

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014



POPE – STUDY:

ФЕНОТИПЫ ХОБЛ В ИССЛЕДОВАНИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ

Дополнительное исследование в рамках POPE-study на территории Российской Федерации по изучению содержания биомаркеров в периферической крови у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ в условиях реальной клинической практики (POPE-studyBIO).

ПРОТОКОЛ ПРОЕКТА

Издано: 16.06. 2014
Автор (ы): Steering Committee of the COPD PLATFORM
 (Руководящий комитет Платформы ХОБЛ)

Протокол №: 205.529
Версия: 4 для России

Этот документ содержит конфиденциальные информации. Если другое не согласовано в письменной форме путем принятия или пересмотра этого документа, вы соглашаетесь секретно сохранять эту информацию и не копировать и не раскрывает её другим (кроме случаев, когда требуется действующим законодательством) или использовать её в случае несанкционированных целей. В случае любого фактического или подозреваемого нарушения этого обязательства, надо это немедленно сообщить IBA MU.

Дата ревизии:

Автор:
Одобрил:

Страница 1 (из 14)

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

КОНФИДЕНЦИАЛЬНЫЙ

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА: POPE-Study: Исследование фенотипов ХОБЛ в центральной и восточной Европе.

Дополнительное исследование в рамках POPE-study на территории Российской Федерации по изучению содержания биомаркеров в периферической крови у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ в условиях реальной клинической практики (POPE-studyBIO).

Инициатор проекта: COPD PLATFORM (ПЛАТФОРМА ХОБЛ)

Руководящий комитет: Arschang Valipour, AU
Vladimir Koblizek, CZ
Ruzena Tkacova, SK
Neven Tudoric, HR
Kyrill Zykov, RU
Attila Somfay, HU
Adam Barczyk, PL
Marc Miravittles, SP

CRO, управление проектом: Zuzana Zbožínková
Institute of Biostatistic and Analyses, Masaryk University
Kotlarska 2, 611 37 Brno, Czech Republic
zbozinkova@iba.muni.cz

Спонсор проекта: Ludwig Boltzmann Institute

Спонсор проекта: Этот инициированный исследователями проект в рамках платформы ХОБЛ. Это исследование поддерживается образовательным грантом компании Boehringer-Ingelheim, RCV.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 2 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

Содержание

1.	Общая информация и обоснование	4
1.1	Обоснование проведения данного исследования	5
1.2	Оценка воспалительный маркеров.....	5
2.	Цели	6
2.1.	Первичная.....	6
2.2	Вторичная.....	6
3.	Дизайн исследования	6
3.1	Описание	6
3.2	Приблизительное число пациентов	6
4.	Отбор пациентов.....	6
4.1.	Критерии включения.....	7
5.	Процедуры	7
5.1.	Сбор биологических образцов	7
5.2	Биоаналитические методы.....	8
6.	Статистика.....	9
6.1.	Статистические методы	9
7.	Идентификация пациентов.....	9
8.	Нежелательные явления	9
8.1	Определения.....	9
8.2	Регистрация и сообщение о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях	10
9.	Информированное согласие	11
10.	Контроль качества и его обеспечение	11
11.	Прямой доступ к данным, обращение с данными и ведение документации	12
11.1	Исследователь.....	12
11.2	Спонсор	12
12.	Хранение документов	12
13.	Биологические образцы	13
14.	Отчет о клиническом исследовании	13
15.	Ссылки.....	13

Дата ревизии:

Автор:

Одобрил:

Страница 3 (из 14)

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

1. Общая информация и обоснование

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой серьезную как медицинскую, так и социально-экономическую проблему, так как является одной из наиболее важных причин инвалидизации и смертности в современном обществе, при том, что прямые и не прямые расходы, связанные с данной патологией неуклонно растут [1,2,3]. В связи с этим, разработка новых подходов к диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ является крайне актуальной проблемой современной медицины. До последнего времени в соответствии с имевшимися рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ, выбор терапии основывался исключительно на спирометрических параметрах. При этом в течение последних нескольких лет было продемонстрировано, что существует много других факторов, таких как выраженность симптоматики, частота обострений, наличие эмфизематозных или бронхитических изменений, коморбидные патологии и т.д., которые влияют на тяжесть состояния пациентов, прогноз заболевания, а также на выбор терапии. Поэтому для учета этих факторов требуется более гибкий индивидуализированный подход к лечению ХОБЛ. В последнее время сформулированы различные предложения по выделению тех или иных фенотипов данной патологии (т.е. одной или нескольких характеристик заболевания, описывающих различия между группами больных и влияющими на прогноз, историю развития патологии и на выбор терапии, т.е. имеющими клиническое значение) [4]. В некоторых странах Европы фенотипический подход положен в основу классификации и выбора терапии пациентов с ХОБЛ [5, 6]. При этом, следует отметить, что предлагается различный набор данных фенотипов, так как отсутствует консенсус по данному вопросу. В этой связи для выработки единых подходов к лечению, в настоящее время требуются подробные сравнительные данные о фенотипических характеристиках пациентов с ХОБЛ в условиях реальной клинической практики в различных странах Европы, что поможет улучшить диагностику и индивидуализировать подходы к терапии ХОБЛ, таким образом улучшая результаты лечения пациентов с данной патологией. Эти данные планируется

Дата ревизии:

Автор:
Одобрил:

Страница 4 (из 14)

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

получить в ходе исследования POPE-study. При этом одной из нерешенных остро стоящих задач является поиск лабораторных биомаркеров ХОБЛ, которые могли бы способствовать диагностике, фенотипической характеристике и выбору терапии пациентов с ХОБЛ.

1.1 Обоснование проведения данного исследования

Наиболее перспективными в оценке тяжести течения и выбора оптимальной терапии являются параметры, отражающие особенности воспалительного процесса, являющегося ключевым патогенетическим элементом ХОБЛ [7]. Представляется целесообразным оценить наиболее перспективные лабораторные биомаркеры, такие как С-реактивный белок, сурфактантный протеин D, интерлейкины 6, 8, фактор некроза опухолей α , альфа1 – антитрипсин, эозинофильный катионный протеин. В рамках основного исследования POPE-study не предусмотрен забор биоматериалов, поэтому планируется проведение дополнительного исследования POPE-studyBIO в 10 центрах, расположенных на территории России, в которых у пациентов, подписавших отдельную дополнительную форму информированного согласия, будет выполнен забор биообразцов крови для последующего лабораторного исследования вышеуказанных аналитов в центральной лаборатории на базе Лаборатории пульмонологии НИМСИ МГМСУ им А.И.Евдокимова.

1.2 Оценка воспалительный маркеров

Из периферической вены пациентов, подписавших информированное согласие, будет забрано 10 мл крови в пробирки для сыворотки и после обработки в соответствии с лабораторным регламентом заморожены для последующей транспортировки в центральную лабораторию. Выполнение дополнительного исследования POPE-studyBIO позволит охарактеризовать не только клинические и функциональные параметры пациентов с ХОБЛ, но и оценить особенности воспалительного ответа у больных с различными выделенными в ходе работы фенотипами заболевания, что будет способствовать в дальнейшем разработке индивидуализированных подходов к терапии хронической обструктивной болезни легких.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 5 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

2. Цели

2.1. Первичная

Оценить уровни С-реактивного белка, сурфактантного протеина D, интерлейкинов 6, 8, фактора некроза опухолей α , альфа1-антитрипсина и эозинофильного катионного протеина у пациентов с ХОБЛ, участвующих в исследовании POPE на территории РФ.

2.2 Вторичная

Определить корреляционную зависимость между уровнем воспалительных маркеров и особенностями клинического течения ХОБЛ.

3. Дизайн исследования

3.1 Описание

Данное под-исследование является многоцентровым нерандомизированным открытым исследованием в рамках исследования POPE – Фенотипы ХОБЛ в центральной и восточной Европе кросс-секционное многоцентровое исследование. Исследование будет проводиться в 10 центрах на территории Российской Федерации.

После подписания дополнительного информированного согласия у пациентов однократно будет браться анализ крови из вены на определение маркеров воспаления. Анализ будет браться однократно.

3.2 Приблизительное число пациентов

В данном исследовании примет участие около 350 пациентов примерно в 10 центрах в Российской Федерации. В каждом центре будет участвовать примерно 35 пациентов.

4. Отбор пациентов

Экспертный совет организации (ЭСО)/ Независимый этический комитет (НЭК) должен проверить и одобрить протокол и документ информированного согласия до предоставления согласия пациентами. Каждый пациент должен участвовать в процессе получения информированного согласия, подписать и датировать документ информированного согласия для этого протокола до проведения каких-либо процедур, требуемых протоколом, которые не входят в стандартный уход.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 6 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

Если информированное согласие не получено, никакие процедуры по протоколу, не входящие в стандартный уход, не должны проводиться для пациента, и никакая информация о пациенте не должна передаваться спонсору. Документы информированного согласия должны быть включены в первичную документацию для каждого пациента.

Если пациент не может предоставить информированное согласие (например, пациент слепой или необразованный), за него согласие может предоставить законный представитель.

4.1. Критерии включения

Для включения в исследование пациенты должны удовлетворять всем нижеследующим критериям

1. Подписать информированное согласие на участие в основном протоколе POPE study
2. Подписать информированное согласие на участие в дополнительном исследовании POPE-BIO на территории РФ.
3. Мужчины или женщины, достигшие 18 лет.
4. Соответствовать критериям включения и не иметь критериев исключения для участия в основном исследовании POPE study

5. Процедуры

После подписания информированных согласий на участие в основном и дополнительном исследованиях и после проведения всех необходимых процедур по основному исследованию у пациента будет взят анализ крови из вены в объеме 10 мл на воспалительные маркеры.

5.1. Сбор биологических образцов

У пациентов, подписавших форму информированного согласия, кровь забирается из локтевой вены строго натощак в пробирку объемом 10 мл.

Кровь выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем центрифугируют при 1500 оборотах в течение 15 минут.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 7 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

Всю полученную сыворотку переносят в эппендорфы, разделяя по 0,5 мл в каждый. Эппендорфы маркируют на крышке и сбоку, ставя индивидуальный номер пациента. Полученные образцы помещают в контейнеры для заморозки и хранят в морозильнике при температуре не выше -20°C .
Транспортировка в центральную лабораторию осуществляется централизованно в специальных контейнерах.

5.2 Биоаналитические методы

Измерение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) и α 1-антитрипсина будет проводиться на нефелометре модели BN Pro Spec производства Dade-Behring Marburg GmbH, Германия.

В основе метода измерения концентрации hsCRP и α 1-антитрипсина лежит нефелометрический способ детекции на основе измерения бокового рассеяния лазерного излучения при длине волны 840 нм. Принцип метода заключается в агрегации полистириновых частиц, покрытых специфическими моноклональными антителами к человеческому С-реактивному белку (hsCRP Reagent) или α 1-антитрипсину антителами (N Antiserum to human α 1- Antitrypsin), при смешивании с образцами сыворотки, содержащими данные белки. Образовавшиеся агрегаты рассеивают лазерный луч, проходящий через образец. Интенсивность рассеяния лазерного излучения пропорциональна концентрации данного белка в образце. Результат измерения сравнивается со стандартом (N Rheumatology Standard SL) с известной концентрацией hsCRP, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470 и стандартом (N Protein Standard SL human) с известной концентрацией α 1-антитрипсина.

Уровни цитокинов будут определяться на системе мультиплексного анализа Bio-Plex MAGPIX, совместимой с магнитными частицами xMAP (MagPlex), компании BIO-RAD, USA. Метод основан на реакции взаимодействия антиген–антитело на поверхности окрашенных магнитных микросфер. Качественный и количественный анализ осуществляется с помощью двух светодиодных источников. Система позволяет анализировать до 50 мишеней в одном образце. В основе детекции лежит анализ

Дата ревизии:	Автор:	Страница 8 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

изображений флуоресценции магнитных микросфер, полученных CCD-камерой, из монослоя магнитной ловушки проточной ячейки.

6. Статистика

Дополнительная информация об анализе будет представлена в плане статистического анализа и/или в отчете о клиническом исследовании. Она может включать информацию об отсутствующих и при необходимости о неиспользованных и фиктивных данных. Отклонения от плана статистического анализа будут указаны в отчете о клиническом исследовании.

6.1. Статистические методы

Результаты исследования будут представлены в виде $M \pm SD$ (параметры, подвергающиеся нормальному распределению) или медиан [25 и 75 перцентиль] (параметры, не подвергающиеся нормальному распределению). Для определения нормальности распределения будет использован тест Колмогорова-Смирнова. Для оценки статистической значимости различий между группами планируется использовать тест Крускал-Уоллиса и Манна-Уитни или t-тест Стьюдента в зависимости от типа распределения. Наличие корреляционных отношений между параметрами будет определяться с использованием теста Спирмена; значения p менее 0.05 будут считаться значимыми.

7. Идентификация пациентов

Для участия в основном POPE протоколе пациенты получают индивидуальные номера. Эти номера и будут использоваться в данном исследовании. Этот номер будет закреплен за пациентом в течение исследования.

В основном исследовании будет вестись журнал учета пациентов, который так же будет использоваться для данного под-исследования.

8. Нежелательные явления

8.1 Определения

Нежелательное явление – любое неблагоприятное, нежелательное или не запланированное явление, которое проявляется в виде признаков, симптомов, заболеваний или лабораторные или физиологические наблюдения, регистрируемые у человека, принимавшего исследуемый препарат, или участвующего в клиническом исследовании спонсора.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 9 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

Связанное с протоколом нежелательное явление – это НЯ, случившееся во время клинического исследования, и по мнению исследователя, связанное с условиями проведения исследования, т.е. связанное с фактом, что пациент участвует в исследовании. Например, связанным с протоколом НЯ может быть неблагоприятное явление, связанное с проведением процедур, которые требуются по протоколу.

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) определяется спонсором, как НЯ, которое:

- Приводит к смерти.
- Представляет угрозу жизни.
- Требуется госпитализации пациента.
- Приводит к длительной или постоянной нетрудоспособности или инвалидности
- Приводит к врожденной аномалии или пороку развития.
- Приводит к значимому медицинскому явлению. Значимые медицинские явления из-за НЯ, которые могут не приводить к смерти, не являться угрожающими жизни или не требовать госпитализации, могут считаться СНЯ, когда по соответствующей медицинской оценке они подвергают пациента опасности и могут требовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из указанных в данном определении исходов.

8.2 Регистрация и сообщение о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях

Определение НЯ должно быть основано на признаках и симптомах, обнаруженных во время физикального осмотра и при клинической оценке пациента. Кроме информации, полученной из этих источников, пациенту должны задавать неспецифические вопросы: «Как Вы себя чувствовали со времени последнего визита?». Признаки и симптомы должны регистрироваться с использованием стандартной медицинской терминологии. Если пациент не способен дать согласие, вопросы о пациенте следует задавать его законному представителю.

НЯ и СНЯ будут регистрироваться с момента получения информированного согласия. В течение указанного выше периода исследователь будет:

- Регистрировать все НЯ и СНЯ в первичных документах.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 10 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

Исследователь должен наблюдать все НЯ и СНЯ, пока они не исчезают, пока показатели не возвращаются на исходный уровень или в случае стойкого нарушения – пока состояние не стабилизируется.

Необходимо немедленно сообщать ЭСО/НЭК о любых непредвиденных рисках для пациента.

9. Информированное согласие

Исследователь обеспечит защиту пациентов, следуя всем применяемым нормам. Эти нормы доступны по требованию у спонсора. Документы информированного согласия, используемые при процессе получения информированного согласия, должны проверяться спонсором, быть одобренными ЭСО/НЭК и доступными для проверки.

До проведения каких-либо требуемых по протоколу процедур пациент должен:

- Быть информированным обо всех соответствующих аспектах исследования и разделах информированного согласия.
- Иметь время для того, чтобы задать вопросы, и иметь время обдумать свое решение об участии.
- Добровольно согласиться участвовать в исследовании.
- Подписать и датировать одобренный ЭСО/НЭК документ информированного согласия.

10. Контроль качества и его обеспечение

Спонсор осуществляет контроль качества и гарантий всех клинических исследований, которые спонсирует. До набора пациентов в исследование сотрудники компании-спонсора и исследователь проверяют протокол, CRF и инструкции по их заполнению, процедуру получения информированного согласия и процедуру сообщения о НЯ и СНЯ. Квалифицированный представитель спонсора будет осуществлять наблюдение за проведением исследования. Во время его визитов в исследовательский центр информация в CRF будет сверяться с первичной документацией.

Дата ревизии:	Автор:	Страница 11 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

11. Прямой доступ к данным, обращение с данными и ведение документации

11.1 Исследователь

Исследователь позволит проводить наблюдение за исследованием, проверки, обзоры ЭСО/НЭК и инспекции регуляторных органов, обеспечив прямой доступ к первичным данным и документации.

Вся информация будет отражена в первичных документах. CRF должны быть полностью заполнены и включать все необходимые данные. Все данные из CRF должны передаваться спонсору в течение исследования и после его окончания. Дистанционный сбор данных будет использован для регистрации и передачи данных спонсору в электронном виде.

Если исследователь увольняется, переводится в другой центр или другим образом выбывает из исследования, он должен уведомить спонсора и согласовать приемлемое место хранения. Регуляторные органы будут уведомлены соответствующим образом.

Исследователи должны сообщать в ЭСО/НЭК о нарушениях протокола в соответствии с местными нормами и требованиями ЭСО/НЭК.

11.2 Спонсор

Данные CRF хранятся в базе данных и обрабатываются в электронном виде. Данные проверяются на предмет полноты и отсутствия логических противоречий. Программы автоматической валидации выявляют отсутствующие данные, данные вне диапазона и другие противоречия. Данные по биомаркерам будут обрабатываться в электронном виде. Запросы на уточнение данных будут направляться для разрешения в исследовательский центр.

12. Хранение документов

Исследователь должен хранить 1 копию всех собранных данных или баз данных, созданных в процессе исследования, включая, но не ограничиваясь, документами, указанными как основные в Надлежащей клинической практике так долго, как необходимо согласно соответствующим международным регуляторным требованиям. По окончании этого периода исследователь должен уведомить спонсора в письменной форме о его/ее намерении уничтожить все материалы. У спонсора будет 30 дней, чтобы

Дата ревизии:	Автор:	Страница 12 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

ответить на сообщение исследователя, у спонсора будет дальнейшая возможность хранить эти материалы за свой счет.

13. Биологические образцы

Образцы крови будут использоваться только в целях научного исследования. Каждому образцу будет присвоен код, чтобы сотрудники лаборатории, проводящей анализы, не знали имени пациента. После окончания исследования образцы будут храниться до тех пор, пока они могут использоваться в целях исследования, после чего они будут уничтожены. Пациент в любое время может потребовать, чтобы его/ее образцы, если их еще можно идентифицировать, были уничтожены; однако данные полученные при анализе этих образцов будут использоваться в данном исследовании. Биологические образцы можно передавать другим исследователям при условии сохранения конфиденциальности.

14. Отчет о клиническом исследовании

При необходимости будет выбран исследователь, который будет действовать как лицо, имеющее право подписания отчета о клиническом исследовании. Выбор исследователя будет основан на клиническом опыте и понимании продукта.

15. Ссылки

1. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 560-565.
2. Patel JG, Nagar SP, Dalal AA. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Mar 19;9:289-300.
3. Menn P, Heinrich J, Huber RM, Jörres RA, John J, Karrasch S, et al. Direct medical costs of COPD - An excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med* 2012; 106(4): 540-548

Дата ревизии:	Автор:	Страница 13 (из 14)
	Одобрил:	

	POPE – STUDY	Версия: 4 для России
	Протокол №: 205.529	Дата: 16.06. 2014

4. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604
5. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the light of new guidelines - brief summary of phenotypically oriented guidelines for nonpulmonary physicians]. *Vnitr Lek.* 2013 Jun;59(6):505-14.
6. . Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J.* 2013 Mar;22(1):117-21
7. Celli BR1, Locantore N, Yates J et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1065-72.