

76/10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Véletlen besorolásos, aktív kontrollós, kettős vak, álcázott adagolási technikájú, párhuzamos csoportokon végzett, multicentrikus klinikai vizsgálat a Respimat[®] inhalálóval adagolt 2,5 µg és 5 µg Tiotropium inhalációs oldat és a HandiHaler[®]-rel adagolt 18 µg Tiotropium inhalációs kapszula hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítására.

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: *Dr. Bálint Beatrix,*
főigazgató főorvos

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A COPD (a légutak beszűkülésével járó krónikus tüdőbetegség) jellemzője, hogy folyamatosan rosszabbodva nehezíti a tüdőbe, illetve onnan kifelé történő légáramlást.

A klinikai vizsgálat célja, hogy összehasonlítsa az adagonként 2,5 ill. 5 µg dózisú tiotropium inhalációs oldat hatásosságát és biztonságosságát a HandiHaler-ből belélegzett, kapszulánként 18 µg hatóanyag tartalmú tiotropium inhalációs porral.

A Respimat készülékből történő gyógyszeradagolás a hatóanyag kedvezőbb hasznosulási aránya ill. a beteg részére egyszerűbb adagolás miatt előnyösebb, mint a hagyományos por inhaláció.

A tiotropium hatékonyságát COPD-s betegek kezelésében mind a Respimat-ból történő

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial):* fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

adagolás, mind a HandiHaler-ből, por formájában történő belégzés esetében igazolták már klinikai vizsgálatok.

A vizsgálat céljai közt szerepel, hogy a kétféle alkalmazási mód hatásosságát és biztonságosságát közvetlenül is összehasonlíthassák, mivel ilyen vizsgálatot eddig még nem végeztek. Fontos cél még az is, hogy a tiotropium alkalmazása során jelentkező exacerbációkról, kardiovaszkuláris eseményekről ill. a készítménnyel összefüggő további mellékhatásokról egy hosszútávú és igen nagy számú betegpopulációt érintő kezelés során nyerjünk még pontosabb információkat.

A klinikai tapasztalatok alapján jelentős számú beteg esetében van szükség két különböző hatású (hosszú hatású adrenerg szer=LABA + hosszú hatású antikolinerg szer=tiotropium) hörgőtágító gyógyszer használatára. A kétféle hatásmechanizmusú gyógyszer kombinációja egy készítményben az egyszerűbb használat miatt kedvezőbb lenne a betegek számára, illetve a kezelési költségeket is csökkenthetné. A 2,5 µg-os dózisú Respimat-kezelés célja az, hogy adatokat szolgáltatson a későbbiekben esetleg forgalomba hozható kombinált (Laba+tiotropium) készítmény fejlesztéséhez.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

- 1.) Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Rominger KL, Hammer R. BA 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993;52(5/6):537-544.
- 2.) Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6):1640-1645.
- 3.) Haddad EB, Mak JC, Barnes PJ. Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol Pharmacol* 1994;45(5):899-907.
- 4.) Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters, EFM. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-467.
- 5.) Niewoehner DE, Rice K, Cote C. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
- 6.) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Res J* 2005;26(5):948-968.
- 7.) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
- 8.) Dusser D, Bravo ML, Iacono on behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:547-555.
- 9.) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary.
- 10.) Fromer L, Cooper CB. A review of the GOLD guidelines for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Int J Clin Pract* 2008;62(8):1219-1236.
- 11.) Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A four year trial of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- 12.) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2008. <http://goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003> (2008).
- 13.) Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, Espana PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med* 2009;103:1201-1208.
- 14.) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory

Society. Eur Respir J 1993;6(Suppl 16):5-40.

- 15.) Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852.
- 16.) Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez RP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
- 17.) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- 18.) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. New York: Oxford University Press (2006).
- 19.) Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
- 20.) Cote C, Dordelly LJ, DCelli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131(3):696-704.
- 21.) Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD - the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007;101:453-460.
- 22.) European Medicines Agency (EMA) Committee for medicinal products for human use (CHMP): guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (London, 19 February 2009, doc. ref. CHMP/EWP/240/95 rev. 1). <http://www.emea.europa.eu> (2009).

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálati alanyok toborzása egyrészt a vizsgálóhelyen rendszeresen gondozott vagy oda betegségük miatt szakorvosi vizsgálatra beutalt betegek, másrészt a vizsgálóhelyekkel együttműködő háziorvosi praxisokból és tüdőbeteg gondozókból a klinikai vizsgálatban történő részvétel érdekében – előzetes tájékoztatás alapján – a vizsgálati centrumba utalt betegek közül történik.

A beválasztás kizárólag előzetes tájékoztatás, illetve írásos beleegyező nyilatkozat aláírása után történik.

A betegeknek joguk van indoklás nélkül, bármikor kilépni a vizsgálatból. A vizsgáló kizárhatja a beteget a vizsgálat további folytatásából, ha úgy ítéli meg, hogy az árthat a beteg egészségének, vagy bármilyen szempontból előnytelen a részére.

A vizsgálat a tervezettnél korábban véget érhet, ha a hatóság vagy a szponzor (aki finanszírozza a kutatást) úgy dönt.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

Ez egy több országban végzett nemzetközi vizsgálat, mely Magyarországon 30 vizsgálóhelyen (kórházban illetve tüdőgondozóban) folyik. Magyarországon összesen kb. 600 beteg bevonását tervezik. Az összes vizsgálati alany száma valamennyi résztvevő országban várhatóan 16 800 fő.

A vizsgálati alanyok COPD-ben szenvedő, 40 éves, vagy annál idősebb férfi és nő betegek lehetnek.

5. A kutatás módszerei

Végpontvezérelt, véletlen besorolásos, aktív kontrolllos, kettős vak, álcázott adagolási technikájú, párhuzamos csoportokon, több vizsgálóhelyen végzett klinikai vizsgálat.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A tiotropium forgalomban lévő készítmény, melynek COPD-ben történő alkalmazását világszerte engedélyezték. A tiotropium leggyakoribb (száz beteg közül egynél több esetében előforduló) mellékhatása a száj szárazsága. Az alábbi mellékhatások nem gyakran (a betegek kevesebb, mint 1%-ában) jelentkeznek: szédülés, szívdobogás érzés, szapora szívverés, szabálytalan szívritmus vagy pulzus, (pitvari fibrilláció, tachycardia, szupraventricularis tachycardia), orrvérzés, nyelési nehézségek, székrekedés, savas gyomornedv visszajutása a gyomorba (ún. reflux), torokfájás, viszketés, bőrkiütések, rekedtség, köhögés, szájpenész (a száj gombás fertőzése), vizeletürítési nehézségek, fájdalom a vizeletürítés alatt, nyelési problémák és szájnyálkahártya gyulladása, kifehélyesedése (sztomatitisz).

Ritkán (ezer kezelt beteg közül egynél kevesebb esetében) észlelt mellékhatások: a szem fokozott belső nyomása, zöld hályog (glaucoma), homályos látás, a nyelv, ill. a fogíny duzzanata, gégehurut (gyulladás a hangszalagok körül), álmatlanság, csalánkiütés, az orrmelléküregek gyulladása, bélelzáródás, angioödéma, húgyúti fertőzés, bőrfertőzés vagy bőrfekély, száraz bőr és túlérzékenységi reakció.

További problémák az ízületi duzzanatok és a kiszáradás, bár ezek gyakorisága nem ismert.

Más belélegzett gyógyszerekhez hasonlóan a tiotropium a hörgők görcsös összehúzódását okozhatja (ez a légutak beszűkülésével jár, ami átmenetileg ronthatja a légzését). Ez a betegek kevesebb, mint 1%-ában fordulhat elő.

A vizsgálat során alkalmazott Tiotropium mindkét kiszerezési típusa (kemény zselatin kapszula HandiHalerből, ill. Respimat készülékből) Magyarországon is törzskönyvezett készítmény. További részletes információ a gyógyszerről a mindenkor érvényes alkalmazási előiratban olvasható, mely az Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapján elérhető.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A vizsgálatot Magyarországon a hatályos törvényekkel összhangban végzik. Ezek: Az 1992. évi LXIII. „Törvény a személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról”, valamint az 1997. évi XLVII. „Törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről”

A vizsgálóhelyen a vizsgálatvezető orvos, illetve a vizsgálatban résztvevő munkatársai a beteg minden személyes, ezen belül egészségügyi adatát, bizalmasan kezeli. Az adatok bizalmas kezelése (orvosi titoktartás) minden munkatárs munkaköri kötelezettsége, illetve a vizsgálat lebonyolítására kötött kutatási szerződésben is vállalt kötelezettség.

A betegek személyes adatai az egészségügyi intézményből nem kerülhetnek ki, csak a személyes adatokat nem tartalmazó és a vizsgálat lebonyolításához, illetve az eredmények értékeléséhez szükséges információk. A kutatás érdekében a megbízó rendelkezésére bocsátott adatokat csak egy kódszámmal jelölik.

A vizsgálat lebonyolítása során, a megbízóval közölt kutatási adatok pontosságának ellenőrzése érdekében a megbízó által meghatalmazott személyek a betegek személyes adataiba, illetve orvosi dokumentációjába a vizsgálóhelyen betekinhetnek. Hasonló betekintési joguk van a hazai, illetve nemzetközi felügyelő hatóságoknak, valamint az illetékes etikai bizottságoknak.

Valamennyi betekintésre jogosult személyt titoktartási kötelezettség terheli.

Minden vizsgálati alany tájékoztatást kap személyes és egészségügyi adatai kezelésének módjáról, és a Beleegyező Nyilatkozatban felhatalmazást ad adatainak kutatás céljából történő kezelésére.

A vizsgálati alanyoknak jogukban áll ellenőrizni vizsgálati dokumentumaikat, és változtatást kérni, ha az információk nem helytállóak.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Cox-féle arányos kockázat modell az eseményig eltelt idő végpontok elemzéséhez, illetve negatív binomiális eloszlási modell az események számának elemzéséhez

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

2010 APR. 26

Szeged, 2010 hó nap

.....
kérmező neve és aláírása



.....
intézetvezető neve és aláírása

.....
intézményvezető neve és aláírása