



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Επιστημών Υγείας - Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
*Μεθοδολογία βιοϊατρικής έρευνας, βιοστατιστική και
κλινική βιοπληροφορική*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης ως θεραπεία σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Protocol of a randomized clinical trial for assessing the effectiveness of finasteride as a treatment in men with benign prostatic hyperplasia.

Αικατερίνη Τσιόγγα

**Επιβλέπων: Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας**

Λάρισα, Φεβρουάριος 2017

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Επιστημών Υγείας - Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Μεθοδολογία βιοϊατρικής έρευνας, βιοστατιστική και
κλινική βιοπληροφορική

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης ως θεραπεία σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Αικατερίνη Τσιόγγα

Τριμελής επιτροπή:

Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας

Ηλίας Ζιντζαράς, Καθηγητής Βιομετρίας – Βιομαθηματικών

Χρήστος Χατζηχριστοδούλου, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν πολύ προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές παρεμβατικές μελέτες, που έχουν ως στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων ή θεραπευτικών αγωγών.

Κάθε κλινική μελέτη (clinical trial) σχεδιάζεται προσεκτικά και όλες οι διαδικασίες της και ο προγραμματισμός της περιγράφονται σ' ένα εγκεκριμένο κείμενο, το πρωτόκολλο. Το πρωτόκολλο καθορίζει λεπτομερώς το χρονοδιάγραμμα μιας κλινικής μελέτης, περιέχει πληροφορίες για το επιστημονικό υπόβαθρο και τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, για το σχεδιασμό και την οργάνωση της μελέτης, τους στόχους της, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών, τον αριθμό των συμμετεχόντων, τις στατιστικές μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν, καθώς επίσης πραγματεύεται ζητήματα ηθικής και εναρμονίζεται με τις ισχύουσες νομοθεσίες και κανονισμούς, που αφορούν στη διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως θέμα την ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης, ως θεραπεία σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Συγκεκριμένα, πρόκειται για ένα πρωτόκολλο μιας τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, παράλληλου σχεδιασμού, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής σε άνδρες με μέτρια συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού και διόγκωση του προστάτη, οφειλόμενη σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν.

Κλινικό πρωτόκολλο

Συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης σε συνδυασμό με συμβουλές για αλλαγές του τρόπου ζωής έναντι εικονικού φαρμάκου σε άνδρες με μέτρια συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού και διόγκωση του προστάτη, οφειλόμενη σε καλοήγη υπερπλασία, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν.

Περιγραφή

Η παρούσα μελέτη θα είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης σε συνδυασμό με συμβουλές για αλλαγές του τρόπου ζωής σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και μέτρια συμπτώματα, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή.

Μόλις ληφθεί η συγκατάθεση, κάθε ασθενής θα υποβληθεί στις διαδικασίες προκαταρκτικής αξιολόγησης, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι ο όγκος του προστάτη, ο υπολειμματικός όγκος ούρων και η μέγιστη ροή ούρων (Q_{max}) βρίσκονται εντός των κριτηρίων ένταξης. Εάν πληρούνται όλα τα κριτήρια εισαγωγής, οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε αναλογία 1:1, με το ένα σκέλος ασθενών να λαμβάνει φιναστερίδη και το άλλο σκέλος εικονικό φάρμακο. Και στα δύο σκέλη, οι ασθενείς θα λαμβάνουν συμβουλές για τον τρόπο ζωής.

Λίστα συντομογραφιών

AE	Ανεπιθύμητη ενέργεια
ΣAE	Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
BPH	Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη
CRF	Έντυπο καταγραφής περιστατικών
DRE	Δακτυλική εξέταση του ορθού
IPSS	Διεθνής βαθμολόγηση συμπτωμάτων του προστάτη
IRB	Επιστημονικό συμβούλιο νοσοκομείου
LUTS	Συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού
PSA	Ειδικό προστατικό αντιγόνο
PVR	Υπολειπόμενος όγκος ούρων μετά την ούρηση
Q_{max}	Μέγιστη ροή ούρων
TRUS	Διορθικό υπερηχογράφημα

Σύνοψη

Τίτλος μελέτης

Συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης σε συνδυασμό με συμβουλές για αλλαγές του τρόπου ζωής έναντι εικονικού φαρμάκου σε άνδρες με μέτρια συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού και διόγκωση του προστάτη, οφειλόμενη σε καλοήγη υπερπλασία, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν.

Σκοπός της μελέτης

Η αξιολόγηση, μετά από ένα έτος θεραπείας, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με φιναστερίδη σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής σε ασθενείς με μέτρια συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και διόγκωση του προστάτη, που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή.

Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη. Μετά τη λήψη συγκατάθεσης και τις διαδικασίες προκαταρκτικής αξιολόγησης, οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε δύο σκέλη, με το ένα σκέλος ασθενών να λαμβάνει φιναστερίδη και το άλλο σκέλος εικονικό φάρμακο. Και στα δύο σκέλη οι ασθενείς θα λαμβάνουν συμβουλές για τον τρόπο ζωής.

Ελεγχόμενο προϊόν, δοσολογικό σχήμα και τρόπος χορήγησης

Φιναστερίδη 5mg χορηγούμενη από το στόμα άπαξ ημερησίως σε μορφή δισκίου.

Προϊόν αναφοράς, δοσολογικό σχήμα και τρόπος χορήγησης

Εικονικό φάρμακο χορηγούμενο από το στόμα άπαξ ημερησίως σε μορφή δισκίου, πανομοιότυπο με το δισκίο φιναστερίδης.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στη μελέτη αυτή μπορούν να εισαχθούν άντρες ≥ 50 ετών, με κλινικά επιβεβαιωμένη καλοήγη υπερπλασία προστάτη, βαθμολογία IPSS 8-19, όγκο προστάτη ≥ 30 cc, τιμή PSA ορού $\geq 1,5$ ng/mL, Qmax 4-15 mL/s, οι οποίοι δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αγωγή για τα συμπτώματά τους.

Κριτήρια αξιολόγησης

Η κύρια παράμετρος αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας είναι η Διεθνής Βαθμολογία των Συμπτωμάτων του Προστάτη (IPSS). Οι δευτερεύουσες

παράμετροι αποτελεσματικότητας είναι η μέγιστη ροή ούρων (Q_{max}) και ο όγκος του προστάτη.

Στατιστικές μέθοδοι

Ένα μέγεθος δείγματος με 300 ασθενείς (150 ανά θεραπευτικό σκέλος) θα έχει ισχύ 80% να ανιχνεύσει διαφορά -2 στη συνολική βαθμολογία IPSS, λαμβάνοντας υπόψη μια τυπική απόκλιση (SD) 6 και άλφα επίπεδο 0,05.

Για την αξιολόγηση της διαφοράς μεταξύ της ομάδας των ασθενών που λαμβάνουν φιναστερίδη και αυτής του εικονικού φαρμάκου ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων, θα χρησιμοποιηθεί το t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή το αντίστοιχο μη-παραμετρικό Mann-Whitney U test, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Αντιστοίχως θα αξιολογηθεί η διαφορά ως προς τη βελτίωση της μέγιστης ροής ούρων (Q_{max}) και της μεταβολής του όγκου του προστάτη.

Πίνακας περιεχομένων

Κλινικό πρωτόκολλο	5
Λίστα συντομογραφιών	6
Σύνοψη	7
Πίνακας περιεχομένων	9
1. Γενικές πληροφορίες	11
2. Στόχοι μελέτης	13
2.1 Κύριος στόχος	13
2.2 Δευτερεύοντες στόχοι	13
3. Σχεδιασμός της μελέτης	14
4. Επιλογή των ασθενών	15
4.1 Κριτήρια ένταξης	15
4.2 Κριτήρια αποκλεισμού	16
4.3 Απόσυρση από τη μελέτη	17
4.4 Καταγραφή ολοκλήρωσης της μελέτης	18
5. Θεραπείες της μελέτης	19
5.1 Φιναστερίδη	19
5.2 Συμβουλές για τον τρόπο ζωής	19
5.3 Χειρισμός και φύλαξη του φαρμάκου	20
5.4 Κατανομή στη θεραπεία	20
5.5 Τυφλοποίηση	21
5.6 Συμμόρφωση με τη θεραπεία	21
6. Συγχορηγούμενα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες	22
6.1 Επιτρεπόμενα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες	22
6.2 Απαγορευμένα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες	22
6.3 Θεραπεία μετά τη διακοπή/ολοκλήρωση της μελέτης	22
6.4 Θεραπεία της υπερδοσολογίας με το φάρμακο της μελέτης	22
7. Αξιολογήσεις και διαδικασίες της μελέτης	23
7.1 Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	23
7.2 Σημαντικές προκαταρκτικές αξιολογήσεις και αξιολογήσεις έναρξης της θεραπείας	23
7.3 Έλεγχος κριτηρίων ένταξης	23
7.4 Λήψη ιατρικού ιστορικού	24
7.5 Λήψη ζωτικών σημείων	24
7.6 Εργαστηριακές εξετάσεις	24
7.7 Ηλεκτροκαρδιογράφημα	25
7.8 Δακτυλική εξέταση (DRE) και αξιολόγηση γυναικομαστίας	25

7.9 Διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS)	25
7.10 Μέτρηση υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση (PVR)	25
7.11 Μέτρηση της μέγιστης ροής ούρων (Qmax) με ουροροομετρία	25
7.12 Ερωτηματολόγιο IPSS	26
8. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	27
8.1 Αποτελεσματικότητα	27
8.1.1 Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας	27
8.1.2 Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας	27
8.2 Ασφάλεια	27
8.2.1 Τελικά σημεία αξιολόγησης της ασφάλειας	27
8.2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες	27
8.2.2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)	28
8.2.2.2 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ)	28
8.2.3 Εργαστηριακές εξετάσεις	29
8.2.4 Εγκυμοσύνη της συντρόφου	30
8.3 Αξιολόγηση ολοκλήρωσης της μελέτης από τους ασθενείς	30
9. Διαχείριση δεδομένων	31
10. Ανάλυση δεδομένων και στατιστικά ζητήματα	32
10.1 Υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος	32
10.2 Χαρακτηριστικά ασθενών	32
10.3 Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας	32
10.4 Αναλύσεις ασφαλείας	32
11. Ζητήματα διεξαγωγής της μελέτης	33
11.1 Δημοσίευση πληροφοριών στη διεύθυνση www.clinicaltrials.gov	33
11.2 Επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου (IRB)	33
11.3 Ορθή κλινική πρακτική	33
11.4 Ενημέρωση και συγκατάθεση του ασθενή	33
12. Βιβλιογραφία	35
13. Παραρτήματα	36
13.1 Παράρτημα 1: Χρονοδιάγραμμα δραστηριοτήτων	36
13.2 Παράρτημα 2: Ερωτηματολόγιο IPSS	38
13.3 Παράρτημα 3: Οδηγίες για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων	39

1. Γενικές πληροφορίες

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη αποτελεί μία από τις συχνότερες καλοήθεις παθήσεις του ανδρικού πληθυσμού, με τη συχνότητά της να αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, επηρεάζοντας το 50% των ανδρών ηλικίας 50-60 και το 90% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών. Μικροσκοπικά, η πάθηση χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των κυττάρων της μεταβατικής ζώνης. Ταυτόχρονα εμφανίζεται αύξηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών του προστάτη και του κυστικού αυχένα.

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη σχετίζεται με μία πληθώρα συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (lower urinary tract symptoms – LUTS), τα οποία διακρίνονται σε ερεθιστικά (συχνουρία, νυκτουρία, επιτακτικότητα) και αποφρακτικά (δυσχέρεια έναρξης, μειωμένη ακτίνα ούρησης, διακεκομμένη ούρηση, μείωση ακτίνας ούρησης, αίσθημα ατελούς κένωσης της κύστης). Τα LUTS σχετίζονται σημαντικά με την ηλικία και έχουν δυναμικό χαρακτήρα: σε κάποιους ασθενείς μπορεί να παραμένουν και προοδευτικά να αυξάνονται, ενώ σε άλλους υφίονται. Τα συμπτώματα αυτά προκαλούν σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αν δεν υπάρξει αντιμετώπιση, η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως οξεία επίσχεση ούρων, αιματουρία, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και αποφρακτική ουροπάθεια.

Η συνήθης ιατρική φροντίδα για άνδρες με συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη κλιμακώνεται από την προσεκτική παρακολούθηση μέχρι τη λήψη ενός ή πολλαπλών φαρμάκων και τέλος τη χειρουργική επέμβαση, εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά ή αρκετά ενοχλητικά, ώστε να απαιτείται παρέμβαση. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη στρατηγική στην ουρολογική πρακτική είναι το σύστημα της διαδοχικής κλιμακωτής θεραπείας, όπου ιατρός και ασθενής αποφασίζουν μεταξύ τους σχετικά με την έναρξη της θεραπείας.

Η προσεκτική παρακολούθηση (watchful waiting) αποτελεί επιλογή για πολλούς ασθενείς με LUTS με μη-ενοχλητικά συμπτώματα, καθώς λίγοι μόνο απ' αυτούς θα οδηγηθούν σε επίσχεση ούρων ή άλλες επιπλοκές, ενώ κάποιοι παραμένουν σταθεροί για αρκετά χρόνια. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι περίπου το 85% των ασθενών με ήπια LUTS παρέμειναν σταθεροί για ένα χρόνο (Netto 1999). Κατάλληλοι για προσεκτική παρακολούθηση θεωρούνται ασθενείς με ήπια έως μέτρια LUTS, που δεν ενοχλούνται από τα συμπτώματά τους. Η εκπαίδευση για αλλαγή του τρόπου ζωής, στα πλαίσια της προσεκτικής παρακολούθησης, έχει βρεθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα, καθώς και τη συχνότητα για αποτυχία της θεραπείας (Brown 2007).

Για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη υπάρχουν δύο κύριες φαρμακευτικές θεραπείες.

Η πρώτη είναι οι αποκλειστές των α-αδρενεργικών υποδοχών (αλφουζοσίνη, δοξαζοσίνη, σιλοδοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη). Αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη θεραπεία των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και είναι η πρώτη επιλογή για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα.

Η δεύτερη κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς της 5α-αναγωγής (δουταστερίδη, φιναστερίδη), αποτελούν την πρότυπη θεραπεία για ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα και διόγκωση του προστάτη. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν της δράση του ενζύμου 5α-αναγωγής, το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT), ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα της DHT τόσο στο πλάσμα, όσο και στον προστάτη. Έχουν αναγνωριστεί δύο ισόενζυμα της 5α-αναγωγής: η 5α-αναγωγή τύπου I που ανευρίσκεται κυρίως σε εξωπροστατικούς ιστούς (ήπαρ, δέρμα) και η 5α-αναγωγή τύπου II, που εκφράζεται κυρίως στον προστάτη. Η δουταστερίδη αναστέλλει και τα δύο ισόενζυμα, ενώ η φιναστερίδη αναστέλλει μόνο τη δράση της 5α-αναγωγής τύπου II. Τόσο η δουταστερίδη, όσο και η φιναστερίδη μειώνουν τον όγκο του προστάτη, βελτιώνουν τις βαθμολογίες συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, βελτιώνουν τις παραμέτρους της ουροροομετρίας (Kirby 1993) μειώνουν τον κίνδυνο οξείας επίσχεσης ούρων και της σχετιζόμενης με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη χειρουργικής επέμβασης (Roehrborn 2002, Nickel 1996).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της 5α-αναγωγής σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργία, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία και λιγότερο συχνά παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αδυναμία εκσπερμάτισης ή μείωση του όγκου σπέρματος (McConnell 2003, Roehrborn 2010, Naslund 2007). Γυναικομαστία εμφανίζεται σε περίπου 1-2% των ασθενών.

2. Στόχοι μελέτης

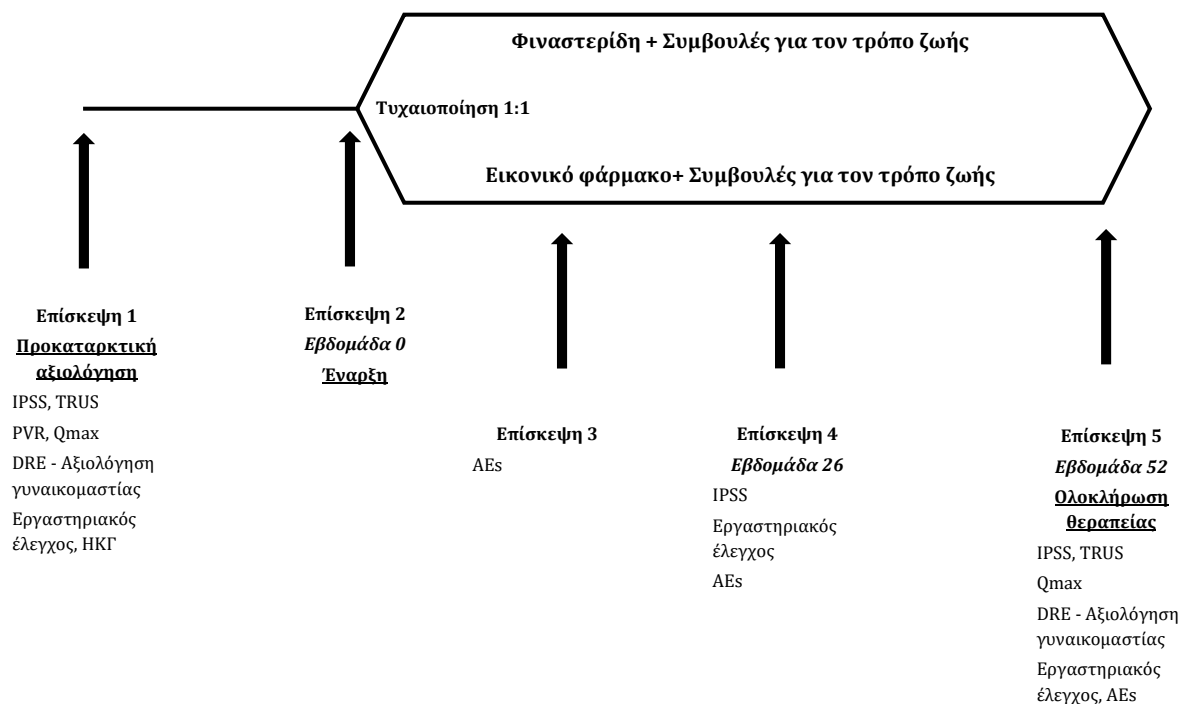
2.1 Κύριος στόχος

- Η αξιολόγηση, μετά από ένα έτος θεραπείας, της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης 5mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής, ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της βαθμολογίας IPSS σε ασθενείς με μέτρια LUTS και διόγκωση του προστάτη, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή.

2.2 Δευτερεύοντες στόχοι

- Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με φιναστερίδη 5mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής ως προς την αύξηση της μέγιστης ροής ούρων (Q_{max}) σε ασθενείς με μέτρια LUTS και διόγκωση του προστάτη, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή.
- Η αξιολόγηση της μεταβολής του όγκου του προστάτη μετά από ένα έτος θεραπείας με φιναστερίδη 5mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια LUTS και διόγκωση του προστάτη.

3. Σχεδιασμός της μελέτης



Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη. Οι ασθενείς, μετά την υπογραφή συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, θα υποβληθούν σε προκαταρκτική αξιολόγηση για την εισαγωγή στη μελέτη και όσοι από αυτούς κρίνονται κατάλληλοι, θα τυχαιοποιηθούν σε μία από τις δύο ακόλουθες ομάδες θεραπείας (με αναλογία 1:1).

- Φιναστερίδη 5mg σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής
- Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής

Οι ασθενείς θα λαμβάνουν μόνοι τους τη θεραπεία της μελέτης άπαξ ημερησίως μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

Στη μελέτη αυτή συμμετέχουν άνδρες με μέτρια συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού (LUTS), οι οποίοι δεν έχουν λάβει στο παρελθόν καμία αγωγή (φαρμακευτική ή χειρουργική) για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Καμία παρέκκλιση από το πρωτόκολλο δεν επιτρέπεται. Η συμμόρφωση με τις διαδικασίες και αξιολογήσεις της μελέτης (βλ. *Αξιολογήσεις και διαδικασίες της μελέτης*) και με όσα καθορίζονται από το χρονοδιάγραμμα δραστηριοτήτων (βλ. *Παράρτημα*) είναι ουσιώδης.

4. Επιλογή των ασθενών

Αυτή η κλινική μελέτη μπορεί να πληροί τους σκοπούς της, μόνο αν εισαχθούν οι κατάλληλοι συμμετέχοντες. Τα παρακάτω κριτήρια καταλληλότητας για εισαγωγή έχουν σχεδιασθεί προκειμένου να επιλεγούν οι ασθενείς για τους οποίους θεωρείται κατάλληλο να χορηγηθεί η θεραπεία του πρωτοκόλλου. Προκειμένου να αποφασισθεί αν το πρωτόκολλο αυτό είναι κατάλληλο για έναν συγκεκριμένο ασθενή, πρέπει να ληφθούν υπόψη όλοι οι σχετικοί ιατρικοί και μη ιατρικοί παράγοντες.

4.1 Κριτήρια ένταξης

Οι ασθενείς που κρίνονται κατάλληλοι για τυχαιοποίηση πρέπει να πληρούν **όλα** τα ακόλουθα κριτήρια.

1. Άνδρες ≥ 50 ετών
2. Επιβεβαιωμένη κλινική διάγνωση καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.
3. Διεθνής βαθμολόγηση της συμπτωματολογίας του προστάτη (IPSS) 8-19 (μέτρια συμπτωματολογία) κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση.
4. Όγκος προστάτη ≥ 30 cc (μέσω διορθικού υπερηχογραφήματος, TRUS).
5. Ολικό ειδικό προστατικό αντιγόνο ορού (PSA) $\geq 1,5$ ng/mL κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση.
6. Μέγιστη ροή ούρων (Q_{max}) 4-15 mL/sec [από συνολικό όγκο κύστης πριν την ούρηση (αξιολογημένη μέσω υπερήχου) 150-50 mL και ελάχιστου όγκου αποβαλλόμενων ούρων 125 mL].
7. Προθυμία και δυνατότητα παροχής υπογεγραμμένου εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και συμμόρφωση με τις διαδικασίες της μελέτης.
8. Ικανότητα ανάγνωσης, κατανόησης και καταγραφής πληροφοριών στο ερωτηματολόγιο IPSS.
9. Δυνατότητα κατάποσης και συγκράτησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων.
10. Προθυμία και δυνατότητα συμμετοχής στη μελέτη για ένα έτος.
11. Οι άνδρες με γυναίκα σύντροφο με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να συμφωνήσουν να χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Η αντισύλληψη πρέπει να ξεκινήσει 2 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της θεραπείας της μελέτης μέχρι και τουλάχιστον 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, ώστε να επιτευχθεί η κάθαρση τυχόν τροποποιημένου σπέρματος μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας της μελέτης.

4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι ασθενείς που πληρούν οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια δεν πρέπει να εισαχθούν στη μελέτη.

1. Ολικό PSA ορού >10 ng/mL κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση.
2. Επίπεδα PSA ορού ≥ 4 έως ≤ 10 ng/mL κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση, αν δεν έχει αποκλειστεί κακοήθεια του προστάτη.
3. Ιστορικό, ενδείξεις ή υποψία καρκίνου του προστάτη (π.χ. θετικό αποτέλεσμα βιοψίας, ύποπτη DRE ή/και αυξανόμενο PSA).
4. Τρέχουσα ή προηγούμενη λήψη (εντός των προηγούμενων 6 μηνών από την προκαταρκτική αξιολόγηση) των ακόλουθων φαρμάκων:
 - α. αναστολείς 5 α -αναγωγάσης (φιναστερίδη, δουταστερίδη)
 - β. αποκλειστές α -αδρενεργικών υποδοχέων
 - γ. αντιχολινεργικά
 - δ. κάθε φάρμακο με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες
 - ε. φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν γυναικομαστία ή να επηρεάσουν τον όγκο του προστάτη
5. Λήψη φυτικής θεραπείας για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη εντός των προηγούμενων 2 εβδομάδων από την προκαταρκτική αξιολόγηση.
6. Άτομα που παρουσιάζουν γνωστή (άμεση ή καθυστερημένη) αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα που σχετίζονται χημικά με το φάρμακο της μελέτης ή σε έκδοχα, τα οποία σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή αποκλείουν τη συμμετοχή τους.
7. Συμμετοχή σε οποιαδήποτε κλινική μελέτη ή λήψη οποιουδήποτε ερευνητικού φαρμάκου 4 εβδομάδες πριν από την προκαταρκτική επίσκεψη ή προσδοκία έναρξης λήψης τέτοιου φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης.
8. Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στον προστάτη (συμπεριλαμβανομένων των ελαφρώς επεμβατικών θεραπειών) ή άλλων σοβαρών χειρουργικών επεμβάσεων στην ουρήθρα ή την ουροδόχο κύστη.
9. Ιστορικό κυστεοσκόπησης με εύκαμπτο ή άκαμπτο κυστεοσκόπιο 7 ημέρες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση.
10. Χειρουργική επέμβαση στην πύελο ή οποιαδήποτε άλλη πυελική διαδικασία, συμπεριλαμβανομένης της ριζικής προστατεκτομής, της πυελικής χειρουργικής επέμβασης για αφαίρεση κακοήθειας ή εκτομής εντέρου.
11. Ιστορικό ακτινοθεραπείας σε πυελικά ή σε έξω γεννητικά όργανα.
12. Ιστορικό οξείας επίσχεσης ούρων 3 μήνες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση.
13. Χρήση μόνιμου καθετήρα ή πρόγραμμα διαλειπόντων αυτοκαθετηριασμών.
14. Υπολειπόμενος όγκος ούρων μετά την ούρηση (PVR) > 250mL (μέτρηση με διακοιλιακό υπερηχογράφημα) κατά την προκαταρκτική επίσκεψη.

15. Άλλη αιτία εκτός της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, η οποία ενδέχεται κατά την κρίση του ερευνητή, να έχει ως αποτέλεσμα συμπτώματα ούρησης ή μεταβολές στο ρυθμό ροής (π.χ. νευρογενής ουροδόχος κύστη, στένωση του αυχένα της ουροδόχου κύστης, στένωση ή βαλβίδες ουρήθρας, κακοήθεια ουροδόχου κύστης, οξεία ή χρόνια προστατίτιδα, οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος).

16. Ιστορικό μη διερευνηθείσας μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής αιματοουρίας.

17. Κλινικά σημαντική νεφρική ή ηπατική νόσος ή/και κατά τις εξετάσεις διαλογής AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη, ουρία ή κρεατινίνη 1,5 φορές μεγαλύτερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

18. Κάθε ασταθής, σοβαρή, προϋπάρχουσα ιατρική πάθηση, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των εξής: έμφραγμα του μυοκαρδίου, επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αρτηριών, ασταθής στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, κλινικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 6 μήνες πριν από την επίσκεψη προκαταρκτικής αξιολόγησης, μη ελεγχόμενος διαβήτης ή πεπτικό έλκος, το οποίο δεν ελέγχεται μέσω ιατρικής διαχείρισης.

19. Ασθενείς που, κατά την κρίση του ερευνητή, κάνουν κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών ή υπήρξαν εξαρτημένοι από το αλκοόλ ή τις ναρκωτικές ουσίες τους 6 τελευταίους μήνες.

20. Ιστορικό οποιασδήποτε άλλης νόσου (συμπεριλαμβανομένων των ψυχιατρικών), που κατά την κρίση του ερευνητή ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στα αποτελέσματα της μελέτης ή να θέσει πρόσθετο κίνδυνο για τον ασθενή.

21. Κάθε σοβαρή ή/και ασταθής προϋπάρχουσα ιατρική, ψυχιατρική διαταραχή ή άλλη πάθηση, που θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενή, τη λήψη συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης ή τη συμμόρφωση προς τις διαδικασίες της μελέτης, κατά την κρίση του ερευνητή.

4.3 Απόσυρση από τη μελέτη

Ένας ασθενής μπορεί να αποσυρθεί από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή κατά την κρίση του ασθενή ή κατόπιν αιτήματος του ασθενή.

Οι αιτίες για την απόσυρση από τη μελέτη είναι οι εξής:

- Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ).
- Σημαντική απόκλιση από το πρωτόκολλο.
- Κατά την κρίση του ερευνητή.
- Απώλεια ασθενή κατά την παρακολούθηση.
- Κλείσιμο ή τερματισμός της μελέτης.
- Αναποτελεσματικότητα.

Οι ασθενείς που απομακρύνονται μετά από την τυχαιοποίηση δε θα αντικατασταθούν.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση συμπτωμάτων, οξεία επίσχεση ούρων, λοίμωξη ουροποιητικού, ακράτεια ή νεφρική ανεπάρκεια, αυτά δεν αποτελούν αιτίες απομάκρυνσης και οι ασθενείς θα ενθαρρύνονται να παραμείνουν στη μελέτη. Ωστόσο, οι ασθενείς μπορούν να αποσύρουν τη συγκατάθεσή τους ανά πάσα στιγμή και ο ερευνητής μπορεί να τον απομακρύνει κατά την κρίση του.

4.4 Καταγραφή ολοκλήρωσης της μελέτης

Ως ασθενής που ολοκλήρωσε τη μελέτη ορίζεται κάθε ασθενής που ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 52 εβδομάδων, που ολοκλήρωσε όλες τις καθορισμένες διαδικασίες της μελέτης και έχει συμμορφωθεί με το φάρμακο της μελέτης.

5. Θεραπείες της μελέτης

5.1 Φιναστερίδη

Η φιναστερίδη θα διατίθεται με τη μορφή δισκίων, καθένα από τα οποία περιέχει 5mg φιναστερίδης. Τα δισκία που θα χορηγούνται είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με ανάγλυφα “F” και “5” στην μια πλευρά.

Τα δισκία εικονικού φαρμάκου θα είναι πανομοιότυπα με τα δισκία της φιναστερίδης.

Οι ασθενείς θα λαμβάνουν μόνοι τους τη θεραπεία της μελέτης άπαξ ημερησίως, περίπου 30 λεπτά μετά τα πρώτο γεύμα κάθε ημέρας.

5.2 Συμβουλές για τον τρόπο ζωής

Οι συμβουλές για τον τρόπο ζωής θα παρασχεθούν κατά την έναρξη της θεραπείας και στα δύο σκέλη της μελέτης. Στους ασθενείς θα διατίθεται ένα φυλλάδιο, όπου θα αναφέρονται λεπτομερώς οι συμβουλές για τον τρόπο ζωής. Θα ακολουθεί συζήτηση 30 λεπτών με το νοσηλευτικό προσωπικό για το περιεχόμενο του φυλλαδίου.

Τα περιεχόμενα του φυλλαδίου θα καλύπτουν τα εξής σημεία:

Εκπαίδευση

- Συζήτηση για τη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.
- Συζήτηση για τα αίτια των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού.
- Συζήτηση για τη φυσική εξέλιξη της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των αναμενόμενων μελλοντικών συμπτωμάτων.
- Καθησυχασμός του ασθενή ότι τα συμπτώματά του δεν οφείλονται σε καρκίνο του προστάτη.

Συμβουλές τρόπου ζωής

- Περιορισμός της λήψης υγρών σε χρονικές στιγμές, όπου τα συμπτώματα είναι περισσότερο ενοχλητικά, π.χ. πριν από μεγάλα ταξίδια ή όταν ασθενής βρίσκεται εκτός σπιτιού.
- Περιορισμός της λήψης υγρών περίπου 2 ώρες πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση.

- Αποφυγή καφεΐνης ή αντικατάστασή της με εναλλακτικές ουσίες, π.χ. ροφήματα χωρίς καφεΐνη.
- Αποφυγή αλκοόλ το απόγευμα, εάν η νυκτουρία είναι ενοχλητική.
- Αντικατάσταση μεγάλων ποσοτήτων αλκοολούχων ποτών με μικρής ποσότητας αλκοολούχα ποτά, π.χ. ένα μικρό ποτήρι μύρας αντί ενός μεγάλου ποτηριού.
- Χρήση τεχνικών χαλάρωσης και διπλής ούρησης.
- Μαλάξεις στην ουρήθρα για αποφυγή της στάγδην αποβολής ούρων μετά την ούρηση.
- Χρήση τεχνικών περισπασμού (ασκήσεις μυαλού, ασκήσεις αναπνοής, περινεϊκή πίεση ή μαλάξεις του πέους), ώστε να αποσπάται η σκέψη από την ούρηση, προκειμένου να επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων.
- Επανεκπαίδευση της ουροδόχου κύστης με ενθάρρυνση των ασθενών να αναστέλλουν την ούρησή τους, ώστε να αυξηθεί σταδιακά η χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των ουρήσεων.
- Αντικατάσταση φαρμακευτικής αγωγής (κυρίως των διουρητικών) με κατάλληλες εναλλακτικές ουσίες με λιγότερες επιδράσεις στο ουροποιητικό σύστημα.
- Αποφυγή της δυσκοιλιότητας.

5.3 Χειρισμός και φύλαξη του φαρμάκου

Τα δισκία φιναστερίδης και του εικονικού φαρμάκου θα πρέπει να φυλάσσονται σε ασφαλή περιοχή υπό τις κατάλληλες συνθήκες για το προϊόν. Η πρόσβαση και η χορήγηση των φαρμάκων θα περιορίζεται στον ερευνητή και το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μελέτης και θα διανέμεται ή θα χορηγείται μόνο σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί στη μελέτη, σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Εξαιτίας της ικανότητας των αναστολέων 5α-αναγωγής τύπου II, να αναστέλλουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, αυτά τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης και της φιναστερίδης, μπορούν να προκαλέσουν ανωμαλίες στα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος εμβρύου, όταν χορηγούνται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες, δε θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με θρυμματισμένα ή σπασμένα δισκία, εξαιτίας της απορρόφησης της φιναστερίδης και του επακόλουθου κινδύνου για το άρρεν έμβρυο. Εάν υπάρξει επαφή με κάψουλες που παρουσιάζουν διαρροή, η περιοχή της επαφής πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπουνόνερο.

5.4 Κατανομή στη θεραπεία

Οι ασθενείς που πληρούν όλα τα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού στην προκαταρκτική αξιολόγηση θα τυχαιοποιηθούν σε ίσες (αναλογία 1:1) ομάδες

θεραπείας. Οι ασθενείς θα ταυτοποιηθούν από ένα μοναδικό αριθμό ασθενή, που θα παραμείνει σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

5.5 Τυφλοποίηση

Κατά την επίσκεψη τυχαιοποίησης, οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν με διπλά τυφλό τρόπο. Ούτε ο ερευνητής, ούτε ο ασθενής θα γνωρίζουν ποιο φάρμακο λαμβάνουν.

Η άρση του τυφλού είναι απαραίτητη σε περίπτωση επείγοντος περιστατικού, για λόγους ασφαλείας των ασθενών. Μετά την αποκάλυψη της ταυτότητας της θεραπείας, ο λόγος και η ημερομηνία άρσης του τυφλού πρέπει να καταγράφονται στα ιατρικά αρχεία και το CRF. Σε περίπτωση που η άρση του τυφλού οφείλεται σε ανεπιθύμητο συμβάν, πρέπει να συμπληρώνεται έντυπο ΑΕ.

5.6 Συμμόρφωση με τη θεραπεία

Η συμμόρφωση με τη θεραπεία θα αξιολογείται μέσω ερωτήσεων στον ασθενή κατά τη διάρκεια των επισκέψεων και θα καταγράφεται στα ιατρικά αρχεία.

6. Συγχορηγούμενα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες

6.1 Επιτρεπόμενα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες

Όλα τα συγχορηγούμενα φάρμακα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης θα καταγράφονται στο CRF με ένδειξη, πληροφορίες και ημερομηνίες χορήγησης.

6.2 Απαγορευμένα φάρμακα και μη φαρμακευτικές θεραπείες

Η λήψη απαγορευμένων φαρμάκων, όπως αναφέρεται στα κριτήρια αποκλεισμού, θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει την αξία των δεδομένων που συλλέγονται και να θέσει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενή. Τα παρακάτω φάρμακα δεν επιτρέπεται να λαμβάνονται ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης, εξαιτίας είτε πιθανού κινδύνου για την ασφάλεια, είτε επιζημιότητας στην ανάλυση:

- α. Οποιοσδήποτε άλλος ερευνητικός ή εμπορικός αναστολέας της 5α-αναγωγάσης.
- β. Οποιοσδήποτε αποκλειστής α-αδρενεργικών υποδοχέων.
- γ. Οποιοδήποτε αντιχολινεργικό.
- δ. Φυτοθεραπεία σχετιζόμενη με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.
- ε. Φάρμακα που είναι γνωστό ή πιστεύεται ότι μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη φιναστερίδη.
- στ. Αναβολικά στεροειδή.
- ζ. Φάρμακα με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γυναικομαστία ή θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον όγκο του προστάτη.

6.3 Θεραπεία μετά τη διακοπή/ολοκλήρωση της μελέτης

Η θεραπεία μετά τη μελέτη δε θα παρέχεται ως μέρος του πρωτοκόλλου. Μετά τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης, ο ασθενής ενδέχεται να λάβει διαφορετική ή συμπληρωματική (εκτός πρωτοκόλλου) θεραπεία κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού.

6.4 Θεραπεία της υπερδοσολογίας με το φάρμακο της μελέτης

Σε κλινικές μελέτες, έχουν χορηγηθεί δόσεις φιναστερίδης μέχρι και 400mg ημερησίως και πολλαπλές δόσεις έως και 80mg ημερησίως για 3 μήνες, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για την υπερδοσολογία με φιναστερίδη.

7. Αξιολογήσεις και διαδικασίες της μελέτης

7.1 Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης

Το υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή πριν από οποιαδήποτε ειδική για τη μελέτη διαδικασία ή αξιολόγηση.

7.2 Σημαντικές προκαταρκτικές αξιολογήσεις και αξιολογήσεις έναρξης της θεραπείας

Οι ακόλουθες αξιολογήσεις θα πραγματοποιούνται σε όλους τους ασθενείς μόλις ληφθεί η συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης και πριν από την τυχαιοποίηση.

- Επιβεβαίωση καταλληλότητας βάσει του ελέγχου κριτηρίων εισαγωγής
- Συλλογή δημογραφικών στοιχείων
- Λήψη ιατρικού ιστορικού
- Λήψη ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός)
- Εργαστηριακός έλεγχος
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Δακτυλική εξέταση (DRE) και αξιολόγηση γυναικομαστίας
- Εξέταση ούρων με stick ούρων
- Διορθικός υπέρηχος (TRUS)
- Μέτρηση υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση (PVR)
- Μέτρηση του μέγιστου ρυθμού ροής ούρων (Qmax) με ουροροόμετρο
- Συμπλήρωση ερωτηματολογίου IPSS

7.3 Έλεγχος κριτηρίων ένταξης

Μόλις ο ασθενής ολοκληρώσει τις διαδικασίες συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, μόνο τότε μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε οριζόμενη από τη μελέτη διαδικασία.

Για να είναι δυνατή η τυχαιοποίηση του ασθενή, πρέπει να πληρούνται όλα τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Τα περισσότερα από αυτά τα κριτήρια προέρχονται είτε από δεδομένα ιστορικού, που είναι καταγεγραμμένα στις ιατρικές σημειώσεις, είτε πρόκειται για διαδικασίες που θα πραγματοποιηθούν στην προκαταρκτική αξιολόγηση. Προκειμένου να υπάρχει χρόνος για τη διεξαγωγή των ήπια επεμβατικών διαδικασιών (TRUS, PVR, ουροροομετρία, εργαστηριακές εξετάσεις), υπάρχει μια χρονική περίοδος 4 εβδομάδων από την προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1) μέχρι την τυχαιοποίηση. Όλα τα υπόλοιπα κριτήρια θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι πληρούνται πριν από τη διεξαγωγή οποιασδήποτε επεμβατικής διαδικασίας.

7.4 Λήψη ιατρικού ιστορικού

Πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος του ατομικού αναμνηστικού, του οικογενειακού ιστορικού, των δημογραφικών στοιχείων, της χρήσης ουσιών, του ιστορικού της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, του ιστορικού σεξουαλικής κατάστασης και της τρέχουσας λήψης φαρμάκων του ασθενή.

7.5 Λήψη ζωτικών σημείων

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού θα γίνεται σε κάθε επίσκεψη. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης θα πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλου σφυγμομανόμετρου. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται το ίδιο όργανο σε όλες τις μετρήσεις ενός ασθενή, ενώ ιδανικό θα ήταν να χρησιμοποιείται ο ίδιος εξοπλισμός για όλους τους ασθενείς.

Κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1), η αρτηριακή πίεση θα μετράται τόσο σε ύπτια, όσο και σε όρθια θέση, για την ανίχνευση πιθανής συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης. Ο ασθενής πρέπει να παραμένει σε ύπτια θέση για 5 λεπτά πριν από την καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού στη θέση αυτή. Ο ασθενής πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση για 3 λεπτά πριν από την καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού στη θέση αυτή. Σε όλες τις υπόλοιπες επισκέψεις η αρτηριακή πίεση θα μετράται μόνο σε καθιστή θέση.

Η μέτρηση του καρδιακού ρυθμού θα γίνεται για 30 δευτερόλεπτα.

7.6 Εργαστηριακές εξετάσεις

Τα δείγματα αίματος για τον εργαστηριακό έλεγχο, που παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα, θα λαμβάνονται στην προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1), προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητα συμμετοχής στη μελέτη.

Είδος εξέτασης	Εξετάσεις
Αιματολογικές	Αιματοκρίτης, Αιμοσφαιρίνη, Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Αριθμός αιμοπεταλίων
Βιοχημικές	Γλυκόζη, AST, ALT, Αλκαλική φωσφατάση, Ουρία, Κρεατινίνη, Κάλιο, Νάτριο, Ολικές πρωτεΐνες, Λευκωματίνη, Ολική χολερυθρίνη
Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)	Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)
Εξέταση ούρων με stick	Ερυθρά αιμοσφαίρια, Λευκά αιμοσφαίρια, Γλυκόζη, Πρωτεΐνη, Νιτρικά

Εργαστηριακός έλεγχος θα πραγματοποιηθεί στην Επίσκεψη 4 και στην Επίσκεψη 5 (ολοκλήρωση θεραπείας).

Ενδέχεται να πραγματοποιηθούν πρόσθετες ή συχνότερες εργαστηριακές εξετάσεις, εφόσον απαιτείται κλινικά.

7.7 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Στην προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1) θα πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών, προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητα συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη. Η ερμηνεία των ΗΚΓ θα γίνει από ειδικό ιατρό. Ενδέχεται να πραγματοποιηθούν πρόσθετα ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της μελέτης, κατά την κρίση του ερευνητή.

7.8 Δακτυλική εξέταση (DRE) και αξιολόγηση γυναικομαστίας

Δακτυλική εξέταση του προστάτη (DRE) και αξιολόγηση γυναικομαστίας θα πραγματοποιείται στην Επίσκεψη 1 (προκαταρκτική αξιολόγηση) και στην Επίσκεψη 5 (ολοκλήρωση θεραπείας).

7.9 Διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS)

Το διορθικό υπερηχογράφημα για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη θα πραγματοποιηθεί πριν από την τυχαιοποίηση, καθώς και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ο όγκος προστάτη (mL) που προκύπτει από το TRUS θα υπολογιστεί με τη χρήση του τύπου του ελλειψοειδούς:

$$0,52 \times \text{πλάτος (cm)} \times \text{μήκος (cm)} \times \text{ύψος (cm)}$$

Αν ο όγκος του προστάτη είναι μικρότερος από 30mL, τότε ο ασθενής δεν μπορεί να τυχαιοποιηθεί.

7.10 Μέτρηση υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση (PVR)

Η μέτρηση υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση (PVR) θα πραγματοποιηθεί υπερηβικά μέσω υπερηχογραφήματος στην Επίσκεψη 1 (προκαταρκτική αξιολόγηση). Οι ασθενείς με PVR > 250mL δεν μπορούν να τυχαιοποιηθούν.

7.11 Μέτρηση της μέγιστης ροής ούρων (Qmax) με ουροροόμετρο

Η ουροροομετρία θα πραγματοποιηθεί πριν από την τυχαιοποίηση, καθώς και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα ουροροομετρίας θα θεωρηθούν έγκυρα μόνο αν ο συνολικός όγκος της ουροδόχου κύστης πριν την ούρηση (μέσω αξιολόγησης με υπέρηχο) είναι 150-550 mL και ο ελάχιστος όγκος αποβαλλόμενων ούρων είναι 125 mL. Ασθενείς με τιμή Qmax <4 ή >15 δεν μπορούν να τυχαιοποιηθούν.

7.12 Ερωτηματολόγιο IPSS

Το ερωτηματολόγιο IPSS θα χορηγηθεί στην προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1), θα συμπληρωθεί από τους ασθενείς σε έντυπη μορφή και θα ελεγχθεί από το προσωπικό της μελέτης προκειμένου να διασφαλιστεί ότι έχουν απαντηθεί όλες οι ερωτήσεις. Η συμπλήρωση θα επαναληφθεί στην Επίσκεψη 4, καθώς και στην Επίσκεψη 5 (ολοκλήρωση θεραπείας).

8. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

8.1 Αποτελεσματικότητα

8.1.1 Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας

- Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της παρούσας μελέτης είναι τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, τα οποία ορίζονται ως μεταβολή στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου IPSS από την έναρξη μέχρι και την ολοκλήρωση της μελέτης. Η βαθμολογία του ερωτηματολογίου IPSS είναι ένα έγκυρο και ευρέως αποδεκτό εργαλείο, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της βαρύτητας των LUTS, καθώς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

8.1.2 Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας

- Μεταβολή της μέγιστης ροής ούρων (Q_{max})
- Μεταβολή του όγκου του προστάτη

8.2 Ασφάλεια

8.2.1 Τελικά σημεία αξιολόγησης της ασφάλειας

- Ζωτικά σημεία
- Εργαστηριακές εξετάσεις
- Σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο έλεγχος των ζωτικών σημείων, η λήψη αίματος για τη διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και ο έλεγχος για σοβαρές ή μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πραγματοποιούνται προκειμένου να αξιολογείται η ασφάλεια της χορηγούμενης θεραπείας.

8.2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών, που έχουν εισαχθεί στη μελέτη, καθώς και για την κατάλληλη ιατρική φροντίδα των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο ερευνητής ή το προσωπικό της μελέτης θα είναι υπεύθυνοι για τον εντοπισμό, την τεκμηρίωση και την αναφορά συμβάντων που πληρούν τον ορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ).

8.2.2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

Ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) θεωρείται κάθε δυσμενές ιατρικό συμβάν που παρατηρείται σε ασθενή ή συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη, το οποίο προσωρινά συσχετίζεται με τη χρήση ενός ιατρικού προϊόντος, ανεξάρτητα από το εάν θεωρείται ότι σχετίζεται με το ιατρικό προϊόν.

Η έλλειψη φαρμακευτικής δράσης δεν αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια, καθώς σκοπός της κλινικής μελέτης είναι να καθοριστεί η δράση του φαρμάκου.

Τα ακόλουθα σχετικά με τη νόσο συμβάντα δεν πρέπει να καταγράφονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός εάν είναι σοβαρότερα από το αναμενόμενο για τις παθήσεις του ασθενή.

- Συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ατελής κένωση, συχνουρία, διαλείπουσα κένωση, επείγουσα ανάγκη ούρησης, διαλείπουσα ροή, δυσουρία, νυκτουρία).
- Μεταβολές στις απαντήσεις του ερωτηματολογίου IPSS.
- Λοίμωξη του ουροποιητικού.
- Οξεία επίσχεση ούρων.
- Ακράτεια ούρων.
- Νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με BPH.

Επίσης, ως ΑΕ δε θα πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα συμβάντα, εκτός εάν είναι σοβαρότερα από το αναμενόμενο για τις παθήσεις του ασθενή.

- Μακροσκοπική αιματουρία/αιμοσπερμία σχετιζόμενη με BPH
- Κλινικά ασήμαντες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στις αξιολογήσεις γυναικομαστίας κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκτός εάν ο ασθενής αναφέρει τη μεταβολή ανεξάρτητα.

Μετά την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, το προσωπικό της μελέτης θα καταγράφει οποιαδήποτε αλλαγή στην κατάσταση και την εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ). Οποιαδήποτε κλινικά σημαντικά ευρήματα από τους εργαστηριακούς ελέγχους, τις μετρήσεις ζωτικών σημείων ή άλλες διαδικασίες θα πρέπει να καταγράφονται.

8.2.2.2 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ)

Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (ΣΑΕ) θεωρείται κάθε δυσμενές ιατρικό συμβάν, το οποίο, σε οποιαδήποτε δόση, οδηγεί σε μία από τις ακόλουθες εκβάσεις:

- α. Θάνατος
- β. Αρχική ή παρατεταμένη νοσοκομειακή νοσηλεία
- γ. Περιστατικό απειλητικό για τη ζωή (άμεσος κίνδυνος θανάτου)

- δ. Επίμονη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα
- ε. Συγγενής ανωμαλία / Εκ γενετής ανωμαλία
- στ. Περιστατικό που θεωρείται σημαντικό από τον ερευνητή για οποιοδήποτε άλλο λόγο

Τα σημαντικά ιατρικά περιστατικά που δεν οδηγούν σε θάνατο, που μπορεί να μην αποτελέσουν απειλή για τη ζωή ή που δεν απαιτούν νοσηλεία μπορούν να θεωρούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου όταν, με βάση τη σωστή ιατρική κρίση, μπορεί να θέσουν τον ασθενή σε κίνδυνο και μπορεί να χρήζουν ιατρικής ή χειρουργικής επέμβασης, προκειμένου να προληφθεί από τις εκβάσεις που αναφέρονται στον παραπάνω ορισμό.

Οι προγραμματισμένες από πριν (πριν από την υπογραφή συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης) χειρουργικές επεμβάσεις δεν πρέπει να αναφέρονται ως ΣΑΕ, εκτός και αν η υποκείμενη ιατρική κατάσταση έχει επιδεινωθεί στη διάρκεια της πορείας της μελέτης.

Η καταγραφή των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ) ξεκινά αφού ο ασθενής υπογράψει τη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης και λάβει το φάρμακο της μελέτης. Αν ένας ασθενής εμφανίσει ΣΑΕ μετά την υπογραφή της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, αλλά πριν λάβει το φάρμακο, το συμβάν δε θα καταγραφεί, εκτός και αν ο ερευνητής αισθάνεται ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια προκλήθηκε από διαδικασία του πρωτοκόλλου.

Οι ΣΑΕ που εμφανίζονται αφότου ο ασθενής έχει λάβει την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης θα συλλέγονται για 30 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του φαρμάκου της μελέτης, ανεξάρτητα από τη γνώμη του ερευνητή σχετικά με τα αίτια. Στη συνέχεια, οι ΣΑΕ δεν απαιτείται να αναφέρονται, εκτός και αν ο ερευνητής θεωρεί ότι το περιστατικό σχετίζεται με το φάρμακο ή το σύστημα παροχής του φαρμάκου της μελέτης ή με κάποια διαδικασία του πρωτοκόλλου.

8.2.3 Εργαστηριακές εξετάσεις

Δείγματα αίματος για τον εργαστηριακό έλεγχο, θα λαμβάνονται στην προκαταρκτική αξιολόγηση (Επίσκεψη 1), προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητα συμμετοχής στη μελέτη, καθώς επίσης στην Επίσκεψη 4 και στην Επίσκεψη 5 (ολοκλήρωση θεραπείας).

Πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του φαρμάκου της μελέτης, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αξιολογήσεων πρέπει να ελέγχονται και κάθε εργαστηριακή εξέταση με τιμή εκτός του φυσιολογικού εύρους θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Οι ασθενείς με τιμές AST, ALT, χολερυθρίνης ή/και κρεατινίνης εκτός του φυσιολογικού εύρους, που καθορίζεται στα κριτήρια της μελέτης, δεν πρέπει να περιλαμβάνονται στη μελέτη.

Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις με τιμές που είναι σημαντικά μη φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της συμμετοχής στη μελέτη ή εντός 30 ημερών μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του φαρμάκου πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρι οι τιμές να επιστρέψουν στα φυσιολογικά ή τα αρχικά επίπεδα. Εάν οι τιμές αυτές δεν επιστρέψουν στις φυσιολογικές τιμές σε εύλογο χρονικό διάστημα κατά την κρίση του ερευνητή, η αιτιολογία θα πρέπει να αναγνωρίζεται.

8.2.4 Εγκυμοσύνη της συντρόφου

Εξαιτίας της ικανότητας των αναστολέων 5-α-αναγωγίας τύπου II, να αναστέλλουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, αυτά τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης και της φιναστερίδης, μπορούν να προκαλέσουν ανωμαλίες στα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος εμβρύου, όταν χορηγούνται σε έγκυο γυναίκα.

Οι πληροφορίες για την εγκυμοσύνη πρέπει να συλλέγονται από κάθε γυναίκα σύντροφο που μένει έγκυος από έναν άνδρα ασθενή που συμμετέχει στη μελέτη, υπό την προϋπόθεση ότι η εγκυμοσύνη σημειώθηκε από το διάστημα της τυχαιοποίησης του ασθενή και μέχρι και 4 εβδομάδες μετά από τη διακοπή του από τη μελέτη. Οι πληροφορίες για την εγκυμοσύνη θα καταγράφονται σε ειδικό έντυπο, αφού ληφθεί πρώτα η απαραίτητη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από τη γυναίκα σύντροφο. Η γυναίκα σύντροφος του ασθενή θα πρέπει να παρακολουθείται, προκειμένου να προσδιοριστεί η έκβαση της εγκυμοσύνης. Η παρακολούθηση δε θα διαρκέσει περισσότερο από 6 έως 8 εβδομάδες από την εκτιμωμένη ημερομηνία τοκετού.

Η ίδια η εγκυμοσύνη δε θεωρείται ΑΕ ή ΣΑΕ, ωστόσο κάθε επιπλοκή της εγκυμοσύνης ή κάθε πρόωρη διακοπή της θα καταγράφεται ως ΑΕ ή ΣΑΕ. Η αυτόματη άμβλωση θεωρείται πάντα ΣΑΕ.

8.3 Αξιολόγηση ολοκλήρωσης της μελέτης από τους ασθενείς

Για τις αναλύσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, ως ασθενής που ολοκλήρωσε τη μελέτη ορίζεται κάθε ασθενής που ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας, όλες τις καθορισμένες διαδικασίες της μελέτης και έχει συμμορφωθεί με το φάρμακο της μελέτης.

9. Διαχείριση δεδομένων

Ο όρος «έντυπο αναφοράς περιστατικών (CRF)» αναφέρεται είτε σε ένα έντυπο είτε σε ένα ηλεκτρονικό αρχείο δεδομένων, είτε και στα δύο, ανάλογα με τη μέθοδο συλλογής δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί σε αυτήν τη μελέτη.

Για κάθε ασθενή που εισάγεται στην κλινική μελέτη απαιτείται και πρέπει να συμπληρώνεται ένα έντυπο αναφοράς περιστατικών (CRF).

Ο ερευνητής φέρει την τελική ευθύνη για την ακρίβεια και την αυθεντικότητα όλων των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, καθώς και των δεδομένων ασφάλειας που έχουν εισαχθεί στα έντυπα αναφοράς περιστατικών (CRF). Τα έντυπα αναφοράς περιστατικών (CRF) πρέπει να υπογράφονται από τον ερευνητή ή το εξουσιοδοτημένο προσωπικό του, ως επιβεβαίωση ότι τα δεδομένα που περιέχονται σ' αυτά είναι αληθή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ως ιατρικά αρχεία νοούνται το αρχείο του νοσοκομείου ή ο ιατρικός φάκελος του ασθενή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα δεδομένα που συλλέγονται στα CRF πρέπει να συμφωνούν με τα δεδομένα που περιέχονται σε αυτά τα αρχεία.

10. Ανάλυση δεδομένων και στατιστικά ζητήματα

10.1 Υπολογισμός του μέγεθους του δείγματος

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος βασίζεται στην κύρια παράμετρο αποτελεσματικότητας, τη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου IPSS από την έναρξη της θεραπείας μέχρι και την ολοκλήρωσή της (Εβδομάδα 52).

Ένα μέγεθος δείγματος με 300 ασθενείς (150 ανά θεραπευτικό σκέλος) θα έχει ισχύ 80% να ανιχνεύσει διαφορά -2 στη συνολική βαθμολογία IPSS, λαμβάνοντας υπόψη μια τυπική απόκλιση (SD) 6 και άλφα επίπεδο 0,05.

10.2 Χαρακτηριστικά ασθενών

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου θα συνοψίζονται ανά ομάδα θεραπείας. Στα χαρακτηριστικά των ασθενών συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων η ηλικία, το βάρος (kg), το ύψος (cm), όπως επίσης η βαθμολογία IPSS, η μέγιστη ροή ούρων (Q_{max}) και το μέγεθος του προστάτη. Η σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων θα γίνει με το chi-square test για τις κατηγορικές μεταβλητές και με το two-sample t-test για τις συνεχείς μεταβλητές.

10.3 Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας είναι η μεταβολή στη βαθμολογία IPSS από την έναρξη της θεραπείας μέχρι και την ολοκλήρωσή της (Εβδομάδα 52). Για την αξιολόγηση της διαφοράς μεταξύ της ομάδας των ασθενών που λαμβάνουν φιναστερίδη και αυτής του εικονικού φαρμάκου ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων, θα χρησιμοποιηθεί το t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή το αντίστοιχο μη-παραμετρικό Mann-Whitney U test, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Αντιστοίχως θα αξιολογηθεί η διαφορά ως προς τη βελτίωση της μέγιστης ροής ούρων (Q_{max}) και της μεταβολής του όγκου του προστάτη.

10.4 Αναλύσεις ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα συνοψιστούν και θα παρουσιαστούν για κάθε ομάδα θεραπείας. Η συχνότητα και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών θα συγκριθούν μεταξύ της φιναστερίδης και του εικονικού φαρμάκου, χρησιμοποιώντας το chi-square test.

11. Ζητήματα διεξαγωγής της μελέτης

11.1 Δημοσίευση πληροφοριών στη διεύθυνση www.clinicaltrials.gov

Οι πληροφορίες της μελέτης από το παρόν πρωτόκολλο θα δημοσιευθούν στη διεύθυνση www.clinicaltrials.gov πριν από την έναρξη της εισαγωγής των ασθενών.

11.2 Επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου (IRB)

Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή να λάβει εγκαίρως την έγκριση του πρωτοκόλλου της μελέτης, των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου, των εντύπων συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και άλλων σχετικών εγγράφων από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. Κάθε αλληλογραφία με το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου πρέπει να τηρείται στο Αρχείο του Ερευνητή.

Οποιοδήποτε μέλος του IRB σχετίζεται άμεσα με την παρούσα μελέτη, ως ερευνητής ή ως μέλος του προσωπικού ερευνητικού κέντρου μελέτης, οφείλει να απέχει από την ψηφοφορία του IRB σχετικά με την έγκριση του πρωτοκόλλου.

11.3 Ορθή κλινική πρακτική

Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι σχετικά με τις Αρχές δεοντολογίας για τη διεξαγωγή ιατρικής έρευνας στον άνθρωπο, η οποία υιοθετήθηκε από τη Γενική Συνέλευση του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου (1996).

Επιπλέον, η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, την κατευθυντήρια οδηγία περί Ορθής Κλινικής Πρακτικής της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH), τις ισχύουσες τοπικές ρυθμιστικές διατάξεις και την τοπική νομοθεσία.

11.4 Ενημέρωση και συγκατάθεση του ασθενή

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος να διασφαλίσει ότι ο ασθενής κατανοεί τους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συμμετοχή στη μελέτη, καθώς και να απαντήσει στις όποιες ερωτήσεις που μπορεί να θέσει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της μελέτης και να μοιράζεται έγκαιρα οποιαδήποτε νέα πληροφορία που μπορεί να σχετίζεται με την πρόθεση του ασθενή να συνεχίσει τη συμμετοχή του στην κλινική μελέτη.

Το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης θα χρησιμοποιηθεί για να εξηγηθούν οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συμμετοχή του ασθενή στη μελέτη, με τρόπο απλό, πριν από την εισαγωγή του σ' αυτή. Επιπλέον, τελετριώνεται ότι ο ασθενής είναι ικανοποιημένος από την κατανόηση των κινδύνων και οφελών από τη συμμετοχή στη μελέτη και επιθυμεί να συμμετάσχει στη μελέτη.

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος να διασφαλίσει ότι κάθε ασθενής ή νόμιμος εκπρόσωπός του υπογράφει το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. Αυτό περιλαμβάνει τη λήψη των κατάλληλων υπογραφών και την αναγραφή των απαιτούμενων ημερομηνιών πριν από τη διεξαγωγή οποιασδήποτε διαδικασίας του πρωτοκόλλου και πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης.

Όπως χρησιμοποιείται στο παρόν πρωτόκολλο, ο όρος «συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης» περιλαμβάνει όλες τις συγκαταθέσεις και συναινέσεις που λαμβάνονται από τους ασθενείς ή τους νόμιμους εκπροσώπους τους.

12. Βιβλιογραφία

Andersen, J.T., et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*, 1995. 46: 631.

Brown, C.T., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *Bmj*, 2007. 334:25.

Kirby, R.S., et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol*, 1993. 24: 20.

McConnell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349: 2387.

Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*, 2007. 29: 17.

Netto, N.R., Jr., et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*, 1999.53: 314.

Nickel, J.C., et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *Cmaj*, 1996. 155: 1251

Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002.60:434.

Roehrborn, C.G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57:123.

Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. , C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013

13. Παραρτήματα

13.1 Παράρτημα 1: Χρονοδιάγραμμα δραστηριοτήτων

Διαδικασίες και αξιολογήσεις της μελέτης	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2 Εβδομάδα 0	Επίσκεψη 3 Εβδομάδα 4	Επίσκεψη 4 Εβδομάδα 26	Επίσκεψη 5 Εβδομάδα 52
	Προκαταρκτική αξιολόγηση	Έναρξη			Ολοκλήρωση θεραπείας
Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X				
Έλεγχος κριτηρίων εισαγωγής	X				
Ιατρικό ιστορικό	X				
Συγχορηγούμενα φάρμακα	X	X	X	X	X
Ζωτικά σημεία	X	X	X	X	X
ΗΚΓ	X				
DRE	X				X
Αξιολόγηση γυναικομαστίας	X				X
Μέτρηση PVR	X				
Μέτρηση Qmax	X				X

TRUS	X				X
Εργαστηριακές εξετάσεις	X			X	X
Ερωτηματολόγιο IPSS	X		X	X	X
Έλεγχος ανεπιθύμητων ενεργειών			X	X	X

13.2 Παράρτημα 2:Ερωτηματολόγιο IPSS

Διεθνής Βαθμολογία Συμπτωμάτων του Προστάτη (IPSS)						
Μέσα στον τελευταίο μήνα...	Ποτέ	Λιγότερο από 1 στις 5 φορές	Λιγότερο από τις μισές φορές	Περίπου τις μισές φορές	Περισσότερο από τις μισές φορές	Σχεδόν πάντα
1. Πόσο συχνά είχατε την αίσθηση ότι η κύστη σας δεν άδειασε τελείως μετά την ούρηση;	0	1	2	3	4	5
2. Πόσο συχνά χρειάστηκε να ουρήσετε ξανά σε διάστημα μικρότερο των 2 ωρών από την τελευταία ούρηση;	0	1	2	3	4	5
3. Πόσο συχνά έρεπε να σταματήσετε και να ξεκινήσετε ξανά αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της ούρησης;	0	1	2	3	4	5
4. Πόσο συχνά σας ήταν δύσκολο να αναστείλετε την ούρηση από τη στιγμή που νοιώσατε την ανάγκη να ουρήσετε;	0	1	2	3	4	5
5. Πόσο συχνά είχατε αδύναμη ροή ούρων;	0	1	2	3	4	5
6. Πόσο συχνά έπρεπε να πιεστείτε ή να σφιχτείτε για να ξεκινήσει η ούρηση;	0	1	2	3	4	5
	Καθόλου	1 φορά	2 φορές	3 φορές	4 φορές	5 ή περισσότερες φορές
7. Πόσες φορές συνήθως ξυπνάτε για να ουρήσετε από τη στιγμή που ξαπλώνετε για να κοιμηθείτε μέχρι τη στιγμή που σηκώνεστε το πρωί;	0	1	2	3	4	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ						

Επιπλέον, υπάρχει η Ερώτηση 8 του ερωτηματολογίου σχετικά με την ποιότητα ζωής εξαιτίας των συμπτωμάτων ούρησης.

	Πολύ ευχαριστημένος	Ευχαριστημένος	Κυρίως ικανοποιημένος	Ούτε ικανοποιημένος, ούτε δυσαρεστημένος	Κυρίως δυσαρεστημένος	Δυστυχημένος	Πολύ δυστυχημένος
Εάν έπρεπε να περάσετε το υπόλοιπο της ζωής σας με την παρούσα κατάσταση ούρησης, πώς θα αισθανόσασταν;	0	1	2	3	4	5	6

13.3 Παράρτημα 3: Οδηγίες για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων

- Όλα τα ερωτηματολόγια πρέπει να συμπληρώνονται πλήρως, χωρίς να λείπει κάποια απάντηση.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να συμπληρώνουν μόνοι τους το ερωτηματολόγιο, χωρίς να επηρεάζονται από το προσωπικό του κέντρου ή άλλα άτομα.
- Οι ασθενείς πρέπει να διαβάζουν τις οδηγίες σε κάθε ερωτηματολόγιο προτού το συμπληρώσουν.
- Οι ασθενείς πρέπει να σημειώσουν μόνο μία απάντηση για κάθε ερώτηση.
- Δεν πρέπει να συμπληρωθούν επιπλέον σχόλια στα ερωτηματολόγια.
- Μόλις το ερωτηματολόγιο παραδοθεί στο προσωπικό της μελέτης, πρέπει να ελεγχθεί ως προς την πληρότητα και την ευαναγνωσιμότητά του.