-protocol ανάλυση, που θα συγκρίνει τα αποτελέσματα στις ομάδες ασθενών που ολοκλήρωσαν την θεραπεία μέχρι το τέλος. Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα

με βάση την intention-to-treat (ITT) ανάλυση και pre-protocol ανάλυση συμφωνούν, τότε θα αποδειχθεί η μη κατωτερότητα του DE έναντι της βαρφαρίνης.

Για να αποφευχθεί η εμφάνιση μεροληψίας στα αποτελέσματα της μελέτης, θα υιοθετηθεί μία τυφλοποιημένη μέθοδος. Συγκεκριμένα, η δραστική ουσία θα είναι γνωστή στους συμμετέχοντες και στο προσωπικό της μελέτης, όμως δεν θα είναι γνωστή η δόση αυτής. Επιπλέον, η ύπαρξη και συμπλήρωση ερωτηματολογίου από τους συμμετέχοντες σε κάθε επίσκεψη θα επιτρέψει την καταγραφή όλων των πιθανών συμπτωμάτων, τα οποία θα εξεταστούν περεταίρω από ειδική επιτροπή. Μέσω των παραπάνω διαδικασιών θα επιτευχθεί μεγιστοποίηση της αμεροληψίας των αποτελεσμάτων.

Επίσης, η intention-to-treat (ITT) ανάλυση δεν συνηθίζεται να χρησιμοποιείται στις μελέτες μη κατωτερότητας διότι εμπεριέχει τις πιθανές απώλειες ασθενών από την μελέτη και τείνει σε σφάλμα των αποτελεσμάτων οδηγώντας τα στην ισότητα των δύο θεραπειών. Η per-protocol ανάλυση η οποία συγκρίνει όλους τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την θεραπεία και δεν υπήρχαν σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, είναι πιο επιθυμητή αλλά μπορεί να προκύψει σφάλμα στα αποτελέσματα. Για αυτό το λόγο, η βιβλιογραφία προτείνει την χρήση και των δύο αναλύσεων όταν πρόκειται για μελέτες μη κατωτερότητας (15).

## **12 ΕΓΓΡΑΦΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ, ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΟΠΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ**

Το προσωπικό της μελέτης θα διατηρήσει τα απαραίτητα ιατρικά και ερευνητικά αρχεία για αυτή τη μελέτη, σύμφωνα με ICH E6, τμήμα 4.9 και τις ρυθμιστικές και θεσμικές απαιτήσεις για την προστασία του απορρήτου για τους συμμετέχοντες της μελέτης και θα είναι υπεύθυνο για την ακριβή τεκμηρίωσή τους, υπό την εποπτεία του ερευνητή. Το προσωπικό της μελέτης θα επιτρέψει σε εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους του χορηγού ή της CRO και ρυθμιστικούς οργανισμούς να εξετάσουν (και όταν απαιτείται από την ισχύουσα νομοθεσία, για να αντιγράψουν) τα αρχεία της έρευνας για σκοπούς όπως α) αξιολόγησης και διασφάλισης ποιότητας, β) λογιστικούς ελέγχους, γ) ασφάλειας της μελέτης, δ) προόδου και ε) εγκυρότητας των δεδομένων.

Ο ερευνητής έχει την ευθύνη για την ακρίβεια, πληρότητα και επικαιροποίηση των δεδομένων που υποβάλλονται και την κατάλληλη οργάνωσή τους ώστε να εξασφαλίζεται η ακριβής ερμηνεία τους. Ο ερευνητής θα διατηρεί ιστορικό των συμμετεχόντων της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των CRFs, και των εγγράφων αναφοράς. Στο CRF θα καταγράφονται, λεπτομερώς, για κάθε συμμετέχοντα, η ύπαρξη παράλληλων φαρμακευτικών αγωγών, το είδος των εξετάσεων που διεξήχθησαν με τα αντίστοιχα παθολογικά ευρήματα, οι AEs και η επιστροφή των άδειων ή περισσευούμενων συσκευασιών από τους συμμετέχοντες. Προβλήματα και AEs θα πρέπει να επανεξετάζονται από τον ερευνητή, ο οποίος θα πρέπει να ενημερώνει τον χορηγό άμεσα για τυχόν επείγοντα μέτρα ασφαλείας καθώς και για τυχόν σοβαρές παραβιάσεις του GCP πρωτοκόλλου/ICH.

## 12.1 Καταχωρήσεις

Τα αρχεία που θα αποθηκεύονται στην ηλεκτρονική βάση, για μεμονωμένους ασθενείς, θα πρέπει να παρέχονται από τον χορηγό. Σχετικές πληροφορίες για την δικαιοδοσία των φαρμάκων, αναφέρονται στην υποενότητα 6.4.

### 12.1.1 Έγγραφα αναφοράς

Τα έγγραφα αναφοράς παράσχουν αποδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη του ασθενούς και την τεκμηρίωση της ακεραιότητας των δεδομένων που συλλέχτηκαν και υπάρχουν στην e-CRF, θα πρέπει να φυλάσσονται για τουλάχιστον 15 έτη (ή ανάλογα με τις εφαρμοστέες τοπικές και διεθνής αρχές). Θα είναι στην κατοχή του ερευνητή ο οποίος θα τα διαθέτει στον χορηγό όποτε του ζητηθεί. Επιπλέον, θα πρέπει να παρέχονται στο χορηγό, τα ακόλουθα αντίγραφα:

1. Για κάθε συμβάν: ένα αντίγραφο του εξιτηρίου από το νοσοκομείο και την κλινική αναφορά του συμβάντος από τον ερευνητή.
2. Για κάθε θάνατο ή ξαφνικό θάνατο: ένα αντίγραφο του πιστοποιητικού θανάτου(εάν είναι διαθέσιμο), του αποτελέσματος της αυτοψίας και των EGG (το σύνολο μαζί με το αρχικό), άλλες σχετικές αναφορές και μαρτυρίες αυτόπτων μαρτύρων.
3. Για MI: αντίγραφο των καταγραφών των EGG, των βιοχημικών εκθέσεων (π.χ. καρδιακή δεικτες) που επιλέγονται από σειριακές εξετάσεις (π.χ., οι μέγιστες τιμές) σχετικά με την διάγνωση του MI ή επανάληψή του, των εκθέσεων της αυτοψίας (εάν υπάρχει) ή άλλων σχετικών αναφορών (στεφανιαία αγγειογραφία, υπερηχογράφημα).
4. Για εγκεφαλικό επεισόδιο: αντίγραφο των εκθέσεων από το CT-scan / MRI και των ταινιών, των εκθέσεων αυτοψίας (εάν υπάρχει) ή άλλων σχετικών εκθέσεων (π.χ. αγγειογραφία, υπερηχογράφημα Doppler).

### 12.1.2 Διατήρηση αρχείων μελέτης

Τα αρχεία της μελέτης θα πρέπει να παραμένουν καταχωρημένα το πολύ 3 χρόνια από την ημερομηνία καταχώρησης στο εθνικό ινστιτούτο υγείας.

Οι καταχωρήσεις της μελέτης θα πρέπει να διατηρούνται το πολύ 2 χρόνια μετά από την τελευταία έγκριση κυκλοφορίας ή για περισσότερο, εάν απαιτείται από τους τοπικούς κανονισμούς. Ευθύνη του χορηγού είναι η ενημέρωση του ερευνητή για την μη χρησιμότητα της διατήρησης των αρχείων, όπου καταστροφή των οποίων απαιτεί την γραπτή έγκριση του χορηγού.

## 12.2 Αποκλίσεις πρωτοκόλλου

Απόκλιση πρωτοκόλλου είναι η μη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης, GCP, ή εγχειρίδιο απαιτήσεων, είτε από πλευράς των συμμετεχόντων ή του ερευνητή/προσωπικού της μελέτης. Οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες πρόκειται να αναπτυχθούν από το προσωπικό της

μελέτης και να εφαρμοστούν άμεσα. Αυτές οι ενέργειες είναι σύμφωνες με την συμμόρφωση του ερευνητή και χορηγού στο ICH E6:

- Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, υποενότητες 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3, και 4.5.4.
- Διασφάλιση ποιότητας και ποιοτικού ελέγχου, υποενότητα 5.1.1.
- Μη συμμόρφωση, υποενότητες 5.20.1 και 5.20.2.

Οι αποκλίσεις από το πρωτόκολλο πρέπει να αναφέρονται στα επίσημα έγγραφα του κάθε συμμετέχοντα και να γνωστοποιούνται άμεσα στην ΕΕΔ.

## **13 ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ, ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΗΛΩΣΗ ΑΠΟΡΡΗΤΟΥ**

### **13.1 Ηθικά πρότυπα**

Ο ερευνητής συμφωνεί να παρέχει την επαγγελματική του εξειδίκευση και γνώση για την διεξαγωγή της μελέτης σύμφωνα με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και σύμφωνα με τις διατάξεις της ισχύουσας Κοινοτικής και Εθνικής νομοθεσίας περί κλινικών μελετών και περί εφαρμογής Ορθής Κλινικής Πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH-GCP).

### **13.2 Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού**

Το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού θα είναι υπεύθυνο για την εποπτεία του πρωτοκόλλου, του έντυπου συγκατάθεσης και των απαραίτητων εργαλείων για τη διεξαγωγή της μελέτης, καθώς και για υποβολή αναφορών ή σχετικών με τη μελέτη εγγράφων στην ΕΕΔ για έλεγχο και έγκριση. Θα πρέπει να εγκρίνει το πρωτόκολλο και το έντυπο συγκατάθεσης, πριν την εγγραφή των συμμετεχόντων. Θα εξετάζει και θα εγκρίνει τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου πριν την αποστολή του για αναθεώρηση και έγκριση από την ΕΕΔ.

### **13.3 Διαδικασία επίσημης συγκατάθεσης**

Η επίσημη συγκατάθεση είναι μια διαδικασία που έχει ξεκινήσει πριν από την εγγραφή των ενδιαφερόμενων στην μελέτη και συνεχίζεται καθ 'όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους σε αυτήν. Στους ενδιαφερόμενους, και στα συγγενικά τους πρόσωπα, παρέχεται μια λεπτομερής συζήτηση για τους κινδύνους και τα πιθανά οφέλη αυτής της μελέτης και ένα έντυπο συγκατάθεσης όπου παρουσιάζονται οι απαραίτητες διαδικασίες. Η παροχή και έγκρισή του γίνεται από το συμβούλιο φαρμακοεπαγρύπνησης του χορηγού και ο κάθε ενδιαφερόμενος οφείλει να το διαβάσει και να το επανεξετάσει ή σε ειδικές περιπτώσεις να ενημερωθούν από τρίτους (πχ οι τυφλοί). Στους ενδιαφερόμενους θα παρέχεται ένα αντίγραφο. Ο ερευνητής ή εκπρόσωπος θα εξηγήσει την μελέτη και τους στόχους της στο κάθε συμμετέχοντα και θα επιλύσει τυχόν απορίες τους.

Τα δικαιώματα και η φροντίδα των ενδιαφερόμενων θα προστατεύονται από το γεγονός ότι η ποιότητα της κλινικής φροντίδας τους δεν θα επηρεαστεί αρνητικά αν αρνηθούν να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη. Η διαδικασία αυτή θα καταγράφεται από το αντίστοιχο κλινικό ή ερευνητικό κέντρο της μελέτης.

#### **13.4 Απόρρητο συμμετεχόντων της μελέτης**

Τα θέματα απορρήτων θα τηρούνται από τους ερευνητές, το προσωπικό της μελέτης, καθώς και τον χορηγό και τους εκπρόσωπούς τους. Το απόρρητο στηρίζει την διεξαγωγή και μελέτη των βιολογικών δειγμάτων και γενετικών εξετάσεις, καθώς και οποιαδήποτε πληροφορία της μελέτης που αφορά τους συμμετέχοντες. Το πρωτόκολλο της μελέτης, η τεκμηρίωση, τα δεδομένα, καθώς και οι άλλες πληροφορίες θα πραγματοποιούνται με απόλυτη εχεμύθεια και απαγορεύεται να γνωστοποιούνται σε τρίτους χωρίς την γραπτή έγκριση του χορηγού.

### **14 ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Τα δικαιώματα της πνευματικής ιδιοκτησίας των πληροφοριών και δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη είναι στην δικαιοδοσία του χορηγού και συγκεκριμένα:

1. Έγγραφα, οπτικοακουστικό υλικό, ηλεκτρονική αλληλογραφία. Ο ίδιος, μπορεί να τα χρησιμοποιήσει για όποιο σκοπό επιθυμεί και σύμφωνα με τους ισχύοντες νόμους περί προστασίας δεδομένων των συμμετεχόντων και περί ασφάλειας και απορρήτου της επεξεργασίας και τους όρους της παρούσας σύμβασής του.
2. Όλα τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας του κύριου ερευνητή και των συνεργατών του, σύμφωνα με τους όρους της παρούσας σύμβασης.
3. Οποιαδήποτε τεχνογνωσία εφευρεθεί και χρησιμοποιηθεί από τον κύριο ερευνητή για την διεξαγωγή της μελέτης. Το νοσοκομείο και ο κύριος ερευνητής, δηλώνουν με έγγραφη αναφορά ότι δεν θα χρησιμοποιήσουν τις τεχνογνωσίες για άλλους σκοπούς χωρίς την έγκριση του χορηγού
4. Οι εμπιστευτικές πληροφορίες, δηλαδή διαδικασίες παραγωγής, επιστημονικά στοιχεία, προηγούμενα κλινικά δεδομένα που παρέχονται στο νοσοκομείο και στον κύριο ερευνητή και δεν έχουν δημοσιευτεί.

Οι υποχρεώσεις του κύριου ερευνητή είναι:

1. Δημοσίευση αποτελεσμάτων της μελέτης και απαραίτητων πληροφοριών που σχετίζονται ή επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα. Σε περίπτωση που επιθυμεί να δημοσιεύσει πληροφορίες σχετικά με την μελέτη, θα πρέπει να λάβει έγγραφη συγκατάθεση από τον χορηγό.
2. Στις πολυκεντρικές μελέτες, πρέπει πρώτα να δημοσιευτούν τα ενοποιημένα αποτελέσματα από τα ερευνητικά κέντρα και έπειτα να δημοσιεύσει τα αντίστοιχα αποτελέσματα του προσωπικού του ερευνητικού κέντρου.
3. Τήρηση των σχετικών νόμων και των αρχών πρακτικής/ συμπεριφοράς που θα του υπαγορεύσει ο χορηγός.
4. Να γνωρίζει και να αποδέχεται ότι ορισμένα προσωπικά του στοιχεία, όπως η αμοιβή, θα μπορεί να τα γνωστοποιεί ο χορηγός (ή ο όμιλος της εταιρείας) σε τρίτους.

## 15 ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Andrikopoulos, G.K., Fragoulakis, V., and Maniadakis, N. 2013. Economic Evaluation of Dabigatran Etxilate in the Management of Atrial Fibrillation in Greece. *Hellenic J Cardiology* 54:289-300.
2. Go, A.S., Hylek, E.M., Borowsky, L.H., Phillips, K.A., Selby, J.V., and Singer, D.E. 1999. Warfarin Use among Ambulatory Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Annals of Internal Medicine* 131:927-934.
3. Hart, R.G., Benavente, O., McBride, R., and Pearce, L.A. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131:492-501.
4. Banerjee, A., Marin, F., and Lip, G.Y. 2011. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke* 42:3316-3322.
5. Connolly , S.J., Ezekowitz , M.D., Yusuf , S., Eikelboom , J., Oldgren , J., Parekh , A., Pogue , J., Reilly , P.A., Themeles , E., Varrone , J., et al. 2009. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 361:1139-1151.
6. Uchino, K., and Hernandez, A.V. 2012. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 172:397-402.
7. Larsen, T.B., Rasmussen, L.H., Skjoth, F., Due, K.M., Callreus, T., Rosenzweig, M., and Lip, G.Y. 2013. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 61:2264-2273.
8. Chen, B.C., Viny, A.D., Garlich, F.M., Basciano, P., Howland, M.A., Smith, S.W., Hoffman, R.S., and Nelson, L.S. 2012. Hemorrhagic complications associated with dabigatran use. *Clinical Toxicology* 50:854-857.
9. Béné, J., Saïd, W., Rannou, M., Deheul, S., Coupe, P., and Gautier, S. 2012. Rectal Bleeding and Hemostatic Disorders Induced by Dabigatran Etxilate in 2 Elderly Patients. *Annals of Pharmacotherapy* 46:e14.



10. Hernandez, I., Baik, S., Piñera, A., and Zhang, Y. 2015. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Internal Medicine* 175:18-24.
11. Freeman, J.V., Zhu, R.P., Owens, D.K., Garber, A.M., Hutton, D.W., Go, A.S., Wang, P.J., and Turakhia, M.P. 2011. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 154:1-11.
12. Clemens, A., Peng, S., Brand, S., Brueckmann, M., Kansal, A., Lim, J., Noack, H., Sander, S., and Sorensen, S. 2014. Efficacy and Cost-Effectiveness of Dabigatran Etexilate Versus Warfarin in Atrial Fibrillation in Different Age Subgroups. *The American Journal of Cardiology* 114:849-855.
13. Naganuma, M., Shiga, T., Nagao, T., Suzuki, A., Murasaki, K., and Hagiwara, N. Effectiveness and safety of dabigatran versus warfarin in “real-world” Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *Journal of Arrhythmia*.
14. Ezekowitz, M.D., Connolly, S., Parekh, A., Reilly, P.A., Varrone, J., Wang, S., Oldgren, J., Themeles, E., Wallentin, L., and Yusuf, S. 2009. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal* 157:805-810.e802.
15. Snapinn, S.M. 2000. Noninferiority trials. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 1:19-21.
16. Petersen, P., Godtfredsen, J., Boysen, G., Andersen, E., and Andersen, B. 1989. PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMISED TRIAL OF WARFARIN AND ASPIRIN FOR PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION. *The Lancet* 333:175-179.
17. Investigators\*, T.B.A.A.T.f.A.F. 1990. The Effect of Low-Dose Warfarin on the Risk of Stroke in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 323:1505-1511.
18. 1991. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 84:527-539.
19. Ezekowitz, M.D., Bridgers, S.L., James, K.E., Carliner, N.H., Colling, C.L., Gornick, C.C., Krause-Steinrauf, H., Kurtzke, J.F., Nazarian, S.M., Radford, M.J., et al. 1992. Warfarin in the

- Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 327:1406-1412.
20. Connolly, S.J., Laupacis, A., Gent, M., Roberts, R.S., Cairns, J.A., and Joyner, C. 1991. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *Journal of the American College of Cardiology* 18:349-355.
21. International Council for Harmonisation. 1995. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting Finalised Guideline: E2A. *Federal Register* 60:11284-11287.
22. Benjamini, Y., and Hochberg, Y. 1997. Multiple Hypotheses Testing with Weights. *Scandinavian Journal of Statistics* 24:407-418.
23. Rosendaal, F.R., Cannegieter, S.C., van der Meer, F.J., and Briet, E. 1993. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 69:236-239.

## 16 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ Α: ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ

| Διαδικασίες                   |                                     | Εγγραφή-Διαλογή<br>(Ημέρα 1) | Επίσκεψη 2<br>(ημέρα 1 ± 14) | Επίσκεψη 3<br>(ημέρα 15 ± 14) | Επίσκεψη 4<br>(ημέρα 30 ± 60) | Επίσκεψη 5-8 | Τέλος μελέτης<br>(Day X ± Y) | Προσωρινή διακοπή |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| Υπογραφή εντύπου συγκατάθεσης |                                     | X                            |                              |                               |                               |              |                              |                   |
| Αξιολόγηση κριτηρίων επιλογής |                                     | X                            |                              |                               |                               |              |                              |                   |
| Ιατρικό ιστορικό              |                                     | X                            | X                            |                               |                               |              | X                            |                   |
| Ιστορικό παράλληλης αγωγής    |                                     | X                            | X                            |                               | X                             | X            | X                            |                   |
| Παρέμβαση μελέτης             |                                     | X                            | X                            |                               | X                             | X            | X                            |                   |
| Σωματικές<br>Εξετάσεις        | Συνολικές                           | X                            |                              |                               |                               |              |                              | X                 |
|                               | Για πιθανά<br>συμπτώματα            |                              | X                            |                               |                               | (X)          | (X)                          |                   |
|                               | Ζωτικά σημάδια                      | X                            | X                            |                               | X                             | X            | X                            |                   |
| Αξιολόγηση συμπεριφοράς       |                                     |                              | X                            | X                             | X                             |              |                              | X                 |
| Αξιολόγηση ΑEs                |                                     |                              |                              | (X)                           | (X)                           | (X)          | X                            | X                 |
| Κλινικά<br>ευρήματα           | Τεστ<br>εγκυμοσύνης                 | X                            | X                            |                               | (X)                           |              | X                            |                   |
|                               | Αιματολογικές<br>Εξετάσεις          | X                            | X                            |                               | X                             | X            | X                            | X                 |
|                               | Εξετάσεις ούρων                     | X                            | X                            |                               | X                             | X            | X                            | X                 |
| Ερευνητικά<br>ευρήματα        | Αναλογία<br>1 κ.σ και 2 κ.σ<br>αίμα |                              | X                            |                               |                               | X            |                              |                   |