

PROTOKOL NEINTERVENČNEJ KLINICKEJ ŠTÚDIE (PRIMÁRNEHO ZBERU ÚDAJOV)

NÁZOV:	Multicentrická neintervenčná štúdia na sledovanie a vyhodnotenie terapeutického používania a účinnosti okrelizumabu v podmienkach klinickej praxe u pacientov s relapsujúcou alebo primárne progresívnou sklerózou multiplex – štúdia MuSicalE
ČÍSLO PROTOKOLU:	MN39889
ČÍSLO VERZIE	2.1
SKÚMANÝ LIEK:	Okrelizumab
DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen Nemecko
DATUM FINÁLNEJ VERZIE:	Verzia 2.0 z 5. apríla 2019
DÁTUM ÚPRAVY	Verzia 2.1: Uvedený na elektronickej dátumovej pečiatke nižšie

KONEČNÉ SCHVÁLENIE PROTOKOLU

Schválil (meno)	Pozícia	Dátum a čas (UTC)
Buffels, Regine (buffelsr)	CMD	03-Dec-2019 14:37:12

DÔVERNÉ

Informácie obsiahnuté v tomto dokumente, najmä všetky nepublikované údaje, sú vlastníctvom spoločnosti F. Hoffmann-La Roche Ltd (alebo pod jej kontrolou) a preto sa vám poskytujú dôverným spôsobom ako ošetrovateľovi lekárovi alebo konzultantovi, a sú určené k nahliadnutiu pre vás, váš personál a príslušnú etickú komisiu. Považuje sa za dohodnuté, že tieto informácie sa bez písomného povolenia spoločnosti Roche nebudú odovzdávať ďalším osobám, okrem rozsahu, v ktorom je to potrebné na získanie informovaného súhlasu od osôb, ktoré sa zúčastnia.

ODÔVODNENIE DODATKU K PROTOKOLU, VERZIA 2.1:

Protokol 2.0 bol pozmenený tak, aby vyhovoval požiadavkám slovenskej legislatívy pre definovanie neintervenčného skúšania tak, aby sa minimalizovalo riziko nesplnenia slovenských legislatívnych požiadaviek pre realizáciu neintervenčného skúšania. Do protokolu boli zapracované administratívne zmeny v názvu protokolu a v sekciách 4.3, 5.1, 5.2.2, 6.4.3, 6.5.4, 6.8.3, 8.1 a 8.1.1.

Dodatočne boli doplnené aj niektoré menšie zmeny pre zlepšenie zrozumiteľnosti a konzistencie zrealizovaných úprav. Podstatné zmeny sú vyznačené formátom "italics". Tento dodatok predstavuje súhrn zmien k originálnemu protokolu.

DODATOK PROTOKOLU, VERZIA 2.1: SÚHRN ZMIEN

SÚHRN PROTOKOLU

Súhrn protokolu bol aktualizovaný s cieľom zohľadniť zmeny protokolu.

NÁZOV PROTOKOLU:

Multicentrická neintervenčná štúdia na **sledovanie a** vyhodnotenie **terapeutického používania a** účinnosti okrelizumabu v podmienkach klinickej praxe u pacientov s relapsujúcou alebo primárne progresívnou sklerózou multiplex – štúdia MuSicalE

SEKCIA 4.3: Princíp štúdie

Analýza požiadaviek na dôkazy, vykonaná medicínskymi oddeleniami a oddeleniami prístupu na trh dcérskych spoločností v celom európskom regióne, preukázala spoločnú potrebu získania dôkazov o účinnosti okrelizumabu v reálnych podmienkach, hlbších poznatkov o PPSM v reálnych podmienkach a zberu dlhodobjších **bezpečnostných údajov o nežiaducich udalostiach a nežiaducich reakciách.**

SEKCIA 5.1: Výskumná otázka

Táto štúdia pomôže zodpovedať nasledujúcu výskumnú otázku:

- **Monitorovať a vyhodnotiť účinnosť okrelizumabu v** Aký účinný a bezpečný je okrelizumab pri liečbe relapsujúcej sklerózy multiplex (RSM) a primárne progresívnej sklerózy multiplex (PPSM), **a výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu nežiaducich udalostí / reakcií počas použitia v** keď sa používa v reálnych podmienkach klinickej praxe?

SEKCIA 5.2.2: Ciele týkajúce sa bezpečnosti

Ciele tejto štúdie týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií sú nasledujúce: Táto štúdia má nasledujúce ciele týkajúce sa bezpečnosti:

- Opísať **výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu všetkých nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií** bezpečnosť okrelizumabu u pacientov s RSM a PPSM (v samostatnej aj súhrnnej analýze) počas obdobia 4 rokov.

SEKCIA 6.4.3: Premenné týkajúce sa **pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií** bezpečnosti

SEKCIA 6.5.4: Zber **bezpečnostných údajov** **týkajúcich sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií**

SEKCIA 6.8.3: Analýzy **nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií** bezpečnosti

Analýza bezpečnostných parametrov/premenných **súvisiacich s nežiaducimi udalosťami** je založená na incidencii a intenzite všetkých nežiaducich udalostí (AE) a závažných nežiaducich udalostí (SAE), podľa kritérií NCI CTCAE verzie {5.0}.

SEKCIA 8.1 Požiadavky na hlásenia **nežiaducich udalostí/reakcií** o skúmanom lieku

SEKCIA 8.1.1 **Bezpečnostné p**Parametre a definície **nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií**

Bezpečnostné hodnotenia **nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií** budú pozostávať zo sledovania a zaznamenávania závažných nežiaducich udalostí a nezávažných nežiaducich udalostí (vrátane nežiaducich udalostí zvláštneho významu), vykonávania bezpečnostných laboratórnych vyšetrení, merania životných funkcií a vykonávania ďalších vyšetrení, ktoré sa podľa štandardnej klinickej praxe považujú za rozhodujúce pri hodnotení bezpečnosti štúdie.

AKCEPTAČNÝ FORMULÁR PROTOKOLU

NÁZOV:	Multicentrická neintervenčná štúdia na sledovanie a vyhodnotenie terapeutického používania a účinnosti okrelizumabu v podmienkach klinickej praxe u pacientov s relapsujúcou alebo primárne progresívnou sklerózou multiplex – štúdia MuSicalE
ČÍSLO PROTOKOLU:	MN39889
ČÍSLO VERZIE	2.1
SKÚMANÝ LIEK:	Okrelizumab
DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen Nemecko

Zaväzujem sa vykonať túto neintervenčnú štúdiu v súlade s aktuálnou verziou protokolu.

Meno a priezvisko ošetrojúceho lekára (tlačeným písmom)

Podpis ošetrojúceho lekára

Dátum

Originál tohto formulára späťne odošlite na {podľa pokynov pracovníka príslušnej funkcie {kontaktnéj osobe uvedenej nižšie}. Kópiu si ponechajte do svojej zložky dokumentov štúdie.

{Meno}

{Adresa}

OBSAH

AKCEPTAČNÝ FORMULÁR PROTOKOLU.....	5
1. ZOZNAM SKRATIEK	11
2. SÚHRN PROTOKOLU.....	13
3. DODATKY A AKTUALIZÁCIE PROTOKOLU	18
4. ZÁKLADNÉ ÚDAJE	20
4.1 Skleróza Multiplex	20
4.2 Okrelizumab	21
4.3 Princíp štúdie.....	21
5. VÝSKUMNÁ OTÁZKA A CIELE.....	23
5.1 Výskumná otázka.....	23
5.2 Ciele.....	23
5.2.1 Ciele týkajúce sa účinnosti	23
5.2.2 Ciele týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií	23
5.2.3 Ďalšie ciele	23
6. VÝSKUMNÉ METÓDY	25
6.1 Plán štúdie.....	25
6.1.1 Prehľad plánu štúdie	25
6.1.1.1 Dátum začiatku štúdie	26
6.1.1.2 Obdobie začiatočného stavu	26
6.1.1.3 Obdobie pozorovania	26
6.1.1.4 Predĺžené obdobie pozorovania	27
6.1.1.5 Dĺžka trvania a ukončenie štúdie	27
6.1.2 Počet pacientov pozorovaných v štúdií a počet pracovísk štúdie	27
6.1.3 Zdôvodnenie plánu štúdie	27
6.2 Populácia.....	32
6.2.1 Zdôvodnenie výberu populácie pacientov	33

6.3 Skúmaný liek	33
6.3.1 Dávkovanie, spôsob podávania a dodržiavanie liečby	33
6.3.2 Súbežné lieky a liečby	33
6.4 Premenné štúdie	33
6.4.1 Primárne premenné týkajúce sa účinnosti.....	34
6.4.1.1 Výsledky hlásené pacientmi	34
6.4.2 Sekundárne premenné týkajúce sa účinnosti.....	34
6.4.2.1 Výsledky hlásené pacientmi	34
6.4.2.2 Klinické premenné	34
6.4.2.3 Premenné z MR	34
6.4.2.4 Ďalšie premenné	34
6.4.3 Premenné týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií	35
6.5 Zdroje údajov.....	35
6.5.1 Informovaný súhlas	35
6.5.2 Údaje zaznamenávané v začiatočnom stave a v období pozorovania	35
6.5.3 Zber údajov pri dokončení štúdie	39
6.5.4 Zber údajov týkajúcich sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií	39
6.6 Ukončenie účasti pacienta, štúdie a účasti pracoviska.....	40
6.6.1 Ukončenie účasti pacienta.....	40
6.6.1.1 Ukončenie účasti na štúdiu pre ukončenie liečby	40
6.6.1.2 Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov	40
6.6.2 Ukončenie štúdie a ukončenie účasti pracoviska štúdie.....	41
6.7 Správa údajov	42
6.7.1 Zabezpečenie kvality údajov	42
6.7.2 Elektronické CRF	42
6.7.3 Dokumentovanie zdrojových údajov	42

6.8 Štatistické aspekty.....	43
6.8.1 Súhrny demografických údajov a charakteristík v začiatočnom stave.....	43
6.8.2 Analýzy účinnosti.....	43
6.8.3 Analýzy nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií	43
6.8.4 Ďalšie analýzy	44
6.8.5 Predbežná a záverečná analýza a termíny analýz	44
6.8.6 Zdôvodnenie veľkosti vzorky	44
6.9 Dokumentovanie, monitorovanie a administratíva štúdie	45
6.9.1 Dokumentácia štúdie	45
6.9.2 Audity a inšpekcie pracovísk štúdie.....	45
6.9.3 Použitie počítačových systémov pracoviska štúdie	45
6.9.4 Uchovávanie záznamov	45
6.9.5 Administratívna štruktúra.....	45
6.10 Obmedzenia výskumnej metódy	46
7. ETICKÉ ASPEKTY	47
7.2 Súlad s právnymi predpismi a nariadeniami	47
7.3 Informovaný súhlas	47
7.3 Posudzovacia komisia zdravotníckeho zariadenia alebo etická komisia	47
7.4 Dôvernosť.....	48
8. RIEŠENIE A HLÁSENIE NEŽIADUCICH UDALOSTÍ/REAKCIÍ	49
8.1 Požiadavky na hlásenia nežiaducich udalostí/reakcií o skúmanom lieku ...	49
8.1.1 Parametre a definície nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií.....	49
8.1.1.1 Nežiaduce udalosti	49
8.1.1.2 Hodnotenie závažných nežiaducich udalostí (ktoré sa majú bezodkladne hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii), nezávažných nežiaducich udalostí zvláštneho významu (AESI) a ďalších nezávažných nežiaducich udalostí	49
8.1.2 Metódy a termíny zachytávania a hodnotenia bezpečnostných parametrov.....	51

8.1.2.1	Obdobie nahlasovania nežiaducich udalostí	51
8.1.2.2	Postupy zaznamenávania nežiaducich udalostí	52
8.1.3	Požiadavky na nahlasovanie MAH kvalifikovaným ZP	52
8.1.3.1	Požiadavky na bezodkladné nahlasovanie MAH kvalifikovaným ZP	52
8.1.3.2	Požiadavky na nahlasovanie nezávažných nežiaducich udalostí	53
8.1.3.3	Postup v prípade dočasnej nedostupnosti systému EDC	53
8.1.3.4	Požiadavky na nahlasovanie tehotenstva a dojčenia	53
8.1.3.5	Požiadavky na nahlasovanie nežiaducich udalostí pochádzajúcich z dotazníkov PRO	54
8.1.4	Ďalšie sledovanie pacientov po nežiaducich udalostiach	54
8.1.4.1	Ďalšie sledovanie kvalifikovaným ZP	54
8.1.4.2	Ďalšie sledovanie držiteľom rozhodnutia o registrácii	55
8.2	Požiadavky na bezpečnostné hlásenia o nehodnotených liekoch	55
8.3	Urýchlené nahlasovanie zdravotníckym úradom, lekárom, posudzovacím komisiám zdravotníckych zariadení a etickým komisiám	55
9.	Publikovanie údajov a ochrana obchodného tajomstva	57
9.	REFERENCIE	58

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok č. 1 - Prehľad plánu štúdie.....	25
Obrázok č. 2 - Ďalšia starostlivosť o pacientov pri dokončení štúdie a predčasnom vystúpení zo štúdie.....	40

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č. 1 - MR hodnotenia vykonávané lokálne a centrálné	38
---	----

ZOZNAM PRÍLOH

PRÍLOHA Č. 1 - Zoznam samostatných dokumentov, ktoré nie sú súčasťou protokolu.....	62
PRÍLOHA Č. 2 - Prehľad zbieraných údajov (podľa štandardnej zdravotnej starostlivosti).....	63
PRÍLOHA Č. 3 - Metódy hodnotenia a zaznamenávania nežiaducich udalostí	67
PRÍLOHA Č. 4 - Výsledky hlásené pacientmi	74
PRÍLOHA Č. 5 - Príklad správy zo softvéru MSmetrix spoločnosti Icometrix.....	75
PRÍLOHA Č. 6 - Príprava vzoriek séra - navrhovaný postup	77

1. ZOZNAM SKRATIEK

Skratka	Definícia
AE	nežiaduce udalosti
AESI	nežiaduce udalosti zvláštneho významu
ALT	alanínaminotransferáza
ARR	ročná miera relapsov
AST	Aspartát transamináza
CE	certifikát európskej zhody (Conformité Européene)
CDI	potvrdené zlepšenie zneschopenia
CDP	potvrdená progresia zneschopenia
CI	interval spoľahlivosti
CIS	klinicky izolovaný syndróm
CNS	centrálny nervový systém
CRO	zmluvná výskumná organizácia
CTCAE	jednotné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti
DICOM	digitálne zobrazovacie a komunikačné technológie v medicíne
DMT	liečba modifikujúca ochorenie
EK	etická komisia
EKG	elektrokardiogram
eCRF	elektronický patientsky záznamový hárok
EDC	elektronické zachytávanie údajov
EDSS	Kurtzkeho rozšírená škála nespôsobilosti
EMA	Európska lieková agentúra
FAS	celkový analyzovaný súbor
FDA	Úrad pre potraviny a lieky USA
FLAIR	obraz na magnetickej rezonancii s potlačením signálu likvoru
FSMC	škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií
Gd	gadolínium
GPP	správna farmakoepidemiologická prax
HRQoL	kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom
HRU	využitie zdrojov zdravotnej starostlivosti
ICH	Medzinárodná konferencia o harmonizácii
INFβ	interferón beta
IRB	posudzovacia komisia zdravotníckeho zariadenia
IRR	reakcia súvisiaca s infúziou
i.v.	intravenózne
IT	informačné technológie
MAH	držiteľ rozhodnutia o registrácii

MedDRA	Medicínsky slovník pre kontrolné činnosti
MOS	Štúdia klinických výsledkov
MR	magnetická rezonancia
MS-COI	dotazník nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex
MSIS-29	škála dopadu sklerózy multiplex
MSQLI	dotazník kvality života pri skleróze multiplex
MSWS-12	12-položková škála chôdze pre sklerózu multiplex
NARCOMS	Severoamerický výskumný výbor pre sklerózu multiplex
NCI	Národný onkologický inštitút
NeuroQoL	kvalita života pri neurologických poruchách
PACS	system archivácie a prenosu obrazu
PPSM	primárne progresívna skleróza multiplex
PRSM	progresívne relapsujúca skleróza multiplex
PRO	výsledky hlásené pacientmi
PS	výkonnostná škála
QoL	kvalita života
RCT	randomizované kontrolované skúšanie
RSM	relapsujúca skleróza multiplex
RRSM	relaps-remitujúca skleróza multiplex
rSPSM	relapsujúca sekundárne progresívna skleróza multiplex
SAP	plán štatistickej analýzy
SAE	závažné nežiaduce udalosti
SDV	overovanie zdrojových údajov
SM	skleróza multiplex
SOC	triedy orgánových systémov
SPSM	sekundárne progresívna skleróza multiplex
TSQM	dotazník spokojnosti s liečbou liekom
ULN	horná hranica normálneho rozsahu
USA	Spojené štáty americké
ZP	zdravotnícky pracovník

2. SÚHRN PROTOKOLU

NÁZOV:	Multicentrická neintervenčná štúdia na sledovanie a vyhodnotenie terapeutického používania a účinnosti okrelizumabu v podmienkach klinickej praxe u pacientov s relapsujúcou alebo primárne progresívnou sklerózou multiplex – štúdia MuSicalE
ČÍSLO PROTOKOLU:	MN39889
ČÍSLO VERZIE:	2.1
SKÚMANÝ LIEK:	Okrelizumab
HLAVNÍ AUTORI:	Licínio Craveiro, vedecký riešiteľ E-mail: licinio.craveiro@roche.com Rakesh Kantaria, medzinárodný vedecký riaditeľ E-mail: rakesh.kantaria@roche.com T: +41 792 587 976
INDIKÁCIA:	Relapsujúca alebo primárne progresívna skleróza multiplex
DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen Nemecko

Výskumná otázka

Táto štúdia pomôže odpovedať na nasledujúcu výskumnú otázku:

- Monitorovať a vyhodnotiť účinnosť okrelizumabu v liečbe relapsujúcej sklerózy multiplex (RSM) a primárne progresívnej sklerózy multiplex (PPSM) a výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu nežiaducich udalostí / reakcií počas použitia v klinickej praxi.

Ciele

Ciele týkajúce sa účinnosti

Táto štúdia má nasledujúce ciele týkajúce sa účinnosti:

- Opísať dopad liečby okrelizumabom pomocou zmien v celkovom skóre škály príznakov sklerózy multiplex (SymptoMScreen) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad okrelizumabu na *fyzickú a psychologickú oblasť* (pomocou škály dopadu sklerózy multiplex, MSIS-29), *manuálne funkcie* (pomocou dotazníka manuálnej zručnosti, ABILHAND-56), schopnosť chôdze (pomocou 12-položkovej škály chôdze pre sklerózu multiplex, MSWS-12) a *únavu* (pomocou škály únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií, FSMC) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať *spokojnosť s liečbou* okrelizumabom (pomocou dotazníka spokojnosti s liečbou liekom, TSQM) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad liečby okrelizumabom *na zamestnanosť a využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti* (pomocou dotazníka nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad liečby okrelizumabom na relaps u pacientov s RSM počas obdobia 4 rokov.

- Opísať dopad liečby okrelizumabom na progresiu zneschopnenia u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.

Ciele týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Ciele tejto štúdie týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií sú nasledujúce:

- Opísať výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu všetkých nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií okrelizumabu u pacientov s RSM a PPSM (v samostatnej aj súhrnnej analýze) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať čas do ukončenia liečby okrelizumabom a dôvody ukončenia liečby.

Ďalšie ciele

- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na subskóre škály SymptoMScreen u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať súvislosť medzi mierou relapsov a zmenou subskóre škály SymptoMScreen u pacientov s RSM liečených okrelizumabom počas obdobia 4 rokov.
- Analyzovať zmeny premenných súvisiacich s MR u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať súvislosť medzi ďalšími zaznamenanými premennými (napr. EDSS, CDP a premenné z MR, ak sú dostupné) a škálou SymptoMScreen u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na vybrané parametre využívania zdrojov zdravotnej starostlivosti navrhnuté podľa zúčastnenej krajiny (t. j. na základe potreby ďalšej diskusie k požiadavkám kontrolných úradov alebo prístupu k lieku) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na vybrané bezpečnostné parametre a položky výsledkov hlásených pacientmi (PRO) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na hladinu ľahkých reťazcov neurofilamentového proteínu (NfL) v sére u pacientov s RSM a PPSM počas obdobia 4 rokov.

Plán štúdie

Ide o multicentrickú neintervenčnú štúdiu s primárnym zberom údajov, zameranú na vyhodnotenie účinnosti liečby okrelizumabom v reálnych podmienkach u pacientov s RSM alebo PPSM počas obdobia najmenej 4 rokov. Do tejto štúdie sa zaradí približne 1 250 pacientov.

Rozhodnutie o predpísaní okrelizumabu bude jednoznačne oddelené od rozhodnutia zaradiť pacienta do štúdie. Po rozhodnutí predpísať liečbu okrelizumabom možno pacienta oboznámiť so štúdiou a získať od neho informovaný súhlas. Pacienti sa zaradia do štúdie po poskytnutí informovaného súhlasu a vyhodnotení splnenia podmienok štúdie. Potom sa pacienti predpíše okrelizumab v súlade so schválenou informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

Starostlivosť o pacientov a ich liečba sa bude riadiť bežnou klinickou praxou a bude plne závisieť od uváženia ošetrojúceho lekára. Zber údajov sa plánuje uskutočniť počas pravidelných návštev s infúziou lieku každých 6 mesiacov. Pacienti, ktorí liečbu okrelizumabom ukončia predčasne alebo dokončia prvé štyri roky liečebného obdobiabudú sledovaní počas ďalšieho obdobia pozorovania, trvajúceho najviac 6 mesiacov, v ktorom sa budú vykonávať klinické a bezpečnostné vyšetrenia a postupy (toto obdobie môže byť kratšie, napr. ak pacient prejde na inú DMT).

Účinnosť (efektívnosť) okrelizumabu v reálnych podmienkach sa bude hodnotiť na základe výsledkov hlásených pacientmi (PRO), ako aj na základe rôznych klinických výsledkov a výsledkov zo zobrazovacích vyšetrení súvisiacich s SM počas najmenej 4 rokov.

Výsledky hlásené pacientmi:

1. Škála SymptoMScreen
2. Škála dopadu sklerózy multiplex (MSIS-29)
3. Škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych symptómov (FSMC)
4. Dotazník ABILHAND-56
5. Škála chôdze pri skleróze multiplex (MSWS-12)
6. Dotazník spokojnosti s liečbou (TSQM, v1.4)
7. Využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti (dotazník nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex [MS-COI]).

Všetky dotazníky PRO (medzi ktoré patria dotazníky SymptoMScreen, MSIS-29, FSCM, ABILHAND-56, MSWS-12, MS-COI a TSQM) budú v každej krajine k dispozícii v miestnom úradnom jazyku. Podľa miestnych právnych predpisov platných pre všetky pracoviská, zúčastňujúce sa na štúdiu, sa použitie týchto PRO považuje za neintervenčné.

Klinické a paraklinické výsledky:

8. Počet a charakter relapsov
9. EDSS
10. Údaje z MR s voliteľnou automatizovanou analýzou poskytovanou softvérom spoločnosti Icometrix
11. Hladina ľahkých reťazcov neurofilamentového proteínu v sére (sNfL), ak sa podľa klinickej praxe požaduje.

Údaje opisujúce výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií, zbierané v bežnej klinickej praxi.

Dátum začiatku štúdie:

Dátumom začiatku štúdie bude dátum zberu prvého údaja: dátum, v ktorom sa informácie o prvom pacientovi štúdie zaznamenajú do databázy štúdie. Štúdia sa začala v novembri 2018.

Ukončenie štúdie

Dátumom ukončenia štúdie bude dátum zaznamenania poslednej informácie o poslednom pacientovi do databázy štúdie. Ukončenie štúdie sa plánuje na júl 2025.

Dĺžka trvania štúdie

Táto štúdia potrvá približne 7 rokov.

Cieľová populácia

Na vstup do štúdie musia pacienti spĺňať nasledujúce kritériá:

- Musia mať definitívnu diagnózu RSM alebo PPSM (Polman a kol., 2011, Thompson a kol., 2017) a o začatí ich liečby okrelizumabom sa rozhodlo v rámci bežnej klinickej praxe.
- Musia poskytnúť podpísaný informovaný súhlas.
- Musia byť schopní a ochotní vyplňať dotazníky PRO podľa klinickej praxe.

Zo vstupu do štúdie budú vylúčení pacienti, ktorí spĺňajú ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií:

- Liečili sa okrelizumabom v minulosti (v rámci klinických skúšaní fázy II, III a IIIB, miestnych skúšaní a skúšaní iniciovaných skúšajúcimi [IIS], ako aj programov prístupu k lieku pred registráciou, programov použitia lieku z humanitárnych dôvodov a lokálnych registrov).
- Pacienti neužívajúci liečbu okrelizumabom na SM v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou a aktuálnou informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

Skúmaný liek

Skúmaným liekom je okrelizumab. Dávkovanie a režim podávania infúzií sa má riadiť informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa: počiatočná dávka 600 mg v dvoch samostatných intravenózných (i.v.) infúziách (najprv infúzia v dávke 300 mg, po ktorej o 2 týždne nasleduje druhá infúzia v dávke 300 mg), po ktorej nasleduje podávanie dávky 600 mg v jednej infúzii každých 6 mesiacov.

Premenné

Dokumentovať sa môžu a majú len premenné zaznamenávané podľa štandardnej klinickej praxe a vzťahujúce sa k cieľom tejto štúdie.

Primárne premenné týkajúce sa účinnosti

Výsledky hlásené pacientmi

- Zmena od začiatočného stavu v celkovom skóre škály SymptoMScreen v priebehu štúdie.
- Zmena od začiatočného stavu v nasledujúcich PRO (ak sú dostupné) v priebehu štúdie:
 - Dotazník MSWS-12
 - Dotazník MSIS-29
 - Dotazník FSMC
 - Dotazník ABILHAND-56
 - Dotazník TSQM 1.4

Sekundárne premenné týkajúce sa účinnosti

Výsledky hlásené pacientmi

- Podiel pacientov so skóre PRO nad alebo pod špecifikovanými klinicky významnými hranicami v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Zmena od základného stavu v subskóre škály SymptoMScreen v priebehu štúdie.

Klinické premenné

- Priemerná zmena skóre EDSS od začiatočného stavu v priebehu štúdie.
- Podiel pacientov s časom do 6-mesačnej potvrdenej progresie zneschopnenia (CDP).
- Podiel pacientov s časom do 6-mesačného potvrdeného zlepšenia zneschopnenia (CDI).
- Ročná miera relapsov (ARR) u pacientov s RSM v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Podiel pacientov s RSM bez relapsov do 1., 2., 3. a 4. roka.
- Čas od začiatočného stavu do prvého relapsu u pacientov s RSM.

Premenné z MR

Počet a objem lézií:

- Počet nových/zväčšených lézií zobrazených s potlačením signálu likvoru (FLAIR) v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Počet T1 gadolínium (Gd) zvýraznených lézií v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Zmena v objeme T2 FLAIR lézií od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme T1 čiernych dier od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.

Strata objemu mozgu a miechy:

- Zmena v celkovom objeme mozgu od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme sivej hmoty od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme bielej hmoty od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v ploche prierezu miechy od začiatočného stavu do 2. a 4. roka (u podskupiny pacientov s progresívnou SM).

Ďalšie premenné

- Priemerná zmena od začiatočného stavu v hladine NfL v sére v priebehu štúdie u vybranej podskupiny zloženej z pacientov s RRSM, SPSM a PPSM stratifikovaných v pomere 2:1:1.
- Zmeny v podiele zamestnaných/nezamestnaných pacientov v priebehu štúdie.
- Počet dní strávených v nemocnici, počet prijatí do nemocnice, užívanie liekov a s tým súvisiace náklady.

Premenné týkajúce sa nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Výskyt, závažnosť, intenzita a kauzalita všetkých nežiaducich udalostí počas liečby okrelizumabom a predĺženého obdobia pozorovania trvajúceho najviac 6 mesiacov.

- Podiel pacientov, ktorí predčasne ukončia štúdiu/liečbu.
- Dôvod ukončenia liečby (v relevantných prípadoch s údajmi o liečbe, na ktorú pacient prešiel).
- Frekvencia vybraných nežiaducich dopadov na tehotenstvo.
- Frekvencia vybraných nežiaducich dopadov na plod/novorodenca/dieťa pri narodení a v priebehu najmenej prvého roka života dieťaťa.

Zdroje údajov

Ide o neinterventnú štúdiu s primárnym zberom údajov. Zdrojom údajov, ktoré sa budú zaznamenávať do elektronických patientskych záznamových hárkov, budú klinické údaje pacientov, ktoré môžu zahŕňať zdravotné záznamy, klinické vyšetrenia, PRO a výsledky z MR vyšetrení (niektoré údaje, napríklad elektronicky zaznamenávané PRO a správy od spoločnosti Icometrix, sa môžu do eCRF načítavať automaticky). Stupeň podrobnosti a kompletnosti zozbieraných údajov závisí od miestnej klinickej praxe. Údaje zo zdravotných záznamov pacientov sa majú do eCRF zadávať hneď, ako budú k dispozícii.

Analýza údajov

Analýza tejto štúdie bude prieskumná a bude primárne využívať deskriptívne štatistické metódy. Na ďalšie charakterizovanie vybraných aspektov údajov sa použijú inferenčné štatistické metódy. Pokiaľ nebude uvedené inak, budú štatistické testy dvojstranné a hladina štatistickej významnosti bude 5 %, bez úprav na zohľadnenie viacnásobných porovnaní. Vo vhodných prípadoch sa uvedú zodpovedajúce 95 % intervaly spoľahlivosti.

Ďalšie podrobnosti o štatistických otázkach a plánovaných analýzach budú uvedené v samostatnom pláne štatistickej analýzy (SAP), ktorý sa dokončí pred uzamknutím databázy štúdie.

Analýzy budú založené na celkovom analyzovanom súbore (FAS), ktorý zahŕňa všetkých zaradených pacientov. Na konkrétnych podskupinách pacientov sa môžu vykonať podporné analýzy vybraných premenných, ktoré sa definujú v SAP.

Po začatí štúdie sa budú vykonávať predbežné prieskumné analýzy, napr. raz ročne.

Veľkosť populácie štúdie/stanovenie veľkosti vzorky

Plánujeme zaradiť približne 1250 pacientov a pri predpokladanom 20 % podiele pacientov, u ktorých sa nezískajú hodnotiteľné údaje pre základné analýzy PRO očakávame, že do hlavnej analýzy sa zahrnie približne 1000 pacientov. Predpokladá sa, že najmenej 10 % z týchto pacientov bude mať diagnózu PPSM. Očakáva sa, že táto veľkosť vzorky poskytne vysokú a klinicky významnú spoľahlivosť na odhadnutie základných premenných účinnosti, zahŕňajúcich zmenu celkového skóre škály SymptoMScreen od začiatočného stavu do 4. roka:

- 900 hodnotiteľných pacientov s RSM poskytne presnosť 0,042 bodu a
- 100 pacientov spĺňajúcich podmienky s PPSM poskytne presnosť 0,149 bodu.

Ďalším významným parametrom bude priemerná zmena v EDSS po 4 rokoch. Pre neintervenčný charakter štúdie predpokladáme, že hodnotiteľných bude približne 50 % pacientov. V spojenej analýze skúšaní skupiny OPERA sa priemerné skóre EDSS po 2 rokoch v skupine s okrelizumabom zlepšilo so štandardnou odchýlkou ~ 1 stupeň EDSS, ktorá bola v priebehu času pomerne stabilná. Pre tento parameter teda môžeme očakávať presnosť približne 0,09 stupňa EDSS pre pacientov s RSM a 0,28 stupňa EDSS pre pacientov s PPSM.

3. DODATKY A AKTUALIZÁCIE PROTOKOLU

Protokol MN39889 sa zmenil a doplnil modifikovaním dotazníkov výsledkov hlásených pacientmi (PRO) a metód použitých na získavanie údajov z nich a tiež modifikovaním klinických vyšetrení a vyšetrení MR. Hlavné zmeny protokolu sú zhrnuté nižšie, spolu so zdôvodnením každej zmeny.

- Články 5.2, 6.1 a 6.4 sa aktualizovali doplnením škály chôdze pri skleróze multiplex (MSWS-12) do zoznamu dotazníkov PRO. Ide o samostatne vyplňaný dotazník hodnotiaci dopad SM na schopnosť chôdze počas predchádzajúcich 2 týždňov a na základe jeho použitia sa definovali klinicky významné hranice spojené so stratou funkčnej nezávislosti.
- Články 5.2, 6.1 a 6.4 sa aktualizovali nahradením dotazníka ABILHAND-23 dotazníkom ABILHAND-56. Je pravdepodobné, že pri 56-položkovej verzii sa presnosť merania zvýši, keďže pri 23-položkovej verzii sa pozoroval vysoký podiel pacientov s maximálnym skóre.

- Články 5.2 a 6.1 sa aktualizovali vymazaním dotazníka o obmedzeniach v pracovnej produktivite a aktivite (WPAI) zo zoznamu dotazníkov PRO, keďže príslušné údaje sa zbierajú aj v dotazníku nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex (MS-COI).
- Články 6.1, 6.4 a 6.7 sa aktualizovali uvedením vysvetlenia, že PRO sa budú zaznamenávať na vlastných elektronických zariadeniach pacientov (s využitím metódy „prineste si svoje vlastné zariadenie“ [„bring your own device“ - BYOD]), na pracoviskách štúdie však budú k dispozícii záložné elektronické zariadenia pre prípady, v ktorých pacient nemôže alebo nechce použiť svoje vlastné zariadenie. Takéto elektronicky zbierané PRO poskytujú presnejšie a kompletnejšie údaje, zlepšujú dodržiavanie protokolu, predchádzajú chybám v sekundárnom zadávaní údajov, predstavujú menšie administratívne zaťaženie a majú vysokú mieru akceptácie u respondentov.
- Články 6.1 a 6.4 sa aktualizovali doplnením kvantitatívnej analýzy hladiny neurofilamentov v sére (sNfL). Pre tento parameter sa uvádza vysoká korelácia s ich hladinou v mozgovomiechovom moku (CFS) a nedávne výskumy preukázali, že ide o citlivý a klinicky významný krvný biomarker na sledovanie poškodenia tkaniva a účinkov liečby pri SM.
- Články 6.1 a 6.4 sa aktualizovali tak, aby zohľadňovali zmeny vykonané v plánovaných meraniach z MR vyšetrení, t. j. jednoznačne sa uvádza, ktoré parametre sa budú merať centrálné a ktoré lokálne. U podskupiny pacientov s progresívnou formou SM (PSM) sa doplnilo meranie atrofie miechy.
- Článok 6.1 sa aktualizoval doplnením vysvetlenia, že dotazníky SymptoMScreen a MS-COI sa budú vyplňať aj počas neplánovanej návštevy (napr. v prípade relapsu) a že dotazník SymptoMScreen sa použije aj ako meradlo celkového dojmu pacienta, ktoré umožní vykonať hodnotenia založené na porovnaní oproti pevnému bodu („anchor-based“ metóda).
- Článok 6.1 sa aktualizoval doplnením vyjadrenia, že pacienti, ktorí s účasťou začnú skôr, sa môžu sledovať aj dlhšie, ako 4 roky. Umožní to zbierať dlhodobejšie údaje.

Vykonal sa aj ďalšie menšie zmeny na sprehľadnenie a zjednotenie obsahu, medzi ktoré patria nasledujúce:

- Číslovanie článkov sa zmenilo takto: články Zoznam skratiek, Súhrn protokolu a Dodatky a aktualizácie protokolu (ktoré v predchádzajúcej verzii protokolu neboli očíslované) sú teraz očíslované. V nadväznosti na to sa zmenilo číslovanie nasledujúcich nadpisov a podnadpisov.
- Vo vhodných prípadoch sa zmenil pravopis z americkej angličtiny na britskú angličtinu (*poznámka: platí pre anglickú jazykovú verziu protokolu*).
- Pojem zadávateľ sa nahradil pojmom držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH).
- Opravilo sa nesprávne písanie pojmu „okrelizumab“ s veľkým začiatočným písmenom.
- Podľa potreby sa doplnili nové skratky a ich definície.
- Pojem „Súhrn charakteristických vlastností/SPC“ sa odstránil alebo nahradil pojmom „informácia na etikete/písomná informácia pre používateľa“ (alebo „schválená informácia na etikete/písomná informácia pre používateľa“).
- Pojem CRF sa nahradil pojmom eCRF.
- Pojmy „lekár“ a „ošetrojúci lekár“ sa zmenili na „ZP“ alebo „kvalifikovaný ZP“.

Tento dodatok zahŕňa kumulatívne zmeny pôvodného protokolu.

4. ZÁKLADNÉ ÚDAJE

4.1 SKLERÓZA MULTIPLEX

SM je chronické, zápalové, demyelinizačné a degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré postihuje približne 400 000 ľudí v Spojených štátoch amerických (USA), asi 700 000 ľudí v Európe (podľa Európskej platformy pre sklerózu multiplex) a 2,3 milióna ľudí v celosvetovom rozsahu (Tullman a kol., 2013). SM postihuje primárne mladých dospelých, pričom 70 - 80 % pacientov je pri jej nástupe (t. j. v čase prvej návštevy u lekára) vo veku od 20 do 40 rokov, a má výrazný nepomer vo výskyte u mužov a žien, keďže približne 64 - 70 % diagnostikovaných pacientov sú ženy (Anderson a kol., 1992; Goodin 2014, Noonan, Kathman a White, 2002).

SM sa klinicky kategorizuje do troch fenotypových druhov priebehu ochorenia, rozlišovaných podľa výskytu a načasovania relapsov, a tiež podľa progresie zneschopenia vzhľadom k nástupu ochorenia: relaps-remitujúca SM (RRSM), sekundárne progresívna SM (SPSM) a primárne progresívna SM (PPSM) (Lublin, Reingold, Cohen, Cutter, Thompson, Wolinsky, Banwell a kol., 2014). Pojem „relapsujúca SM (RSM)“ sa z toho vzťahuje na pacientov postihnutých buď RRSM alebo SPSM s prekrývajúcimi sa relapsmi (EMA, 2015). V minulosti sa SM delila na štyri fenotypy, pričom štvrtým bola progresívna relapsujúca SM (PRSM). Podľa nedávno revidovaných definícií priebehu ochorenia sa PRSM už viac neuznáva ako samostatný fenotyp a predstavuje podskupinu populácie PPSM. Klinicky izolovaný syndróm (CIS) sa považuje za včasný prejav spektra fenotypov SM a mal by sa ďalej sledovať, aby sa zistil ďalší priebeh ochorenia (Lublin, Reingold, Cohen, Cutter, Thompson, Wolinsky, Fox a kol., 2014).

Relaps-remitujúca SM (RRSM) je najčastejším priebehom ochorenia a ako jeho úvodná prezentácia sa rozvíja u približne 85 % pacientov vo veku asi 30 rokov (Leray a kol., 2015). Ak sa ponechá bez liečby, v priebehu približne 10 až 20 rokov (v závislosti od skupiny, na ktorej sa sledoval prirodzený priebeh ochorenia) pokročí ochorenie až u 80 % takýchto pacientov do sekundárne progresívneho štádia (SPSM) (Koch a kol., 2010; Kremenchutzky, Rice, Baskerville, Wingerchuk a Ebers, 2006; Tremlett, Yinshan Zhao, a Devonshire, 2008; Weinshenker a kol., 1989). Klinicky aktívna RRSM je charakterizovaná výskytom relapsov, akútnych alebo subakútnych epizód novej alebo zhoršujúcej sa neurologickej dysfunkcie, po ktorých nasleduje úplné alebo čiastočné zotavenie pri neprítomnosti horúčky alebo infekcie. Na rozdiel od toho je SPSM, nasledujúca po relaps-remitujúcom priebehu ochorenia, charakterizovaná progresiou postupujúcou premenlivou rýchlosťou, s prekrývajúcimi sa relapsmi alebo bez nich, menej výraznými remisiami a obdobiami stagnácie, kde „progresia“ je definovaná ako akumulácia zneschopenia bez ohľadu na aktivitu súvisiacu s relapsmi (Lublin, Reingold, Cohen, Cutter, Thompson, Wolinsky, Fox a kol., 2014).

Primárne progresívna SM (PPSM) sa pri začiatku ochorenia diagnostikuje u približne 15 % pacientov a charakterizuje ju priebeh s trvalým zhoršovaním ich neurologických funkcií od nástupu ochorenia. U približne 5 % pacientov s PPSM sa v celom priebehu ochorenia vyskytujú relapsy a obdobia remisie (Lublin, Reingold, Cohen, Cutter, Thompson, Wolinsky, Fox a kol., 2014).

Klinické prejavy a príznaky SM sa môžu vyskytovať izolovane alebo v kombinácii a môže medzi ne patriť slabosť, spasticita, nerovnováha pri chôdzi a poruchy koordinácie, zmyslové dysfunkcie, strata zraku, sexuálna dysfunkcia, únava, depresia, chronická bolesť, poruchy spánku a zhoršenie kognitívnych funkcií (Tanasescu a kol. 2014). V súčasnosti zahŕňa definitívna diagnóza SM tak klinické (anamnéza a neurologické vyšetrenie) ako aj paraklinické nálezy (napr. magnetická rezonancia [MR], lumbálna punkcia, evokované potenciály) (Polman a kol.2011; Thompson a kol. 2017).

Súčasný terapeutický prístup pri SM zahŕňa symptomatickú liečbu, liečbu akútnych relapsov a liečby modifikujúce ochorenie (DMT). DMT sú hlavným pilierom farmakologickej liečby SM. Cieľom týchto terapií je zníženie výskytu klinických relapsov, spomalenie rozvoja neurologického poškodenia súvisiaceho s SM a progresie ochorenia, a zníženie súbežne sa vyskytujúceho zápalu v rámci CNS. Registrované DMT majú široký rozsah mechanizmov účinku a môže ísť o imunomodulátory, protizápalové lieky alebo imunosupresíva (Reich, Lucchinetti a Calabresi, 2018).

4.2 OKRELIZUMAB

Okrelizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka selektívne cieleňá na elimináciu B-buniek (B-lymfocytov) exprimujúcich molekulu CD20 (Klein a kol., 2013), o ktorých sa predpokladá, že pri SM zohrávajú rozhodujúcu úlohu. Účinnosť a bezpečnosť okrelizumabu sa preukázala v jednom randomizovanom kontrolovanom klinickom skúšaní (RCT) II. fázy a troch RCT III. fázy. V dvoch dvojito zaslepených, dvojito maskovaných celosvetových skúšaniach III. fázy zameraných na RSM preukázal okrelizumab v dávke 600 mg podávaný každých 24 týždňov prevahu účinnosti nad subkutánne podávaným interferénom beta (IFN β)-1a v dávke 44 μ g trikrát do týždňa (Hauser a kol., 2017). Výsledky týkajúce sa účinnosti sa v rámci týchto skúšaní zhodovali pre primárne parametre, hlavné klinické sekundárne parametre a sekundárne parametre zo zobrazovacích vyšetrení. Podobne aj v celosvetovom skúšaní III. fázy zameranom na PPSM (skúšanie ORATORIO) preukázal okrelizumab v dávke 600 mg štatisticky významnú prevahu účinnosti v porovnaní s placebom pre niekoľko parametrov súvisiacich s telesným postihnutím a zobrazovacími vyšetreniami (Montalban a kol., 2017).

Výsledky z týchto skúšaní III. fázy viedli k registrácii tohto lieku na celom svete. Okrelizumab bol po prvý krát schválený na použitie u pacientov s relapsujúcou alebo primárne progresívnou formou SM v USA v marci 2017 a odvtedy získal registráciu vo viac ako 40 krajinách, vrátane 28 krajín EÚ v januári 2018.

4.3 PRINCÍP ŠTÚDIE

Analýza požiadaviek na dôkazy, vykonaná medicínskymi oddeleniami a oddeleniami prístupu na trh dcérskych spoločností v celom európskom regióne, preukázala spoločnú potrebu získania dôkazov o účinnosti okrelizumabu v reálnych podmienkach, hlbších poznatkov o PPSM v reálnych podmienkach a zberu dlhodobjších údajov o nežiaducich udalostiach a nežiaducich reakciách.

Údaje z reálnych podmienok nadobúdajú čoraz väčší význam, pretože poskytujú informácie o dlhodobej komparatívnej účinnosti a znášateľnosti liekov, ako aj o ich dopade na využívanie zdrojov, zdravotnícke náklady, farmakoekonomické výsledky a výsledky hlásené pacientmi (Ziemssen, Hillert, & Butzkueven, 2016). RCT III. fázy preukázali priaznivý pomer prospechu a rizika okrelizumabu u pacientov s RSM a PPSM. Do týchto klinických skúšaní sa zaraďovali vybrané populácie pacientov a ich liečba prebiehala podľa presne definovaných protokolov v kontrolovaných podmienkach. Takéto údaje nemusí byť možné úplne zovšeobecniť na bežnú klinickú prax a v súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje opisujúce používanie okrelizumabu v reálnych podmienkach. Vzniká tiež potreba zberu dlhodobých bezpečnostných údajov o okrelizumabe. Preto sa uskutoční táto neintervenčná multicentrická štúdia s primárnym zberom údajov, aby sa vyhodnotil vplyv liečby okrelizumabom na liečebné výsledky u pacientov s RSM a PPSM v reálnych podmienkach s použitím jednoducho merateľných, komplexných a pre SM špecifických sledovaných parametrov, ako sú napríklad výsledky hlásené pacientmi (vrátane škály SymptoMScreen) a tradične sledované parametre pri SM (klinické parametre, parametre zobrazovacích vyšetrení, kvalita života a využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti).

Na rozdiel od dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných skúšaní zameraných na splnenie požiadaviek kontrolných úradov, s prísne definovanými kritériami zaradovania a obmedzenými možnosťami pre skúšajúcich na úpravu liečby, sa do tejto štúdie budú zaradovať pacienti, u ktorých rozhodnutie o predpísaní okrelizumabu už vykonal ich lekár a skúšajúcim poskytne významný priestor na to, aby mohli podľa vlastného uváženia upravovať súbežnú liečbu, takže bude lepšie zohľadňovať podmienky reálnej klinickej praxe.

5. VÝSKUMNÁ OTÁZKA A CIELE

5.1 VÝSKUMNÁ OTÁZKA

Táto štúdia pomôže zodpovedať nasledujúcu výskumnú otázku:

- Monitorovať a vyhodnotiť účinnosť okrelizumabu v liečbe relapsujúcej sklerózy multiplex (RSM) a primárne progresívnej sklerózy multiplex (PPSM) a výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu nežiaducich udalostí / reakcií počas použitia v klinickej praxi.

5.2 CIELE

5.2.1 Ciele týkajúce sa účinnosti

Táto štúdia má nasledujúce ciele týkajúce sa účinnosti:

- Opísať dopad liečby okrelizumabom pomocou zmien v celkovom skóre škály príznakov sklerózy multiplex (SymptoMScreen) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad okrelizumabu na *fyzickú a psychologickú oblasť* (pomocou škály dopadu sklerózy multiplex, MSIS-29), *manuálne funkcie* (pomocou dotazníka ABILHAND-56), schopnosť chôdze (pomocou dotazníka MSWS-12) a *únavu* (pomocou škály únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií, FSMC) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať *spokojnosť s liečbou* okrelizumabom (pomocou dotazníka spokojnosti s liečbou liekom [TSQM]) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad liečby okrelizumabom *na zamestnanosť a využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti* (pomocou dotazníka nákladov na ochorenie pri SM) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad liečby okrelizumabom na relapsy u pacientov s RSM počas obdobia 4 rokov.
- Opísať dopad liečby okrelizumabom na progresiu zneschopenia u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.

5.2.2 Ciele týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Ciele tejto štúdie týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií sú nasledujúce:

- Opísať výskyt, závažnosť, intenzitu a kauzalitu všetkých nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií okrelizumabu u pacientov s RSM a PPSM (v samostatnej aj súhrnnej analýze) počas obdobia 4 rokov.
- Opísať čas do ukončenia liečby okrelizumabom a dôvody ukončenia liečby.

5.2.3 Ďalšie ciele

- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na subskóre škály SymptoMScreen u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať súvislosť medzi výskytom relapsov a zmenou subskóre škály SymptoMScreen u pacientov s RSM liečených okrelizumabom počas obdobia 4 rokov.
- Analyzovať zmeny premenných z magnetickej rezonancie (MR) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.

- Preskúmať súvislosť medzi ďalšími zaznamenanými premennými (napr. EDSS, CDP a premenné z MR, ak sú dostupné) a škálou SymptoMScreen u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na vybrané parametre využívania zdrojov zdravotnej starostlivosti navrhnuté podľa zúčastnenej krajiny (t. j. na základe potreby ďalšej diskusie k požiadavkám kontrolných úradov alebo prístupu k lieku) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.
- Preskúmať dopad liečby okrelizumabom na vybrané bezpečnostné parametre a položky výsledkov hlásených pacientmi (PRO) u pacientov s RSM a PPSM (analyzovaných samostatne) počas obdobia 4 rokov.

6. VÝSKUMNÉ METÓDY

6.1 PLÁN ŠTÚDIE

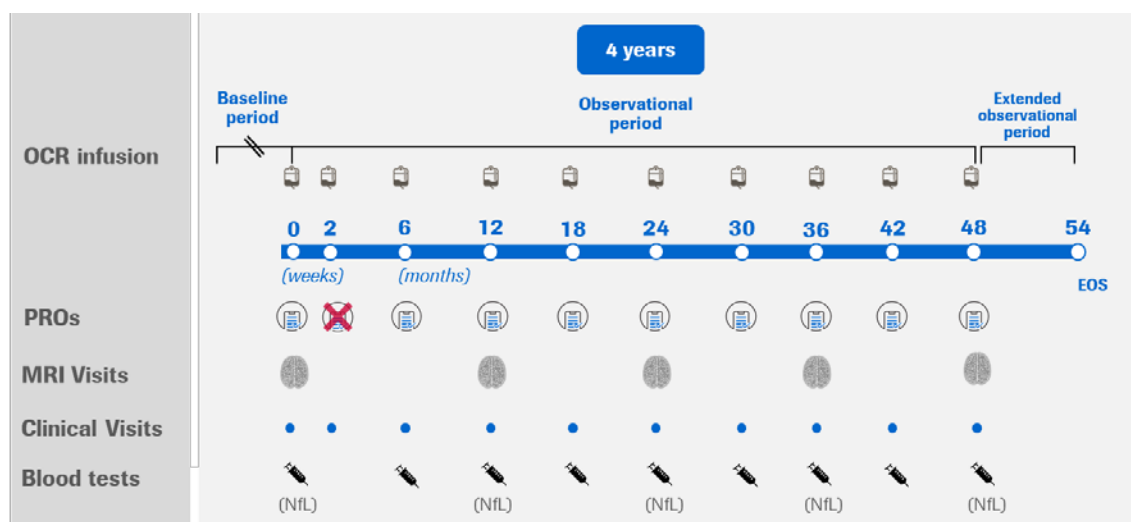
Ide o neintervenčnú multicentrickú štúdiu s primárnym zberom údajov, zameranú na vyhodnotenie účinnosti liečby okrelizumabom v reálnych podmienkach u pacientov s RSM alebo PPSM počas obdobia najmenej 4 rokov. Do tejto štúdie sa zaradí približne 1 250 pacientov.

Rozhodnutie o predpísaní okrelizumabu bude jednoznačne oddelené od rozhodnutia zaradiť pacienta do štúdie. Po rozhodnutí predpísať liečbu okrelizumabom možno pacienta oboznámiť so štúdiou a získať od neho informovaný súhlas. Pacienti sa zaradia do štúdie po poskytnutí informovaného súhlasu a vyhodnotení splnenia podmienok štúdie. Potom sa pacientovi predpíše okrelizumab v súlade so schválenou informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

Starostlivosť o pacientov a ich liečba sa bude riadiť bežnou klinickou praxou a bude plne závisieť od uváženia ošetrojúceho lekára. Zber údajov sa plánuje uskutočniť počas pravidelných návštev s infúziou lieku každých 6 mesiacov. Pacienti, ktorí liečbu okrelizumabom ukončia predčasne alebo dokončia prvé štyri roky liečebného obdobia, sa môžu ďalej sledovať počas ďalšieho obdobia pozorovania, trvajúceho najviac 6 mesiacov, v ktorom sa budú vykonávať klinické a bezpečnostné vyšetrenia a postupy.

6.1.1 Prehľad plánu štúdie

Táto štúdia bude pozostávať z nasledujúcich období: **(1)** začiatkový stav; **(2)** obdobie pozorovania, ktoré potrvá najmenej 4 roky a **(3)** predĺžené obdobie pozorovania trvajúce najviac 6 mesiacov. [Obrázok č. 1](#) znázorňuje prehľad plánu štúdie. Prehľad zbieraných údajov je uvedený v [Prílohe č. 2](#).



Obrázok č. 1 - Prehľad plánu štúdie

OCR infusion: infúzia okrelizumabu; **PROs:** výsledky hlásené pacientmi (dotazníky); **MRI Visits:** návštevy s magnetickou rezonanciou; **Clinical Visits:** návštevy s klinickými vyšetreniami; **Blood tests** - odbery krvi na laboratórne vyšetrenia, **4 years:** 4 roky; **Baseline period:** začiatkový stav; **Observational period:** obdobie pozorovania; **Extended observational period:** predĺžené obdobie pozorovania; **weeks:** týždne; **months:** mesiace; **EOS:** ukončenie štúdie; **NfL** hladina ľahkých reťazcov neurofilamentového proteínu

Upozornenie: Pre neintervenčný charakter tejto štúdie bude dĺžka **obdobia začiatkového stavu** premenlivá a bude závisieť od lokálnych termínov vykonania niektorých vyšetrení na posúdenie splnenia podmienok, uvedených v informácii na etikete/písomnej informácii pre používateľa. Je možné, že sa všetky postupy (napr. informovaný súhlas, zaznamenanie osobnej anamnézy do eCRF, vyšetrenie na hepatitídu B) požadované pre 1. návštevu (začiatkový stav) dokončia v priebehu jedného dňa, ale môžu sa vykonať aj počas niekoľkých dní či týždňov.

V niektorých prípadoch je dokonca možné, že sa 1. návšteva (začiatkový stav) a 2. návšteva (prvá infúzia) uskutočnia v ten istý deň.

6.1.1.1 Dátum začiatku štúdie

Dátumom začiatku štúdie bude dátum, v ktorom sa do databázy štúdie zaznamená prvá informácia o prvom pacientovi.

6.1.1.2 Obdobie začiatkového stavu

Po rozhodnutí predpísať liečbu okrelizumabom v súlade so schválenou informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa sa pacient oboznámi so štúdiou a získa sa od neho informovaný súhlas. V krajinách, v ktorých schválený postup získania informovaného súhlasu môže pozostávať z doručenia súhlasu poštou, sa prítomnosť lekára nepožaduje. Pred odoslaním informovaného súhlasu poštou môže pracovisko štúdie použiť na vysvetlenie štúdie informatívny telefonát. Po poskytnutí informovaného súhlasu sa u pacienta vyhodnotí spĺňanie podmienok užívania okrelizumabu podľa schválenej informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa.

Pre neintervenčný charakter tejto štúdie bude dĺžka obdobia začiatkového stavu premenlivá a bude závisieť od lokálnych termínov vykonania niektorých vyšetrení na posúdenie spĺňania podmienok, uvedených v informácii na etikete/písomnej informácii pre používateľa. Je možné, že sa všetky postupy (napr. informovaný súhlas, zaznamenanie osobnej anamnézy do eCRF, vyšetrenie na hepatitídu B) požadované pre 1. návštevu (začiatkový stav) dokončia v priebehu jedného dňa, ale môžu sa vykonať aj počas niekoľkých dní či týždňov. V niektorých prípadoch je dokonca možné, že sa 1. návšteva (začiatkový stav) a 2. návšteva (prvá infúzia) uskutočnia v ten istý deň.

6.1.1.3 Obdobie pozorovania

Pacienti spĺňajúci podmienky sa budú liečiť okrelizumabom a jeho dávkovanie a režim podávania infúzií sa má riadiť podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa. Prvá dávka 600 mg sa podá v dvoch samostatných infúziách; prvá ako 300 mg infúzia, po ktorej bude o 2 týždne neskôr nasledovať druhá 300 mg infúzia. Nasledujúce dávky okrelizumabu sa budú podávať v jednej intravenózne infúzii s dávkou 600 mg každých 6 mesiacov. Medzi jednotlivými dávkami okrelizumabu sa má dodržiavať minimálny interval 5 mesiacov, ako sa uvádza v informácii na etikete/písomnej informácii pre používateľa. Premedikácia sa bude podávať podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa a podľa uváženia lekára.

Starostlivosť o pacientov sa bude riadiť bežnou klinickou praxou a bude plne závisieť od uváženia zúčastneného skúšajúceho. Zber údajov sa plánuje uskutočniť počas pravidelných návštev s infúziou lieku každých 6 mesiacov. Pre každý termín zberu údajov bude povolená časová tolerancia ± 1 mesiac. Ak niektorý pacient nepríde na návštevu v rámci povolenej časovej tolerancie, údaje z tejto konkrétnej návštevy sa nezaznamenajú. Stupeň podrobnosti a kompletnosť údajov bude závisieť od miestnej klinickej praxe. Ak bude pacient navštevovať zdravotnícke zariadenie častejšie (napr. každé 3 mesiace) alebo ak sa uskutoční nejaká neplánovaná návšteva (napr. ak pacient vyhľadá lekársku pomoc pre relaps), majú sa tieto návštevy zaznamenať a majú sa na nich zozbierať príslušné údaje.

Počas liečby okrelizumabom sa budú klinické (EDSS, relapsy), laboratórne (napr. hladina neurofilamentov v sére) a MR vyšetrenia vykonávať bežným spôsobom, v súlade s aktuálnymi usmerneniami a miestnou štandardnou zdravotnou starostlivosťou. Ak sa budú vykonávať počas obdobia pozorovania, zdokumentujú sa dostupné výsledky z celej škály vyšetrení do eCRF. Navrhované druhy vyšetrení a ich termíny uvedené v protokole nie sú povinné (ďalšie informácie sú uvedené

v [Prílohe č. 2](#)). Bude na ošetrojúcom lekárovi, aby vyšetrenia vykonal a zdokumentoval tak, ako budú prebiehať v reálnych klinických podmienkach.

Dotazníky výsledkov hlásených pacientmi (PRO) má v celom rozsahu vyplniť pacient a majú sa vyplňať v čase zaradenia do štúdie a neskôr približne každých 6 mesiacov. Dotazníky PRO sú k dispozícii vo forme aplikácie, ktorú môže pacient používať na svojom vlastnom elektronickom zariadení (s využitím metódy „prineste si svoje vlastné zariadenie“ [„bring your own device“ - BYOD], alebo ako elektronické formuláre, dostupné v zdravotníckom zariadení.

Vzhľadom na rôzne platformy, na ktorých sú dotazníky PRO k dispozícii, sa môžu vyplňať v deň podávania liečby, alebo v priebehu najviac 5 týždňov pred dňom jej podávania, buď v zdravotníckom zariadení alebo doma. Ak bude vyplňanie PRO prebiehať v deň podávania, musia sa vyplniť pred podávaním okrelizumabu a akejkoľvek premedikácie. Dotazníky PRO sa nesmú vyplňať pred druhou infúziou prvej dávky okrelizumabu.

Pri neplánovaných návštevách (napr. na liečbu relapsu) sa odporúča vyplniť dotazník SymptoMScreen v zdravotníckom zariadení, s použitím poskytnutého elektronického zariadenia.

Odporúčané poradie predkladania týchto dotazníkov je najprv SymptoMScreen, po ňom MSIS-29, FSMC, MSWS-12, ABILHAND-56, MS-COI a nakoniec TSQM v1.4.

Počas celého obdobia pozorovania sa budú do eCRF zaznamenávať klinické nežiaduce udalosti, tak závažné ako aj nezávažné, pričom ZP posúdi ich intenzitu (podľa jednotných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti [CTCAE] Národného onkologického inštitútu USA [NCI]) a kauzalitu spôsobom, opísaným v [Prílohe č. 3](#).

6.1.1.4 Predĺžené obdobie pozorovania

Pacienti, ktorí účast' na štúdiu ukončia predčasne alebo dokončia štvorročné obdobie liečby, môžu buď ihneď ukončiť účast' na štúdiu alebo sa môžu sledovať počas ďalšieho obdobia, v ktorom sa budú vykonávať klinické a bezpečnostné vyšetrenia a postupy. Toto predĺžené obdobie pozorovania môže byť rôzne a môže trvať najviac 6 mesiacov od poslednej infúzie (môže však byť aj kratšie, napr. ak pacient prejde na inú DMT).

6.1.1.5 Dĺžka trvania a ukončenie štúdie

Dátumom ukončenia štúdie bude dátum, v ktorom sa do databázy štúdie zaznamená posledná informácia o poslednom pacientovi. Očakáva sa, že celková dĺžka trvania štúdie, od podpísania informovaného súhlasu prvým pacientom do ukončenia štúdie, bude približne 6 rokov.

6.1.2 Počet pacientov pozorovaných v štúdiu a počet pracovísk štúdie

Do tejto štúdie sa zaradí približne 1 250 pacientov. Táto štúdia sa bude vykonávať na približne 160 pracoviskách v asi 20 krajinách. V prípade dosahovania nedostatočných výsledkov sa môžu doplniť ďalšie krajiny alebo doplniť či nahradiť pracoviská štúdie.

6.1.3 Zdôvodnenie plánu štúdie

Ide o neintervenčnú multicentrickú štúdiu s primárnym zberom údajov, ktorá má vyhodnotiť účinnosť liečby okrelizumabom v reálnych podmienkach u pacientov s RSM alebo PPSM počas obdobia najmenej 4 rokov. Keďže zaradovanie do štúdie bude prebiehať niekoľko rokov, pacienti zaradení do štúdie skôr sa môžu sledovať aj dlhšie, ako 4 roky. Významným dôsledkom je, že to umožní zber údajov za ešte dlhšie obdobie.

Keďže klinické skúšania III. fázy už preukázali účinnosť okrelizumabu v porovnaní s interferónom beta (INFβ)-1a pri RSM a v porovnaní s placebom pri PPSM (Hauser a kol., 2017; Montalban a kol., 2017), na dosiahnutie cieľov tejto štúdie sa považuje za vhodnú odslepená jednoramenná štúdia. Dĺžka trvania 4 roky sa pokladá za dostatočnú na preukázanie spoľahlivosti a relevancie účinnosti okrelizumabu na progresiu postihnutia (EMA, 2015). Vzhľadom na potenciálne dlhodobé užívanie okrelizumabu pri SM poskytne táto štúdia aj bezpečnostné údaje z reálnych podmienok, ktoré sa môžu dať do súvislosti s populáciou skúmanou v pilotných klinických skúšaní III. fázy.

Účinnosť (efektivita) okrelizumabu v reálnych podmienkach sa bude hodnotiť na základe PRO, ako aj rôznych klinických výsledkov a výsledkov zo zobrazovacích vyšetrení súvisiacich s SM počas najmenej 4 rokov.

Výsledky hlásené pacientmi

Úrad pre potraviny a lieky USA (FDA) definuje PRO ako „každé hlásenie o pacientovom zdravotnom stave, ktoré pochádza priamo od pacienta, bez toho, aby pacientovu odpoveď interpretoval lekár alebo akákoľvek iná osoba“ (FDA, 2009). PRO v súčasnosti používané pri SM sú tak PRO špecifické pre toto ochorenie, ako aj všeobecné PRO. Na zber údajov PRO sa použijú nasledujúce nástroje.

SymptoMScreen

Ide o jednostranový dotazník umožňujúci rýchlo vyhodnotiť intenzitu príznakov SM v bežnej klinickej praxi. Pozostáva zo súboru 7-bodových Likertových stupníc pre 12 ohraničených oblastí, ktoré SM zvyčajne postihuje: mobilita, zručnosť, spasticita, telesná bolesť, zmyslové vnemy, funkcia močového mechúra, únava, zrak, závraty, kognitívne funkcie, depresia a úzkosť (Green, Kalina, Ford, Pandey, a Kister, 2017).

Dotazník SymptoMScreen sa v súčasnosti používa v dvoch ďalších klinických skúšaní s okrelizumabom, CASTING (NCT02637856) a ENSEMBLE (NCT03085810). Nedávno sa publikovali charakteristiky pacientov týchto skúšaní v začiatocnom stave, pričom sa ukázalo, že skóre dotazníka SymptoMScreen boli v začiatocnom stave vyššie v skúšaní CASTING, než v ENSEMBLE, čo je v súlade s vyššou mierou postihnutia a dlhším trvaním ochorenia u pacientov, ktorí pri predchádzajúcich DMT na SM nedosiahli optimálnu kontrolu ochorenia (CASTING), v porovnaní s menej postihnutou populáciou v počiatocnej fáze priebehu ich RRSM (ENSEMBLE) (Kister, Hartung a kol., 2018).

Dotazník SymptoMScreen je jedným z hlavných cieľových parametrov tejto štúdie. Bude sa skúmať dopad okrelizumabu na celkové skóre a na 12 subskóre škály SymptoMScreen. Škála SymptoMScreen sa použije aj ako meradlo celkového dojmu pacienta zo zmeny (PGIC), ktoré poslúži ako pevný bod pre odhady („anchor-based estimates“) ostatných PRO.

Škála dopadu sklerózy multiplex (MSIS-29)

SM je chronické zneschopňujúce ochorenie, ktoré významne ovplyvňuje pacientovu kvalitu života (QoL), preto sa ako jeden z hlavných sledovaných parametrov na posúdenie fyzického a psychologického dopadu SM z pohľadu pacienta použije MSIS-29, čo je klinicky užitočné a vedecky podložené meradlo vplyvu SM v klinických skúšaní (J. Hobart, Lamping, Fitzpatrick, Riazi a Thompson, 2001).

Škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií (FSMC)

Keďže príznaky únavy hlási väčšina pacientov s SM únava sa klasifikuje ako jeden z najzávažnejších príznakov zasahujúcich do činností každodenného života (Kobelt, Thompson, Berg, Gannedahl

a Eriksson, 2017), použije sa FSMC ako overený nástroj na meranie stupňa únavy. Táto 20-bodová škála meria kognitívnu a motorickú únavu u ľudí s SM (Penner a kol. 2009).

ABILHAND-56

Pacientov s SM bežne ovplyvňuje manuálne zneschopnenie a má negatívny dopad na činnosti každodenného života, zamestnanosť a samostatnosť (Krishnan a Jaric, 2008; Marrie a kol., 2017; Yozbatiran, Baskurt, Baskurt, Ozakbas a Idiman, 2006). Sledovanie zmien v manuálnych schopnostiach je preto v klinickej praxi veľmi dôležité. Dopad okrelizumabu na funkciu horných končatín sa bude merať pomocou dotazníka ABILHAND-56, ktorý sa pôvodne vyvinul pre pacientov s reumatoidnou artritídou a skúma reprezentatívny zoznam činností vykonávaných jednou aj oboma rukami (Penta, Thonnard, & Tesio, 1998). Jeho 23-položková verzia prešla psychometrickými hodnoteniami, ktoré podporujú jeho použitie na meranie manuálnych schopností aj pri SM. Keďže sa však pozoroval vysoký podiel pacientov s maximálnym skóre, pre približne 20 % z celkovej vzorky pacientov nie je táto verzia optimálnym meradlom. Je pravdepodobné, že pri 56-položkovej verzii sa presnosť merania zvýši (Barrett, Cano, Zajicek a Hobart, 2013; Cleanthous a kol., 2018).

Škála chôdze pri skleróze multiplex (MSWS-12)

MSWS-12 je samostatne vyplňaným meradlom dopadu SM na schopnosť chôdze počas posledných 2 týždňov. Každá z 12 položiek sa boduje podľa 5-bodovej Likertovej škály a celkové skóre sa transformuje na stupnicu od 0 do 100, pričom vyššie skóre naznačujú väčší dopad SM na schopnosť chôdze (J. C. Hobart, Riazi, Lamping, Fitzpatrick a Thompson, 2003). Definovali sa klinicky významné hranice spojené so stratou funkčnej nezávislosti a preukázalo sa, že minimálny klinicky významný rozdiel na úrovni pacienta predstavuje zlepšenie o 8 bodov (Goldman a kol., 2017; Mehta a kol., 2015).

Dotazník spokojnosti s liečbou (TSQM)

Spokojnosť s liečbou okrelizumabom sa bude hodnotiť pomocou overeného dotazníka TSQM (verzia č. 1.4). Dotazník TSQM 1.4 je 14-položkový pacientom bodovaný dotazník, ktorý využíva 7-bodovú škálu Likertovho typu a preukázal dobré psychometrické vlastnosti pri SM (Atkinson a kol., 2004; Vermersch a kol., 2017).

Dotazník nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex (MS-COI)

Na vyhodnotenie vplyvu SM na priame aj nepriame využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti sa v tejto štúdii budú zbierať aj údaje o premenných, medzi ktoré patrí zamestnanosť, ambulantné návštevy u lekára, hospitalizácie, návštevy lekárne a podstupené vyšetrenia, s použitím modifikovanej verzie samostatne vyplňaného dotazníka (MS-COI), doteraz použitého u približne 30 000 pacientov v celej Európe (Kobelt a kol., 2017).

Elektronické výsledky hlásené pacientmi zaznamenávané na vlastných zariadeniach pacientov

Pokrok v technológii významne rozšíril schopnosti a možnosti zberu elektronicky zaznamenávaných výsledkov hlásených pacientmi (ePRO) v klinických skúšaníach, pozorovacích štúdiách a registroch (Jones a kol., 2013; Wysham, Wolf, Samsa, Abernethy a LeBlanc, 2017). Elektronicky zbierané PRO (ePRO) poskytujú presnejšie a kompletnejšie údaje, zlepšujú dodržiavanie protokolu, predchádzajú chybám pri sekundárnom zadávaní údajov, predstavujú menšie administratívne zaťaženie a majú vysokú mieru akceptácie u respondentov (Coons a kol., 2015).

Aby sa účasť stala pre pacientov zaujímavejšou a pohodlnejšou, použila sa už v minulosti metóda nazvaná „prineste si svoje vlastné zariadenie“ („bring your own device“ [BYOD]), pri ktorej sa využívajú vlastné elektronické zariadenia pacientov na zber samostatne vyplňaných údajov. K dispozícii sú

presvedčivé dôkazy o tom, že pri vyplňaní PRO obsahujúcich ako odpovede typické druhy škál a stupníc (vizuálna analógová škála, slovné stupnice a numerické stupnice) sú metódy zberu údajov pomocou vlastných zariadení, papierových dotazníkov a poskytnutého elektronického zariadenia rovnocenné. Táto rovnocennosť sa zachováva aj pri prechádzaní z jednej z týchto rôznych foriem zberu údajov na inú formu (Byrom, Doll a kol., 2018; Byrom, Gwaltney, Slagle, Gnanasakthy a Muehlhausen, 2018).

Údaje PRO sa budú zbierať väčšinou s využitím metódy BYOD, jedno elektronické zariadenie sa však poskytne aj na každé pracovisko štúdie, aby sa zabránilo skresleniu pri výbere pacientov na základe toho, či vlastní alebo nevlastní mobilný telefón s otvoreným operačným systémom (smartfón). Používateľské rozhrania sa vyvinuli podľa osvedčených postupov odporúčaných Konzorciom pre ePRO neziskovej organizácie Critical Path Institute (Critical Path Institute, 2014; Institute, 2014).

Klinické údaje

Na každej návšteve obdobia pozorovania sa budú zbierať údaje o klinických premenných, medzi ktoré patrí napríklad progresia zneschopnenia a relapsy. Čas do nástupu prvého relapsu a podiel pacientov bez relapsov sú prijateľnými parametrami na hodnotenie stavu relapsov v klinických skúškaniach zameraných na RSM (EMA, 2015).

Najširšie používanou a dobre známou škálou na hodnotenie zmien v zneschopnení pri SM je škála EDSS. Údaje z EDSS sa budú zbierať vždy, keď to bude možné, a hodnotenie zmeny skóre EDSS od začiatočného stavu do rôznych termínov v priebehu štúdie poskytne celkový odhad dysfunkcie pocítovanej pacientom počas obdobia štúdie. Ďalším sledovaným parametrom je čas do nástupu potvrdenej progresie zneschopnenia (CDP) pretrvávajúcej počas najmenej 6 mesiacov, kde CDP je definovaná ako zhoršenie skóre EDSS od začiatočného stavu o najmenej 1 bod, ak je skóre v začiatočnom stave najviac 5,5; a o $\geq 0,5$ bodu, ak je skóre v začiatočnom stave vyššie ako 5,5. Takéto zvýšenia EDSS nad hodnotu v začiatočnom stave sú najčastejšie používanými meradlami zneschopnenia v klinických skúškaniach zameraných na SM (Gray a Butzkueven, 2008). Aby sa potvrdilo, že zhoršenie v skóre EDSS predstavuje trvalé zneschopnenie a nie len dočasnú fluktuáciu v neurologickom stave súvisiacu s jeho zhoršením, musí zhoršenie skóre EDSS pretrvávať najmenej 6 mesiacov, aby bolo možné považovať pacienta za takého, u ktorého došlo ku zlyhaniu liečby. Predchádzajúce výskumy preukázali, že spontánne zotavenie sa z progresie o 1,0 bodu EDSS pretrvávajúcej počas takéhoto obdobia je nanajvyš nezvyčajné, preto zníženie rizika 6-mesačnej CDP poskytuje presvedčivý dôkaz o prospešnom účinku na zneschopnenie (Jacobs a kol., 1996; Wiendl a Meuth, 2015).

Bude sa merať aj potvrdené zlepšenie zneschopnenia (CDI), definované ako zlepšenie skóre EDSS o 1 bod, potvrdené na pravidelnej návšteve po najmenej 6 mesiacoch od prvého zdokumentovania neurologického zlepšenia (len u pacientov so skóre EDSS v začiatočnom stave $\geq 2,0$).

Paraklinické údaje

Magnetická rezonancia (MR)

Konvenčné techniky MR sú vysoko citlivé pri preukazovaní tvorby nových lézií v mozgu a mieche, ktoré odrážajú aktivitu základného ochorenia (A. Rovira, Auger a Alonso, 2013). Gadolínium zvýraznené T1-vážené sekvencie sú odrazom oslabenia hematoencefalickej bariéry (HEB) a často aj aktívneho perivaskulárneho zápalu (Miller a kol., 1991). Tieto lézie sú takmer bez výnimky spojené s hyperintenzívnou léziou na tom istom mieste na T2 vážených snímkach, na ktorých aj po rôznych stupňoch zotavenia a opravy tkaniva zostáva trvalý „odtlačok“ predchádzajúceho zápalu. Preukázalo

sa, že zmeny v objeme T2 lézií korelujú s dlhodobým zneschopnením (Fisniku a kol., 2008; Rudick, Lee, Simon a Fisher, 2006). Z menej než 40 % zvýraznených lézií sa v priebehu 6 mesiacov vyvinú pretrvávajúce alebo chronické čierne diery, ktoré korelujú s patológiou trvalej demyelinizácie a závažnou stratou axónov (A. Rovira a kol., 2013; Sahraian, Radue, Haller a Kappos, 2010).

Atrofia mozgu pri SM koreluje so zhoršením kognitívnych funkcií a dlhodobým zneschopnením a strata parenchýmu $\geq 0,4\%$ ročne sa považuje za patologickú (De Stefano a kol., 2016). Napriek určitým technickým ťažkostiam sa preukázalo, že meranie atrofie mozgu je v klinickej praxi realizovateľné (Zivadínov a kol., 2018). Pri SM sa pozoruje aj atrofia miechy (SCA), najmä u pacientov s progresívnymi formami ochorenia, a v nedávnych metaanalýzach sa preukázalo, že u týchto pacientov dochádza k strate plochy jej prierezu rýchlosťou 2,08 % ročne (Casserly a kol., 2018). U pacientov s PPSM sa preukázalo, že SCA je významným predikčným faktorom udalostí spojených so zneschopnením (Aymerich a kol., 2018; Tsagkas a kol., 2018).

Preto sa od pacientov, ktorým sa budú podľa klinickej praxe vykonávať MR vyšetrenia, budú zbierať údaje o premenných z MR vyšetrení mozgu, zahŕňajúce počet lézií, objem lézií, objem mozgu a miechy a plochu prierezu miechy.

Neurofilamenty

Neurofilamenty (NF) patria do skupiny intermediárnych filamentových proteínov a sú hlavnou zložkou cytoskeletu neurónov. NF možno podľa zaznamenatej molekulárnej hmotnosti rozdeliť na ľahké reťazce (NfL, 68 kDa), stredné reťazce (NfM, 160 kDa) a ťažké reťazce (NfH, 205 kDa) neurofilamentového proteínu (Teunissen a Khalil, 2012). Ľahké reťazce neurofilamentového proteínu (NfL) sa ukázali byť sľubným kandidátom na biomarkery neuroaxónového poškodenia. Zdá sa, že hladiny NfL v mozgovomiechovom moku (CSF) sa počas relapsov zvyšujú, majú súvislosť s atrofiou mozgu a novými T2 léziami, sú predikčným faktorom odpovede na liečbu a korelujú s dlhodobou prognózou u pacientov s RSM (Cai a Huang, 2018; Håkansson a kol., 2018; Kapoor a kol., 2018; Piehl a kol., 2018; Salzer, Svenningsson a Sundström, 2010; Teunissen a Khalil, 2012). U pacientov s PPSM sa zdá, že hladina NfL v CSF odráža pomalú degeneráciu axónov pozorovanú pri tejto forme ochorenia (Pawlitzki et al., 2018).

O hladine neurofilamentov v sére (sNfL), stanovenej s použitím technológie citlivých jednomolekulových mikropolí (SIMOA) sa uvádza, že má vysokú koreláciu s hladinou v CSF a nedávne výskumy preukázali, že táto hladina je citlivým a klinicky významným krvným biomarkerom na sledovanie poškodenia tkaniva a účinkov terapií pri SM (Barro a kol., 2018; Disanto a kol., 2017).

Sérové hladiny NfL sa budú merať v tých krajinách a na tých pracoviskách, kde sa takéto meranie požaduje v rámci klinickej praxe.

6.2 POPULÁCIA

Na vstup do štúdie musia pacienti spĺňať nasledujúce kritériá:

- Musia mať definitívnu diagnózu RSM alebo PPSM (Polman a kol., 2011; Thompson a kol., 2017) a o začatí ich liečby okrelizumabom sa rozhodlo v rámci bežnej klinickej praxe.
- Musia poskytnúť podpísaný informovaný súhlas.
- Musia byť schopní a ochotní vyplniť dotazníky PRO podľa klinickej praxe.

Zo vstupu do štúdie budú vylúčení pacienti, ktorí spĺňajú ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií:

- Liečili sa okrelizumabom v minulosti (vrátane klinických skúšaní fázy II, III a IIIB, lokálnych skúšaní a skúšaní iniciovaných skúšajúcimi [IIS], ako aj programov prístupu k lieku pred registráciou, programov použitia k lieku z humanitárnych dôvodov alebo lokálnych registrov).
- Pacienti neužívajúci liečbu okrelizumabom na SM v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou a podľa aktuálnej lokálnej informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa.

6.2.1 Zdôvodnenie výberu populácie pacientov

Keďže ide o neintervenčnú štúdiu IV. fázy, je populácia štúdie zvolená podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa, t. j. pacienti s RSM a PPSM, u ktorých sa o začatí liečby okrelizumabom rozhodlo v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa. Povoľuje sa, aby pod zastrešujúce pojmy RSM alebo PPSM spadali nasledujúce fenotypy SM (Polman a kol., 2011; Thompson a kol., 2017):

- **RSM:** Relaps-remitujúca SM (RRSM), relapsujúca sekundárne progresívna SM (rSPSM)
- **PPSM:** Primárne progresívna SM (PPSM), progresívna relapsujúca SM (PRSM)

Do elektronického patientskeho záznamového hárka (eCRF) sa ako primárne diagnózy zapíšu fenotypy RSM a PPSM, s možnosťou uviesť dve sekundárne diagnózy pre populáciu RSM (RRSM a rSPSM). Primárna relapsujúca SM (PRSM) sa má zaznamenať pod fenotyp PPSM.

6.3 SKÚMANÝ LIEK

Liekom skúmaným v tejto štúdii je okrelizumab.

6.3.1 Dávkovanie, spôsob podávania a dodržiavanie liečby

Okrelizumab sa musí predpísať v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa, dávkovanie a trvanie liečby, zaznamenávané v rámci tejto neintervenčnej štúdie, však bude závisieť od uváženia lekára, v súlade s miestnou klinickou praxou a miestnou informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

6.3.2 Súbežné lieky a liečby

Lieky predpísané na súbežné ochorenia, zmiernenie príznakov a liečbu SM na začiatku obdobia pozorovania alebo pridané do liečby v období pozorovania sa budú dokumentovať do eCRF od začiatku liečby okrelizumabom až do ukončenia liečby (v relevantných prípadoch).

Podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa sa pred podaním každej infúzie okrelizumabu musí podať metylprednizolón v dávke 100 mg (alebo ekvivalent) v intravenóznej infúzii a niektoré antihistaminikum, aby sa znížila frekvencia výskytu a intenzita reakcií súvisiacich s infúziou. Pred každou infúziou okrelizumabu je možné zvážiť aj premedikáciu niektorým antipyretikom (napr. paracetamolom). Tieto lieky sa majú zdokumentovať na stránke eCRF vyhradenej pre profylaktickú liečbu pred infúziou.

6.4 PREMENNÉ ŠTÚDIE

Dokumentovať sa môžu a majú len premenné zaznamenávané podľa štandardnej klinickej praxe a vzťahujúce sa k cieľom tejto štúdie. Odporúčaný časový rozvrh vyšetrení, ktoré sa majú vykonávať počas štúdie, je uvedený v [Prílohe č. 2](#).

6.4.1 Primárne premenné týkajúce sa účinnosti

6.4.1.1 Výsledky hlásené pacientmi

- Zmena od začiatočného stavu v celkovom skóre škály SymptoMScreen v priebehu štúdie.
- Zmena od začiatočného stavu v nasledujúcich PRO (ak sú dostupné) v priebehu štúdie:
 - Dotazníky MSWS-12, MSIS-29, FSMC, ABILHAND-56 a TSQM 1.4.
- Zmeny v podiele zamestnaných/nezamestnaných pacientov, počte dní strávených v nemocnici, prijatí do nemocnice a užívaných liekov a s tým súvisiace náklady v priebehu štúdie, zaznamenávané pomocou dotazníka MS-COI.

6.4.2 Sekundárne premenné týkajúce sa účinnosti

6.4.2.1 Výsledky hlásené pacientmi

- Podiel pacientov so skóre PRO nad alebo pod špecifikovanými klinicky významnými hranicami v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Zmena od základného stavu v subskóre škály SymptoMScreen v priebehu štúdie.

6.4.2.2 Klinické premenné

- Priemerná zmena skóre EDSS od začiatočného stavu v priebehu štúdie.
- Podiel pacientov s časom do 6-mesačnej potvrdennej progresie zneschopnenia (CDP).
- Podiel pacientov s časom do 6-mesačného potvrdeného zlepšenia zneschopnenia (CDI).
- Ročná miera relapsov (ARR) u pacientov s RSM v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Podiel pacientov s RSM bez relapsov do 1., 2., 3. a 4. roka.
- Čas od začiatočného stavu do prvého relapsu u pacientov s RSM.

6.4.2.3 Premenné z MR

Počet a objem lézií:

- Počet nových/zväčšených lézií zobrazených s potlačením signálu likvoru (FLAIR) v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Počet T1 gadolínium (Gd) zvýraznených lézií v 1., 2., 3. a 4. roku.
- Zmena v objeme T2 FLAIR lézií od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme T1 čiernych dier od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.

Strata objemu mozgu a miechy:

- Zmena v celkovom objeme mozgu od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme sivej hmoty od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v objeme bielej hmoty od začiatočného stavu do 2. a 4. roka.
- Zmena v ploche prierezu miechy od začiatočného stavu do 2. a 4. roka (u podskupiny pacientov s progresívnou SM).

6.4.2.4 Ďalšie premenné

- Priemerná zmena od začiatočného stavu v hladine NfL v sére v priebehu štúdie vo vybranej podskupine zloženej z pacientov s RRSM, SPSM a PPSM stratifikovaných v pomere 2:1:1.

6.4.3 Premenné týkajúce sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

- Výskyt, závažnosť, intenzita a kauzalita všetkých nežiaducich udalostí počas liečby okrelizumabom a predĺženého obdobia pozorovania trvajúceho najviac 6 mesiacov.
- Podiel pacientov, ktorí predčasne ukončia štúdiu/liečbu.
- Dôvod ukončenia liečby (v relevantných prípadoch s údajmi o liečbe, na ktorú pacient prešiel).
- Frekvencia vybraných nežiaducich dopadov na tehotenstvo.
- Frekvencia vybraných nežiaducich dopadov na plod/novorodenca/dieťa pri narodení a v priebehu najmenej prvého roka života dieťaťa.

6.5 ZDROJE ÚDAJOV

Údaje pacientov sa budú zaznamenávať do eCRF. Stupeň podrobnosti a kompletnosti zozbieraných údajov závisí od miestnej klinickej praxe. Údaje z klinických záznamov pacientov sa majú do eCRF zadávať hneď, ako budú k dispozícii.

6.5.1 Informovaný súhlas

Pred zberom akýchkoľvek retrospektívnych údajov alebo vykonávaním postupov v priebehu štúdie sa musí získať písomný informovaný súhlas s účasťou na štúdiu. Do eCRF sa má zaznamenať, že sa získal informovaný súhlas. V prípade pacientov, ktorí budú na vyplňanie dotazníkov PRO používať vlastné elektronické zariadenie, sa musí získať aj doplňujúci informovaný súhlas.

6.5.2 Údaje zaznamenávané v začiatočnom stave a v období pozorovania

Počas liečby okrelizumabom sa budú vykonávať bežné klinické, zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia v súlade s aktuálnymi usmerneniami a lokálnou štandardnou zdravotnou starostlivosťou. Pri ich vykonávaní počas obdobia pozorovania sa budú do eCRF zaznamenávať dostupné výsledky z vyšetrení, uvedených nižšie. Väčšina údajov sa bude dokumentovať v priebehu štúdie každých 6 mesiacov, niektoré údaje sa však budú v začiatočnom stave zbierať retrospektívne. Navrhované vyšetrenia a postupy a odporúčané termíny vyšetrení a postupov uvedené v protokole alebo pláne pozorovania nie sú povinné. Bude na ošetrojúcom lekárovi, aby vyšetrenia vykonal a zdokumentoval tak, ako budú prebiehať v reálnych klinických podmienkach.

Prehľad zberu údajov (podľa štandardnej zdravotnej starostlivosti) je uvedený v Prílohe č. 2.

Osobná anamnéza a demografické údaje

V začiatočnom stave sa budú retrospektívne zbierať a do eCRF zaznamenávať pacientove demografické údaje (vek, pohlavie a rasa uvádzaná samotným pacientom) a osobná anamnéza. Osobná anamnéza bude zahŕňať klinicky významné ochorenia, operácie, reprodukčnú schopnosť/stav, fajčiarsku anamnézu a všetky lieky (napr. lieky na predpis, lieky na voľný predaj, očkovacie látky, bylinné alebo homeopatické prípravky a výživové doplnky), ktoré pacient užíval v priebehu 6 týždňov pred začiatočným stavom.

V prípade dostupnosti sa získa podrobnejší opis anamnézy SM:

- *Prvé príznaky SM*: dátum, príznaky, intenzita, MR.
- *Diagnóza SM*: dátum, stav ochorenia (skóre EDSS, relapsy, MR, ak sú dostupné), použité diagnostické kritériá.
- *Stav ochorenia na začiatku štúdie (podľa dostupnosti)*: EDSS (v začiatočnom stave a zmena od predchádzajúceho roka), počet relapsov v predchádzajúcom roku, lézie zistené na MR.

- *Anamnéza užívania DMT*: počet užívaných DMT za celý život, DMT užívané v predchádzajúcich 2 rokoch, súčasná DMT (ak sa užíva).

Lekárska prehliadka a neurologické vyšetrenie

V rámci bežnej klinickej praxe môže lekár vykonať lekársku prehliadku, aby posúdil celkový zdravotný stav pacienta. V niektorých prípadoch môže táto zahŕňať podrobné neurologické vyšetrenie, ktoré sa môže použiť na rozlíšenie relapsu SM od inej neurologickej poruchy. V prípade dostupnosti sa do zdravotného záznamu pacienta majú zapísať zmeny abnormalít od začiatočného stavu. Nové alebo zhoršené klinicky významné abnormality nesúvisiace s SM sa majú zaznamenať ako AE do časti eCRF vyhradenej pre nežiaduce udalosti.

V klinickej praxi sa na sledovanie progresie ochorenia môže použiť škála EDSS. V prípade dostupnosti zaznamenajte skóre škály EDSS v začiatočnom stave a počas celej štúdie, aby bolo možné zmerať priemernú zmenu skóre škály EDSS od začiatočného stavu do rôznych termínov v priebehu štúdie. Ak má pracovisko alebo lekár certifikáciu na hodnotenie EDSS, získanú z platformy Neurostatus, odporúča sa, aby sa táto informácia zaznamenala do eCRF.

Výsledky hlásené pacientmi

PRO sa budú zaznamenávať podľa klinickej praxe na vlastných elektronických zariadeniach pacientov (s využitím metódy BYOD). Na každom pracovisku bude k dispozícii aj záložný tablet pre tých pacientov, ktorí nevlastnia kompatibilné elektronické zariadenie (mobil alebo počítač), alebo sa u nich vyskytnú technické problémy s týmto zariadením.

Dotazníky PRO sa budú vyplňať v začiatočnom stave a neskôr približne každých 6 mesiacov (v deň podávania alebo najviac 5 týždňov pred dňom podávania). Jediná výnimka sa týka dotazníka TSQM:

1. **Doteraz neliečení pacienti**: v prípade tejto skupiny, ktorá zahŕňa pacientov doteraz neužívajúcich žiadnu liečbu DMT ani symptomatické terapie súvisiace s SM, sa dotazník TSQM v začiatočnom stave nemá vyplňať a má sa vyplňať až od 6. mesiaca.
2. **Pacienti, ktorí sa už liečili**: v prípade tejto skupiny, ktorá zahŕňa pacientov liečených DMT (v rozsahu informácie na etikete/písomnou informáciou pre používateľa alebo mimo neho) alebo symptomatickými terapiami, sa dotazník TSQM má vyplniť v začiatočnom stave a neskôr každých 6 mesiacov tak, ako sa uvádza v protokole. Skúšajúci majú týchto pacientov poučiť, ku ktorému lieku alebo liekom sa má vzťahovať ich dotazník TSQM vyplňaný v začiatočnom stave.

Personál štúdie s pacientmi nacvičí, ako si majú stiahnuť a používať aplikáciu na vyplňanie dotazníkov PRO. V prípade, že sa u pacientov vyskytnú technické problémy, má si personál s pacientmi prejsť vyplňané údaje v danom elektronickom zariadení a skontrolovať ich úplnosť a neporušenosť. V takomto prípade sa má pacientovi ponúknuť možnosť vyplniť PRO v zdravotníckom zariadení pred podávaním okrelizumabu, na poskytnutom elektronickom zariadení.

Pacienti, ktorí podľa verzie č. 1 protokolu vyplňali dotazník ABILHAND-23, prejdú po zavedení súčasnej verzie protokolu na vyplňanie dotazníka ABILHAND-56 (štatistické aspekty súvisiace so spracovaním údajov od takýchto pacientov budú uvedené v pláne štatistickej analýzy).

Životné funkcie

Životné funkcie sa môžu merať najmä počas podávania infúzií v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa a môže medzi ne patriť meranie pulzu (srdcovej frekvencie), systolického a diastolického krvného tlaku a telesnej teploty. Ak sa tieto merania vykonajú podľa klinickej praxe a ak sú dostupné, zaznamenajte všetky zistené abnormality do časti eCRF pre celkovú osobnú anamnézu a zdravotné problémy v začiatočnom stave. Na nasledujúcich návštevách

zaznamenajte nové alebo zhoršené klinicky významné abnormality do časti eCRF vyhradenej pre nežiaduce udalosti.

Tehotenský test

Podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa je potrebné sa vyhnúť užívaniu okrelizumabu počas tehotenstva, s výnimkou prípadov, kedy možný prospech pre matku prevažuje možné riziko pre plod. Lekárom sa odporúča, aby pred každou infúziou vykonávali tehotenské testy. Potvrdenie tehotenstva sa má riadiť miestnymi usmerneniami týkajúcimi sa kvantitatívneho stanovenia beta-hCG vo vzorke séra alebo moču.

Vyšetrenia na hepatitídu

Podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa sa má pred začiatkom liečby okrelizumabom u všetkých pacientov vykonať vyšetrenie na HBV podľa miestnych usmernení. Pacienti s aktívnou HBV sa nemajú liečiť okrelizumabom. Pacienti s pozitívnou sérológiou, prenášači HBV, majú pred začiatkom liečby navštíviť špecialistu na ochorenia pečene a majú sa sledovať a liečiť podľa miestnych štandardných klinických postupov, aby sa zabránilo reaktivácii hepatitídy B.

Podľa miestnej štandardnej klinickej praxe môžu byť pre vybraných pacientov alebo na vybraných pracoviskách štúdie požadované ďalšie vyšetrenia na vylúčenie HCV, tuberkulózy a HIV. Ak sa tieto údaje požadujú a sú dostupné, majú sa zaznamenať do eCRF.

Klinická biochémia, hematológia, analýza moču, podtypy lymfocytov

V súlade s neintervenčným plánom štúdie a vzhľadom na známy profil okrelizumabu sa počas celej štúdie budú zbierať len laboratórne abnormality, ktoré spĺňajú definíciu nežiaducej udalosti (podľa pravidiel uvedených v Prílohe č. 3.3.5). Povinnosťou lekára je skontrolovať všetky nálezy z laboratórnych vyšetrení. Pri rozhodovaní, či sa nejaká ojedinelá laboratórna abnormalita má klasifikovať ako nežiaduca udalosť, je potrebné sa riadiť klinickým a vedeckým úsudkom.

Vírus John Cunningham (JCV)

Ak je pred začiatkom liečby okrelizumabom známa prítomnosť/nepítomnosť vírusu JCV (v rámci predchádzajúcich bezpečnostných vyšetrení vykonaných podľa klinickej praxe), zaznamenajte ju do časti určenej pre začiatkový stav. Zaznamenajte aj prítomnosť/nepítomnosť vírusu JCV v akomkoľvek termíne počas liečebného obdobia a ďalej ju sledujte, ak to požaduje miestna klinická prax a ak je to v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

Lahké reťazce neurofilamentového proteínu v sére (sNfL)

V niektorých krajinách alebo na niektorých pracoviskách sa meranie hladiny NfL v sére stalo súčasťou bežnej klinickej praxe, hoci v mnohých prípadoch sa ich kvantifikácia stále vykonáva v centrálnych (štátnych alebo regionálnych) laboratóriách. Ak sa odoberie vzorka krvi na kvantifikáciu sNfL, bude mať ošetrojúci lekár a pacient možnosť dať si zmerať hladinu sNfL v jednom z centrálnych laboratórií s použitím overenej testovacej súpravy SIMOA (jednomolekulové mikropole) pre NfL.

Vzorky séra sa majú odobrať pred infúziou metylprednizolónu (premedikácie), pretože sa preukázalo, že tento znižuje reaktivitu protilátok (Quintana a kol., 2012). Vzorky sa potom majú pripraviť podľa štandardizovaných postupov, skladovať pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ alebo nižšej a odoslať v suchom ľade do určeného centrálného laboratória (podľa klinickej praxe), v obale s kontrolovanou teplotou (navrhovaný postup pre **Prípravu vzoriek séra** je uvedený v Prílohe č. 6). V centrálnom laboratóriu sa hladina NfL v sére zmeria s použitím testovacej súpravy SIMOA.

Biologické vzorky sa môžu odobrať v začiatkovom stave, a po 1., 2., 3. a 4. roku, v takej frekvencii, aká sa používa v klinickej praxi.

Výsledky MR

Ak budú výsledky MR vyšetrení dostupné z klinickej praxe, môžu sa načítavať do eCRF prostredníctvom vyhradeného štruktúrovaného formulára (**MR vyšetrenie mozgu/miechy - 1. návšteva**).

Snímky z MR majú podľa klinickej praxe interpretovať miestni neurorádiológovia a títo budú zodpovedať za určenie počtu lézií a ich umiestnenia v rámci štyroch oblastí charakteristických pre SM (kortikálna/juxtakortikálna, periventrikulárna a infratentoriálna oblasť a oblasť miechy). V začiatocnom stave sa na vyhradenú stránku eCRF (**MR vyšetrenie mozgu/miechy - 1. návšteva**) majú zaznamenať výsledky MR vyšetrení vykonaných počas posledných 12 mesiacov (ak sú dostupné).

K dispozícii bude možnosť dať výsledky MR vyšetrení vyhodnotiť centrálné. V prípadoch, v ktorých sa táto možnosť využije, sa MR pacienta vyhodnotí anonymne pomocou softvéru spoločnosti Icometrix. Analýza výsledkov MR pomocou softvéru spoločnosti Icometrix prešla nezávislou validáciou (Jain et al., 2015; Lysandropoulos et al., 2016; Smeets et al., 2016; Wang et al., 2016) a má schválenie od Conformité Européene (CE) a Úradu pre potraviny a lieky USA (FDA). Icometrix umožňuje vykonať automatizovanú segmentáciu lézií a pozdĺžne meranie objemu mozgu a plochy miechy, takže poskytne merania objemu lézií, objemu mozgu a plochy miechy (Tabuľka č. 1).

Z logistických dôvodov súvisiacich umiestnením vyhodnocovacích centier a pre predpisy jednotlivých krajín nebudú automaticky generované správy z MR vyšetrení dostupné pre všetky pracoviská štúdie. Odhaduje sa, že približne 70 % pacientov bude mať v začiatocnom stave, 2. a 4. roku hodnotiteľné snímky, ktoré sa môžu interpretovať pomocou softvéru spoločnosti Icometrix. U podskupiny pacientov s progresívnou formou SM (SPSM alebo PPSM) sa bude merať atrofia miechy. Tieto merania sa vykonajú na snímkach z MR vyšetrení vykonaných v rámci bežnej praxe (nie je potrebné zaznamenávať snímky zamerané špecificky na miechu) s dostatočným zorným poľom zachytávajúcím krčné segmenty miechy, keďže sa ukázalo, že merania plochy miechy z MR snímok mozgu poskytujú porovnateľnú informáciu (Liu a kol., 2015).

Tabuľka č. 1 – MR hodnotenia vykonávané lokálne a centrálné

Centrálné vyhodnotenie	Objem lézií <ul style="list-style-type: none">• Objem T2 FLAIR lézií od začiatocného stavu do 2. a 4. roka.• Objem T1 čiernych dier od začiatocného stavu do 2. a 4. roka.
	Objem mozgu <ul style="list-style-type: none">• Zmena v celkovom objeme mozgu (WBV), objeme sivej hmoty (GMV) a objeme bielej hmoty (WMV) od začiatocného stavu do 2. a 4. roka. <p><i>Môže sa merať aj objem talamu a hipokampu. Ide o voliteľnú správu, ktorá je dostupná len na základe samostatnej zmluvy medzi spoločnosťou Icometrix a pracoviskami štúdie, ktoré o to budú mať záujem.</i></p>
	Plocha miechy <ul style="list-style-type: none">• Zmena plochy prierezu miechy od začiatocného stavu do 2. a 4. roka.
Lokálne vyhodnotenie	Počet lézií <ul style="list-style-type: none">• Počet nových/zväčšených T2 lézií.• Počet T1 gadolínium zvýraznených (Gad+) lézií.

Minimálne požiadavky na zaznamenávanie MR snímok mozgu

Podľa odporúčaní pracovnej skupiny MAGNIMS (Filippi a kol., 2016; Á. Rovira a kol., 2015) sa majú pozdĺžne rezy zaznamenať s použitím rovnakého magnetu a má sa zaviesť štandardizovaný postup pre MR mozgu, zahŕňajúci nasledujúce sekvencie:

- 3D T1 bez kontrastu
- T2 FLAIR (ideálne 3D)
- Priečny rez, 2D, T2-vážený
- 2D/3D T1 zvýraznený kontrastnou látkou (jedna dávka gadolína, s minimálnym odstupom 5 - 7 minút po injekcii).

V prípade niektorých pracovísk štúdie, ktoré ako súčasť svojich klinických MR postupov pre pacientov so SM zatiaľ nemajú možnosť použiť 3D metódy, môže spoločnosť Icometrix poskytnúť poradenstvo týkajúce sa optimalizácie postupov zaznamenávania snímok v súlade s odporúčaniami pracovnej skupiny MAGNIMS.

Prenos MR údajov do Icometrix

MR údaje sa na servery spoločnosti Icometrix môžu načítať dvoma spôsobmi: s využitím zabezpečeného prenosu údajov cez webový portál, alebo s využitím integrácie na systém PACS (Picture Archiving and Communication System) pomocou smerovača (routera) podporujúceho štandard DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Pre zúčastnené pracoviská štúdie je k dispozícii podrobný návod ako aj technická podpora od spoločnosti Icometrix.

Úloha MR v sledovaní nežiaducich udalostí spojených s liečbou

Ak lokálny rádiológ zistí aktivitu na MR snímkach, ktorá by mohla naznačovať na závažnú nežiaducu udalosť, akou je napríklad progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), majú sa tieto údaje zaznamenať do eCRF v časti vyhradenej pre PML. Podrobnosti o hlásení nežiaducich udalostí sú uvedené v článku 8.1.

6.5.3 Zber údajov pri dokončení štúdie

Pacienti, ktorí dokončia 4-ročné obdobie pozorovania môžu vstúpiť do predĺženého obdobia pozorovania alebo ihneď vystúpiť zo štúdie. V oboch prípadoch sa má vykonať návšteva po dokončení štúdie a má sa zdokumentovať na príslušnej stránke eCRF („Ukončenie štúdie“). Medzi údaje, ktoré sa majú zdokumentovať, patria najmä informácie o relapsoch, postihnutí, nežiaducich udalostiach a začatých nových liečbach.

Prehľad zbieraných údajov (podľa klinickej praxe) je uvedený v Prílohe č. 2.

6.5.4 Zber údajov týkajúcich sa pozorovania nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Do eCRF sa počas celého obdobia pozorovania budú zaznamenávať klinické nežiaduce udalosti, závažné aj menej závažné, spolu s posúdením ich intenzity (s použitím Jednotných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti [CTCAE] Národného onkologického inštitútu [NCI]) a vzťahu k liečbe (t. j. súvisiace alebo nesúvisiace s liečbou) zodpovedným ZP, ako sa uvádza v Prílohe č. 3.

6.6 UKONČENIE ÚČASTI PACIENTA, ŠTÚDIE A ÚČASTI PRACOVISKA

6.6.1 Ukončenie účasti pacienta

Účasť pacientov na štúdiu sa môže ukončiť z rôznych dôvodov (napr. nedostatočná účinnosť, nežiaduce udalosti, tehotenstvo, nemožnosť ďalšieho sledovania, atď.).

Pacienti majú právo kedykoľvek a z akéhokoľvek dôvodu odvolať svoj súhlas s tým, aby sa ich údaje zbierali a používali pre túto štúdiu. Pacienti sa môžu rozhodnúť vystúpiť zo štúdie, ale pokračovať v liečbe okrelizumabom, alebo sa môžu rozhodnúť ukončiť liečbu okrelizumabom, pričom v takomto prípade sa ich účasť na štúdiu skončí automaticky.

Pacienti, ktorí z štúdie vystúpia, sa nebudú nahrádzať.

6.6.1.1. Ukončenie účasti na štúdiu pre ukončenie liečby

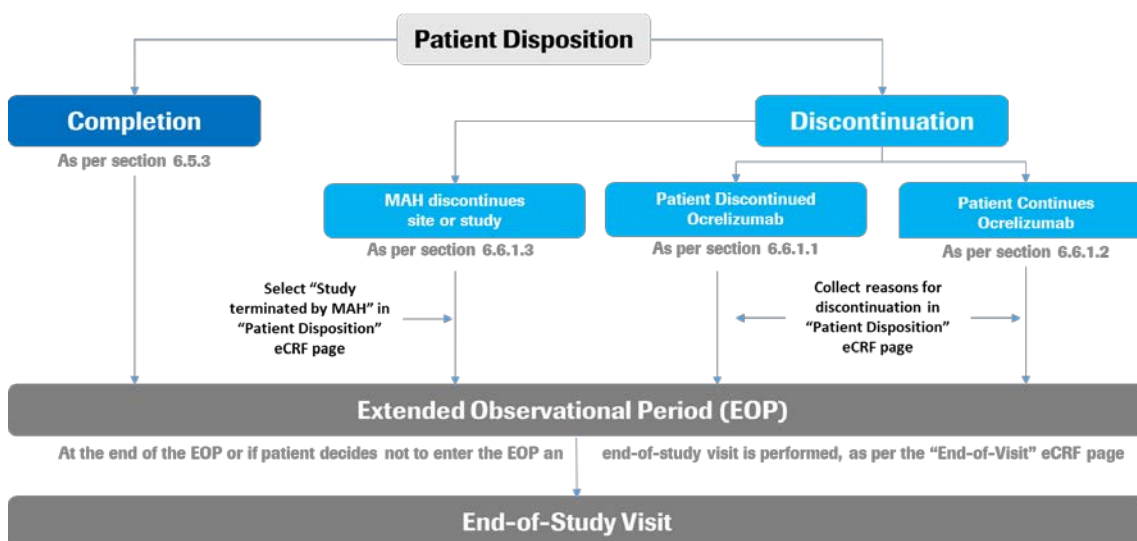
O ukončení liečby rozhoduje ošetrojúci lekár v súlade s rozhodnutím pacienta a takéto rozhodnutie sa neriadi týmto protokolom.

V prípade pacientov, ktorí liečbu ukončia predčasne (t. j. pred uplynutím 4-ročného obdobia pozorovania), sa má vykonať návšteva po ukončení štúdie. Má sa vynaložiť maximálna snaha na to, aby sa o pacientoch, ktorí liečbu ukončia predčasne, získali ďalšie informácie. Primárny dôvod predčasného ukončenia liečby sa má zdokumentovať na príslušnej stránke eCRF („Ďalšia starostlivosť o pacienta“). Má sa vykonať návšteva po ukončení štúdie a zdokumentovať na príslušnej stránke eCRF („Ukončenie štúdie“).

Prehľad zbieraných údajov (podľa klinickej praxe) je uvedený v Prílohe č. 2.

6.6.1.2 Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov

Ak sa pacienti rozhodnú vystúpiť zo štúdie ale pokračovať v liečbe okrelizumabom, má sa vynaložiť maximálna snaha na to, aby sa o nich získali dôležité informácie. Primárny dôvod vystúpenia zo štúdie sa má zdokumentovať na príslušnej stránke eCRF („Ďalšia starostlivosť o pacienta“). Má sa vykonať návšteva po ukončení štúdie a zdokumentovať na príslušnej stránke eCRF („Ukončenie štúdie“). Pacienti sa zo žiadneho dôvodu nebudú ďalej sledovať potom, čo odvolajú svoj súhlas.



Obrázok č. 2 – Ďalšia starostlivosť o pacientov pri dokončení štúdie a predčasnom vystúpení zo štúdie

Patient disposition: ďalšia starostlivosť o pacientov; **Completion:** dokončenie: podľa článku 6.5.3; **Discontinuation:** predčasné ukončenie; **MAH discontinues site or study:** Štúdiu alebo účasť pracoviska ukončí MAH - podľa článku 6.6.1.3; **Patient discontinued ocrelizumab:** Liečbu okrelizumabom ukončil pacient - podľa článku 6.6.1; **Patient continues ocrelizumab:**

Pacient pokračuje v liečbe okrelizumabom - podľa článku 6.6.1.2; Na stránke e-CRF „Ďalšia starostlivosť o pacienta“ zvolte možnosť „Štúdiu ukončil MAH“; Na stránke e-CRF „Ďalšia starostlivosť o pacienta“ zaznamenajte dôvody predčasného ukončenia.

Extended observational period (EOP): Predĺžené obdobie pozorovania: Na konci EOP, alebo ak sa pacient rozhodne nevstúpiť do EOP, vykoná sa návšteva po ukončení štúdie podľa stránky eCRF „Návšteva po ukončení štúdie“.

End-of-Study Visit: Návšteva po ukončení štúdie.

6.6.2 Ukončenie štúdie a ukončenie účasti pracoviska štúdie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) má právo túto štúdiu kedykoľvek ukončiť. Medzi dôvody ukončenia štúdie môže patriť najmä:

- neuspokojivý priebeh zaraďovania pacientov,
- ukončenie preplácania okrelizumabu.

Ak sa štúdia dočasne pozastaví alebo ak sa ju MAH rozhodne predčasne a natrvalo ukončiť, bude o tom MAH písomne informovať lekára. MAH má právo kedykoľvek nahradiť niektoré pracovisko štúdie iným. Medzi dôvody nahradenia pracoviska štúdie iným môžu patriť najmä nasledujúce:

- neprimerane pomalé zaraďovanie,
- nedostatočné dodržiavanie protokolu,
- nepresné alebo neúplné zaznamenávanie údajov,
- nedodržiavanie zásad správnej farmakoepidemiologickej praxe (GPP), alebo akéhokoľvek iného relevantného právneho predpisu alebo usmernenia.

6.7 SPRÁVA ÚDAJOV

6.7.1 Zabezpečenie kvality údajov

Za správu údajov z tejto štúdie, vrátane kontroly kvality údajov, bude zodpovedať zmluvná výskumná organizácia (CRO). Manuálne zadávané údaje sa budú zbierať s použitím systému elektronického zachytávania údajov (EDC). Za zadávanie údajov do systému EDC budú zodpovedať pracoviská štúdie. V prípade odporujúcich si údajov si CRO vyžiada od pracovísk štúdie vysvetlenie údajov, ktoré pracoviská štúdie vyriešia elektronicky v systéme EDC.

Údaje PRO sa zbierajú s použitím aplikácie, ktorá beží na vlastnom elektronickom zariadení pacienta (metóda BYOD). V prípade pacientov, ktorí nevladajú kompatibilné zariadenie, alebo sa u nich vyskytnú technické problémy s ich vlastným zariadením, sa PRO údaje môžu zbierať na poskytnutom tablete. Papierové dotazníky budú k dispozícii len ako posledná možnosť, ak ani tablet na pracovisku štúdie nebude fungovať. Ak sa budú údaje PRO zaznamenávať do papierových dotazníkov, údaje z dotazníkov zadá do systému EDC personál pracoviska štúdie.

Dozor nad správou údajov z tejto štúdie bude vykonávať MAH. CRO vytvorí špecifikácie eCRF pre túto štúdiu na základe šablón od MAH, ktoré umožnia vykonávať aj kontrolu kvality údajov.

Údaje sa budú v pravidelných intervaloch elektronicky prenášať od CRO k MAH, a pri zaobchádzaní s údajmi a ich spracovávaní počas elektronického prenosu sa použijú štandardné postupy MAH.

Elektronické CRF a dokumentácia k opravám údajov sa bude uchovávať v systéme EDC so sledovaním všetkých zmien na kontrolné účely (tzv. „*audit trail*“). Systémové zálohovanie údajov uložených u CRO a uchovávanie záznamov s údajmi štúdie sa bude vykonávať v súlade so štandardnými postupmi CRO. CRO bude dodržiavať postupy MAH týkajúce sa archivovania a spravovania záznamov.

6.7.2 Elektronické CRF

Elektronické CRF sa majú vyplňať s použitím systému EDC, ktorý na tento účel určil MAH. Pracoviskám štúdie sa poskytne zaškolenie a budú mať prístup k návodu na správne vyplňanie údajov do eCRF. Elektronické CRF sa budú MAH odosielať elektronicky a má sa s nimi zaobchádzať podľa pokynov od CRO.

Všetky eCRF má vyplňať poverený a vyškolený personál pracoviska štúdie. eCRF má skontrolovať a elektronicky podpísať a datovať lekár alebo jeho zástupca.

Na konci štúdie dostane každý lekár údaje pacientov zo svojho pracoviska v elektronicky čitateľnom formáte (napr. na kompaktnom disku). Údaje sa musia uchovávať spolu so záznamami zo štúdie. Požaduje sa potvrdenie prevzatia týchto údajov.

6.7.3 Dokumentovanie zdrojových údajov

Zástupca pre riadenie prevádzkových postupov na pracovisku štúdie bude vykonávať priebežné overovanie zdrojových údajov (SDV), podľa definície uvedenej v Pláne monitorovania štúdie, aby potvrdil, že rozhodujúce údaje požadované protokolom (t. j. zdrojové údaje), zadávané povereným personálom pracoviska štúdie do eCRF, sú presné, úplné a overiteľné zo zdrojových dokumentov.

Zdrojové dokumenty (papierové alebo elektronické) sú také, do ktorých sa údaje o pacientovi zaznamenajú a zdokumentujú po prvý krát. Patria medzi ne najmä nemocničné záznamy, klinická

dokumentácia a dokumentácia vedená v ambulanciách, laboratórne správy, oznámenia, PRO, vyhodnocovacie kontrolné zoznamy, záznamy o výdaji z lekárni, zaznamenané údaje z automatizovaných nástrojov, kópie prepisov overené po kontrole ich presnosti a kompletnosti, mikrofiše, fotografické negatívy, mikrofilmy na magnetických médiách, záznamy z RTG, zdravotné karty pacientov a záznamy uchovávané v lekárňach, laboratóriách a na medicínsko-technických oddeleniach, zapojených do klinickej štúdie.

Pred začiatkom štúdie sa v Pláne monitorovania štúdie jasne definujú zdrojové dokumenty, ktoré obsahujú informácie dôležité pre štúdiu. Plán monitorovania štúdie definuje, ktoré druhy zdrojových údajov - ak sú dostupné z bežnej klinickej praxe - sa môžu použiť na zdokumentovanie do eCRF. Nie je povolená tvorba žiadnych ďalších zdrojových údajov nad rámec tých, ktoré vznikajú v bežnej praxi.

Zdrojové dokumenty, potrebné na overenie platnosti a kompletnosti údajov zadaných do eCRF, sa nesmú preškrtnávať, premazávať ani likvidovať a musia sa uchovávať podľa zásad uchovávanía záznamov uvedených v článku 6.9.4.

Aby sa vykonávanie SDV uľahčilo, musia lekári a zdravotnícke zariadenia poskytnúť pre MAH priamy prístup k príslušným zdrojovým dokumentom a správam na účely monitorovania štúdie, vykonávania auditov MAH a na posúdenie pre etické komisie. Zúčastnené pracoviská štúdie musia tiež povoliť vykonanie inšpekcií príslušnými zdravotníckymi úradmi.

6.8 ŠTATISTICKÉ ASPEKTY

Analýza tejto štúdie bude prieskumná a bude vychádzať z celkového analyzovaného súboru (FAS), ktorý zahŕňa všetkých zaradených pacientov. Bezpečnostná populácia bude zahŕňať všetkých zaradených pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku alebo časť dávky okrelizumabu. Na ďalších špecifických podskupinách pacientov sa môžu vykonať podporné analýzy vybraných premenných. Ďalšie podrobnosti o štatistických otázkach a plánovaných analýzach, vrátane postupov na výpočtové dopĺňanie chýbajúcich údajov (žiadne výpočtové dopĺňanie sa pre hlavné analýzy neplánuje), budú uvedené v samostatnom pláne štatistickej analýzy (SAP), ktorý sa dokončí pred uzamknutím databázy štúdie.

6.8.1 Súhrny demografických údajov a charakteristík v začiatočnom stave

Sumarizovať sa budú demografické údaje pacientov (vek, pohlavie a rasa hlásená samotným pacientom), osobná anamnéza a výsledky neurologického vyšetrenia. Bude sa sumarizovať aj anamnéza SM, zahŕňajúca najmä trvanie ochorenia od prvých príznakov SM, trvanie ochorenia od diagnózy, doteraz užívané DTM a stav ochorenia na začiatku štúdie.

6.8.2 Analýzy účinnosti

Analýzy účinnosti budú primárne využívať deskriptívne štatistické metódy. Na ďalšie charakterizovanie vybraných aspektov údajov sa použijú inferenčné štatistické metódy. Pokiaľ nebude uvedené inak, budú štatistické testy dvojstranné a hladina štatistickej významnosti bude 5 %, bez úprav na zohľadnenie viacnásobných porovnaní. Vo vhodných prípadoch sa uvedú zodpovedajúce 95 % intervaly spoľahlivosti.

6.8.3 Analýzy nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Analýza parametrov/premenných súvisiacich s nežiaducimi udalosťami je založená na výskyte a intenzite všetkých nežiaducich udalostí (AE) a závažných nežiaducich udalostí (SAE), podľa kritérií NCI CTCAE verzie {5.0}.

Incidenca AE a SAE sa bude sumarizovať podľa tried orgánových systémov (SOC) a v rámci každého SOC podľa preferovaného pojmu uvedeného v medicínskom slovníku pre kontrolné činnosti (MedDRA). Čas do nástupu prvej epizódy určitých AE sa bude sumarizovať s použitím Kaplanovej - Meierovej metódy a bude sa prezentovať graficky.

Stanovia sa frekvencie výskytu na 100 pacientov ročne (za 1 rok vystavenia liečbe) a zodpovedajúce 95 % intervaly spoľahlivosti (CI).

6.8.4 Ďalšie analýzy

Ďalšie prieskumné analýzy, medzi ktoré bude patriť analýza podskupín podľa typov SM, geografickej oblasti (napr. určitej krajiny alebo skupiny krajín), iných demografických charakteristík alebo charakteristík ochorenia, sa budú sumarizovať deskriptívnym spôsobom. Podrobnosti o vyvodzovaní záverov a analýzach prieskumných parametrov budú uvedené v pláne štatistickej analýzy (SAP).

6.8.5 Predbežná a záverečná analýza a termíny analýz

Predbežné prieskumné analýzy sa budú vykonávať od začiatku štúdie s predpokladanou frekvenciou raz ročne.

Záverečná analýza sa vykoná na konci štúdie, potom, čo posledný subjekt v štúdiu podstúpi návštevu po ukončení štúdie.

6.8.6 Zdôvodnenie veľkosti vzorky

Navrhovaná veľkosť vzorky je založená najmä na odhadoch realizovateľnosti v rámci zúčastnených krajín, pre ciele štúdie sa však považuje za dostatočnú.

Cieľom je zaradiť do štúdie približne 1 250 pacientov, keďže pri predpokladanom že 20 % podiele pacientov, ktorí nebudú mať hodnotiteľné údaje pre hlavné analýzy PRO (napr. z dôvodu vystúpenia, nemožnosti ďalšieho sledovania, chýbajúcich alebo nekompletných údajov) očakávame, že do hlavnej analýzy účinnosti sa zahrnie približne 1000 pacientov. Predpokladá sa, že najmenej 10 % z týchto pacientov bude mať diagnostikovanú PPSM. Očakáva sa, že táto veľkosť vzorky poskytne vysokú a klinicky významnú spoľahlivosť na odhadnutie hlavných premenných účinnosti, vrátane priemernej zmeny celkového skóre škály SymptoMScreen od začiatočného stavu do 4. roka. Pri očakávanom normálnom rozdelení sa očakávaná presnosť (polovica šírky 95 % intervalu spoľahlivosti [CI] okolo priemeru) môže vypočítať na základe predpokladanej štandardnej odchýlky (SD) 0,64 pre pacientov s RSM a 0,76 pre pacientov s PPSM, pričom tieto predpoklady vychádzajú z výsledkov nedávnej analýzy údajov zo škály SymptoMScreen (Kister, Bacon, & Cutter, 2018).

- 900 hodnotiteľných pacientov s RSM poskytne presnosť 0,042 bodu a
- 100 pacientov spĺňajúcich podmienky s PPSM poskytne presnosť 0,149 bodu.

Ďalším významným parametrom bude priemerná zmena v EDSS po 4 rokoch. Pre neintervenčný charakter štúdie predpokladáme, že hodnotiteľných bude približne 50 % pacientov. V spojenej analýze skúšania skupiny OPERA sa priemerné skóre EDSS po 2 rokoch v skupine s okrelizumabom zlepšilo so štandardnou odchýlkou ~ 1 stupeň EDSS, ktorá bola v priebehu času pomerne stabilná. Pre tento parameter teda môžeme očakávať presnosť približne 0,09 stupňa EDSS pre pacientov s RSM a 0,28 stupňa EDSS pre pacientov s PPSM.

6.9 DOKUMENTOVANIE, MONITOROVANIE A ADMINISTRATÍVA ŠTÚDIE

6.9.1 Dokumentácia štúdie

Kvalifikovaný ZP musí viesť a uchovávať dostatočné a presné záznamy, aby umožnil plne zdokumentovať vykonanie štúdie a tieto záznamy majú zahŕňať najmä protokol, dodatky protokolu, informované súhlasy a dokumentáciu schválení od IRB/EK a štátnych úradov. Okrem toho dostane lekár na konci štúdie údaje pacientov so sledovaním zmien na kontrolné účely a kompletné záznamy o všetkých zmenách v údajoch.

MAH zabezpečí, aby sa dátové súbory a štatistické programy použité na vygenerovanie údajov zahrnutých do záverečnej správy štúdie uchovávali v elektronickom formáte a boli prístupné na auditovanie a inšpekciu.

6.9.2 Audity a inšpekcie pracovísk štúdie

Lekár umožní MAH vykonávať audity priestorov a záznamov súvisiacich s touto štúdiou.

Lekár tiež umožní štátnym a miestnym zdravotníckym úradom vykonať inšpekciu priestorov a záznamov súvisiacich s touto štúdiou.

6.9.3 Použitie počítačových systémov pracoviska štúdie

Ak sa klinické pozorovania budú zadávať priamo do počítačového systému vedenia zdravotnej dokumentácie na pracovisku štúdie (t. j. namiesto vytvárania originálnych papierových záznamov), môže tento elektronický záznam slúžiť ako zdrojový dokument, ak sa overil súlad systému s požiadavkami zdravotníckych úradov na počítačové systémy používané v klinickom výskume. Akceptovateľný počítačový systém zberu údajov umožňuje uchovať pôvodný zápis údajov. Ak sa pôvodné údaje zmenili, má systém uchovávať a umožniť prehliadať sledovanie zmien, kde sa zobrazujú pôvodné údaje spolu s dôvodom zmeny, menom osoby, ktorá zmenu vykonala a dátumom vykonania zmeny.

6.9.4 Uchovávanie záznamov

Záznamy a dokumenty súvisiace s vykonávaním tejto štúdie, vrátane informovaných súhlasov, musí lekár uchovávať najmenej 15 rokov od dokončenia alebo predčasného ukončenia štúdie, alebo taký dlhý čas, aký požadujú príslušné štátne alebo miestne zdravotnícke úrady, podľa toho, ktoré z týchto období je dlhšie. Po uplynutí tohto obdobia sa dokumenty môžu zlikvidovať, ak to miestne predpisy povolujú.

Žiadne záznamy sa nesmú zlikvidovať bez písomného povolenia od MAH. Pred presunom akýchkoľvek záznamov do inej organizácie alebo ich presťahovaním na iné miesto je potrebné poskytnúť o tom MAH písomné oznámenie.

Všetky organizácie poskytujúce podporné služby počas štúdie budú dodržiavať postupy MAH týkajúce sa archivovania a správy záznamov.

6.9.5 Administratívna štruktúra

Iniciátorom tejto štúdie je spoločnosť Roche, a priebeh štúdie bude riadiť spoločnosť Roche a jednotlivé CRO. CRO budú poskytovať služby riadenia klinických prevádzkových činností, správy údajov a bioštatistiky. Údaje pacientov sa budú zaznamenávať do systému EDC s použitím eCRF.

6.10 OBMEDZENIA VÝSKUMNEJ METÓDY

Cieľová populácia (celkový súbor jednotlivcov, na ktorý sa budú extrapolovať zistenia štúdie) tejto štúdie je populácia pacientov s RSM a PPSM liečených okrelizumabom v reálnych podmienkach.

Vytvorí sa reprezentatívna vzorka cieľovej populácie, do ktorej budú lekári z vhodných pracovísk štúdie vyhľadávať a zaraďovať pacientov. Reprezentatívnosť vzorky môže ohroziť skreslenie spôsobené výberom:

- 1) Vybrané pracoviská štúdie nemusia dostatočne reprezentovať podmienky reálnej praxe, v zmysle ich geografického rozdelenia a druhu ich podmienok. Tento vplyv sa minimalizuje zaraďovaním pacientov na viac než 150 pracoviskách z približne 20 krajín, pričom sa dodrží vhodný pomer univerzitných (fakultných) a iných nemocníc.
- 2) Niektorí lekári tiež môžu odmietnuť sa zúčastniť a tí, ktorí sa zúčastnia, nemusia byť úspešní v zaraďovaní pacientov spĺňajúcich podmienky, čiastočne pre skreslenie spôsobené samotnou indikáciou. Toto skreslenie môže byť dôsledkom svojvoľného klinického rozhodnutia (napr. niektorí lekári sa môžu domnievať, že okrelizumab sa má predpisovať určitým pacientom) alebo podmienok uhrádzania liečby v jednotlivých krajinách. Tento vplyv sa bude skúmať porovnávaním typu pacientov s národnými usmerneniami pre predpisovanie a porovnávaním rôznych pracovísk v rámci tej istej krajiny.
- 3) V tejto štúdii sa môže pozorovať aj skreslenie spôsobené nekooperatívnym správaním, ak sa niektorí pacienti odmietnu zúčastniť na niektorých súčastiach štúdie (napr. na vyplňaní dotazníkov PRO v rámci klinickej praxe) alebo na celej štúdii. Použitím metódy BYOD sa môže dosiahnuť významná flexibilita v možnostiach vyplňania dotazníkov a zasielania pripomienok, čo môže zlepšiť dodržiavanie podmienok účasti pacientmi. Lekári tiež môžu apelovať na altruizmus pacienta (snahu pomôcť iným pacientom), ktorý sa ukázal byť jedným z hlavných dôvodov, prečo pacienti prijímú pozvanie zúčastniť sa na klinickom výskume.

V tejto štúdii je aj možnosť vzniku skreslenia spôsobeného pamäťou, keďže informácie týkajúce sa príznakov SM, kvality života a zamestnanosti hlásia sami pacienti. Neočakáva sa, že by hodnotenie výsledkov mohla významne ovplyvniť chyba v meraní alebo nesprávna klasifikácia, keďže sa použijú dostatočne overené a spoľahlivé nástroje, akým je napríklad škála EDSS. V prípade PRO sa použijú krátke obdobia, počas ktorých si pacienti musia tieto údaje pamätať, čím sa znížia chyby spôsobené meraním.

Hlavným zdrojom systémovej chyby spôsobenej ubúdaním pacientov zo štúdie sú pacienti bez možnosti ďalšieho sledovania, ktorí môžu ohroziť reprezentatívnosť vzorky v prípade, že sa takíto pacienti budú líšiť od ostatných pacientov v charakteristikách v začiatočnom stave alebo vo výsledkoch liečby. Aby sa minimalizovalo toto riziko a jeho potenciálny dosah, ak pacienta nebude možné ďalej sledovať, vynaloží sa snaha na získanie údajov z predchádzajúcej návštevy a kvalifikovaných ZP budeme nabádať, aby sa snažili znovu nadviazať s pacientom kontakt a získali informácie o jeho klinickom stave a možných nežiaducich udalostiach.

V tejto štúdii sa môžu vyskytnúť aj chýbajúce alebo neúplné údaje, neočakáva sa však, že by pre hlavné PRO mali byť významné. Očakáva sa, že pacientov budú ich lekári pozorne sledovať a že premenné zbierané do eCRF sú údaje, ktoré sa pre túto populáciu zaznamenávajú v rámci štandardnej zdravotnej starostlivosti.

7. ETICKÉ ASPEKTY

7.2 SÚLAD S PRÁVNymi PREDPISMI A NARIADENIAMi

Táto štúdia sa bude vykonávať plne v súlade s usmerneniami pre správnu farmakoepidemiologickú prax (GPP), publikovanými Medzinárodnou spoločnosťou pre farmakoepidemiológiu (ISPE) a právnymi predpismi a nariadeniami platnými v krajine, v ktorej sa výskum bude vykonávať.

7.3 INFORMOVANÝ SÚHLAS

Každé pracovisko štúdie dostane od MAH k dispozícii vzor dokumentu informovaného súhlasu (a v relevantných prípadoch aj vzory doplnkových informovaných súhlasov, ako je napríklad súhlas neploletého pacienta alebo súhlas opatrovateľa). V prípade potreby sa poskytne v overenom preklade do miestneho jazyka. Všetky navrhované odchýlky od vzoru dokumentu informovaného súhlasu, poskytnutého MAH, a všetky prípadné alternatívne informované súhlasy, navrhnuté pracoviskom štúdie (ďalej „informované súhlasy“), musí pred ich podaním na IRB/EK skontrolovať a schváliť MAH. Konečné verzie informovaných súhlasov schválené IRB/EK sa musia poskytnúť MAH na účely archivácie a podania na zdravotnícke úrady v súlade s miestnymi požiadavkami.

Skôr, než sa údaje pacienta začnú dokumentovať do eCRF, musí pacient alebo jeho zákonný zástupca podpísať a datovať informovaný súhlas. V epikríze alebo klinických záznamoch každého pacienta sa má zdokumentovať postup poskytnutia informovaného súhlasu a skutočnosť, že písomný informovaný súhlas sa získal skôr, než sa vykonalo prvé zdokumentovanie pacientových údajov do eCRF.

Podpísaním dokumentu súhlasu pacient potvrdzuje, že ho o štúdiu informovali a súhlasí so zberom pseudonymizovaných údajov, zoskupovaním údajov s podobnými vedeckými údajmi (ak to bude potrebné) a s možným vykonávaním činností zameraných na sledovanie. Lekár zodpovedá za to, aby sa od každého pacienta zúčastňujúceho sa na štúdiu získal písomný informovaný súhlas, po primeranom vysvetlení cieľov, metód, očakávaných prínosov a možných rizík štúdie. Lekár tiež musí pacientovi vysvetliť, že pacient môže úplne slobodne odmietnuť vstúpiť do štúdie alebo z nej kedykoľvek vystúpiť, bez uvedenia dôvodu a bez straty výhod v zdravotnej starostlivosti, na ktorú má nárok alebo ktorú v súčasnosti dostáva.

Pacient alebo pacientov zákonný zástupca musí dostať kópiu každého podpísaného informovaného súhlasu. Všetky podpísané a datované informované súhlasy musia zostať založené v pacientovej zložke dokumentov štúdie alebo v zložke dokumentov pracoviska štúdie a musia byť kedykoľvek prístupné na kontrolu a overenie zástupcovi pre riadenie prevádzkových postupov na pracovisku štúdie.

7.3 POSUDZOVACIA KOMISIA ZDRAVOTNÍCKEHO ZARIADENIA ALEBO ETICKÁ KOMISIA

Tento protokol, informované súhlasy, všetky informácie, ktoré sa majú odovzdať pacientom a príslušné sprievodné informácie musí zástupca pre riadenie prevádzkových postupov na pracovisku štúdie, po konzultácii s odborným zodpovedným zástupcom, podať na IRB/EK, a IRB/EK ich musí posúdiť a schváliť pred začiatkom štúdie. IRB/EK musí schváliť aj všetky náborové materiály pre pacientov.

Okrem požiadaviek na zber a nahlasovanie všetkých AE, nežiaducich udalostí zvláštneho významu (AESI) a SAE pre MAH, musia ZP dodržiavať požiadavky na hlásenie AE miestnym zdravotníckym úradom a IRB/EK.

7.4 DÔVERNOSŤ

MAH dodržiava normy zachovávaní dôvernosti zakódovaním údajov každého pacienta zaradeného do štúdie prostredníctvom pridelenia osobného identifikačného čísla pacienta. To znamená, že v dátových súboroch, ktoré sa prenášajú do ktoréhokoľvek sídla MAH, nie sú obsiahnuté mená pacientov.

Zdravotné údaje pacientov získané v tejto štúdii sú dôverné a tretím osobám sa môžu odovzdávať len spôsobom, povoleným v informovanom súhlase (alebo v samostatnom povolení na používanie a odovzdávanie osobných zdravotných údajov) podpísanom pacientom, s výnimkou prípadov povolených alebo požadovaných právnymi predpismi.

Zdravotné údaje sa môžu odovzdávať na liečebné účely pacientovmu obvodnému (alebo inému primárnemu) lekárovi alebo iným príslušným zdravotníckym pracovníkom, zodpovedným za zdravotnú starostlivosť pacienta.

Údaje vytvorené v tejto štúdii musia byť na vyžiadanie k dispozícii na inšpekciu pre zástupcov štátnych a miestnych zdravotníckych úradov, monitorov, zástupcov a spolupracovníkov MAH a pre IRB/EK každého pracoviska štúdie.

8. RIEŠENIE A HLÁSENIE NEŽIADUCICH UDALOSTÍ/REAKCIÍ

8.1 POŽIADAVKY NA HLÁSENIA NEŽIADUCICH UDALOSTÍ/REAKCIÍ O SKÚMANOM LIEKU

8.1.1 Parametre a definície nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií

Požiadavky na nahlasovanie uvedené v tomto článku sa vzťahujú na okrelizumab a všetky ďalšie druhy liečby, ktoré sa podávajú súbežne s ním (napr. premedikácia), v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa. Zoznam liekov je uvedený v článku 6.3.2.

Lieky sa prestávajú považovať za „skúmané“ (hodnotené) od uplynutia vyplavovacieho obdobia po ich vysadení. Požiadavky na bezpečnostné hlásenia o nehodnotených liekoch sú uvedené v článku 8.2.

Hodnotenia nežiaducich udalostí/nežiaducich reakcií budú pozostávať zo sledovania a zaznamenávania závažných nežiaducich udalostí a nezávažných nežiaducich udalostí (vrátane nežiaducich udalostí zvláštneho významu), vykonávania bezpečnostných laboratórnych vyšetrení, merania životných funkcií a vykonávania ďalších vyšetrení, ktoré sa podľa štandardnej klinickej praxe považujú za rozhodujúce pri hodnotení bezpečnosti štúdie.

8.1.1.1 Nežiaduce udalosti

Podľa Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (ICH), je nežiaducou udalosťou akýkoľvek nepriaznivý zdravotný jav vyskytujúci sa u pacienta alebo u pacienta v klinickej štúdii, ktorému sa podal nejaký farmaceutický produkt, bez ohľadu na to, či k nemu tento produkt kauzálny prispel. Nežiaducou udalosťou preto môže byť ktorákoľvek z nasledujúcich:

- akýkoľvek nepriaznivý a nezamýšľaný prejav (vrátane abnormálneho laboratórneho nálezu), príznak alebo ochorenie s časovou súvislosťou s užívaním nejakého lieku, bez ohľadu na to, či sa považujú za súvisiace s týmto liekom,
- akékoľvek nové ochorenie alebo exacerbácia existujúceho ochorenia (zhoršenie povahy, frekvencie alebo intenzity známeho zdravotného problému), s výnimkou prípadov uvedených v [Prílohe č. 3](#),
- opakovaný výskyt alebo návrat prechodného zdravotného problému (napr. bolesti hlavy) neprítomného v začiatočnom stave,
- akékoľvek zhoršenie niektorej laboratórnej hodnoty alebo výsledku iného klinického vyšetrenia (napr. elektrokardiogramu [EKG], röntgenového vyšetrenia [RTG]), ktoré je spojené s príznakmi alebo vedie k zmene skúmanej liečby, zmene súbežnej liečby alebo k ukončeniu liečby skúmaným liekom.

8.1.1.2 Hodnotenie závažných nežiaducich udalostí (ktoré sa majú bezodkladne hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii), nezávažných nežiaducich udalostí zvláštneho významu (AESI) a ďalších nezávažných nežiaducich udalostí

Závažné nežiaduce udalosti

Závažnou nežiaducou udalosťou je akákoľvek nežiaduca udalosť spĺňajúca ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií:

- je smrteľná (t. j. táto nežiaduca udalosť smrť skutočne spôsobila alebo k nej viedla);

- je život ohrozujúca (UPOZORNENIE: pojem „život ohrozujúci“ sa vzťahuje na udalosť, pri ktorej pacientovi bezprostredne hrozilo riziko smrti v čase, kedy udalosť prebiehala; nevzťahuje sa na udalosť, ktorá by teoreticky mohla spôsobiť smrť, ak by mala väčšiu intenzitu);
- vyžaduje hospitalizáciu alebo jej predĺženie;
- jej dôsledkom je trvalé alebo významné telesné postihnutie/nespôsobilosť (t. j. dôsledkom tejto nežiaducej udalosti je podstatné narušenie schopnosti pacienta viesť normálny každodenný život),
- ide o vrodenú anomáliu/vrodenú chybu u novorodenca/dojčťa narodeného matke vystavenej pôsobeniu skúmaného lieku,
- podľa úsudku lekára ide o významnú zdravotnú udalosť (napr. môže pacienta ohroziť alebo môže vyžadovať lekársky/chirurgický zákrok, ktorý má zabrániť niektorému z dôsledkov uvedených vyššie).

Pojmy „intenzívny“ (silný, ťažký) a „závažný“ nie sú zameniteľné synonymá. Pod intenzitou sa rozumie sila alebo ťažkosť nežiaducej udalosti (napr. sa môže hodnotiť ako mierna, stredne silná/stredne ťažká alebo silná/ťažká, alebo podľa kritérií NCI CTCAE; podrobnejšie v Prílohe č. 3); pričom udalosť samotná môže mať relatívne malý klinický význam (napríklad silná bolesť hlavy bez ďalších nálezov).

Intenzita a závažnosť sa musia pre každú nežiaducu udalosť zaznamenanú do eCRF hodnotiť osobitne (podrobné pokyny sú uvedené v [Prílohe č. 3](#)).

Nezávažné nežiaduce udalosti zvláštneho významu

V prípade tejto štúdie patria medzi AESI tieto udalosti:

- Prípady potenciálneho poliekového poškodenia pečene, ktoré zahŕňajú zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) v kombinácii buď so zvýšeným bilirubínom alebo klinickou žltáčkou, ako definuje tzv. Hyovo pravidlo (podrobnejšie v Prílohe č. 3).
- Podozrenia na prenos infekčných agens (pôvodcov infekcií) prostredníctvom skúmaného lieku, kde infekčný agens je definovaný takto: akýkoľvek organizmus, vírus alebo infekčná častica (napr. priónový proteín prenášajúci prenosnú spongiformnú encefalopatiu), či už patogénny alebo nepatogénny, sa považuje za infekčný agens. Podozrenie na prenos infekčného agens môže vzniknúť na základe klinických príznakov alebo laboratórnych nálezov, ktoré naznačujú na infekciu u pacienta vystaveného pôsobeniu lieku. Tento pojem sa vzťahuje len na prípady, pri ktorých je podozrenie na kontamináciu skúmaného lieku.

Iné nezávažné nežiaduce udalosti, než nežiaduce udalosti zvláštneho významu

Na účely tejto štúdie sa musia zbierať všetky nezávažné nežiaduce udalosti (navyše k nežiaducim udalostiam zvláštneho významu) na vhodnej úrovni klasifikácie podľa MedDRA .

Osobitné nežiaduce udalosti, na ktoré sa povinnosť zberu nevzťahuje

Nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti, ktoré súvisia so sklerózou multiplex sa nepovažujú za udalosti, ktoré sa majú zaznamenávať do eCRF.

Zdravotné javy alebo príznaky zhoršenia, ktoré je v rámci SM možné predpokladať, alebo ktoré sa v danej populácii pacientov očakávajú, sa majú ako nežiaduce udalosti zaznamenať len vtedy, keď sa podľa úsudku lekára kedykoľvek v priebehu štúdie neočakávane zhoršila ich intenzita alebo frekvencia, alebo zmenila ich povaha. Podľa vyššie uvedeného princípu sa na účely tejto štúdie nasledujúce udalosti nebudú považovať za nežiaduce udalosti:

1. Relapsy SM.
2. Potvrdená progresia zneschopenia (zvýšenie skóre EDSS alebo iných škál používaných lekármi).
3. Aktivita na MR (nové/zväčšené T2 alebo T1 gadolínium zvýraznené lézie na MR mozgu alebo miechy), pokiaľ takáto aktivita nenaznačuje na nejakú závažnú nežiaducu udalosť, ako je napríklad progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). V takom prípade sa tieto informácie majú zaznamenať do eCRF v časti vyhradenej pre PML.
4. Prejavy a príznaky SM.
5. Udalosti pochádzajúce z dotazníkov vyplňaných pacientmi:
 - Očakáva sa, že väčšina pacientov bude dotazníky PRO vyplňať na elektronických zariadeniach, sú však k dispozícii aj papierové dokumenty pre prípad, že elektronické zariadenie nebude fungovať. Ak sa použijú papierové dokumenty, pacient v nich môže hlásiť nežiaduce udalosti. Hoci sa od pracovísk štúdie neočakáva, že budú hodnotiť údaje získané z PRO, ak si niektorý ZP alebo člen personálu pracoviska štúdie v priebehu kontroly údajov z dotazníka PRO na pracovisku štúdie všimne nejakú potenciálnu nežiaducu udalosť, má zistiť, či táto udalosť spĺňa kritériá nežiaducej udalosti, a ak áno, musí sa hlásiť zaznamenaním do časti eCRF pre nežiaduce udalosti. Okrem toho budú monitori klinickej štúdie kontrolovať, či sa v poskytnutých papierových dotazníkoch nevyskytujú ďalšie prípadné bezpečnostné informácie, vymykajúce sa z rámca daného dotazníka a budú ošetrojúceho lekára pracoviska štúdie informovať, ak bude potrebné ich urýchlene a vhodným spôsobom zdokumentovať do eCRF.

Hoci sa tieto nežiaduce udalosti aktívne nevyhľadávajú, ZP aj pacientov budeme upozorňovať na možnosť hlásiť všetky nežiaduce reakcie (pri ktorých budú mať podozrenie na príčinnú súvislosť s liekom), ktoré spozorujú, držiteľovi rozhodnutia o registrácii (MAH) toho lieku, pri ktorom budú mať takéto podozrenie, alebo príslušným kompetentným úradom prostredníctvom národného systému spontánneho nahlásovania.

8.1.2 Metódy a termíny zachytávania a hodnotenia bezpečnostných parametrov

Lekár je povinný zabezpečiť, aby sa všetky nežiaduce udalosti zbierané podľa protokolu (s definíciou uvedenou v článku 8.1.1.1) zaznamenali do časti eCRF pre nežiaduce udalosti a nahlásili MAH v súlade s pokynmi uvedenými v tomto článku a v článku 8.1.3.

Pre každú nežiaducu udalosť, zaznamenanú do časti eCRF pre nežiaduce udalosti, vykoná ZP hodnotenie závažnosti (podrobnejšie v článku 8.1.1.2), intenzity (podrobnejšie v [Prílohe č. 3](#)) a kauzality (podrobnejšie v [Prílohe č. 3](#)).

8.1.2.1 Obdobie nahlásovania nežiaducich udalostí

Kvalifikovaní ZP sa budú snažiť získať informácie o nežiaducich udalostiach pri každom kontakte s pacientom. Všetky nežiaduce udalosti podliehajúce požiadavkám na zber a nahlásovanie uvedeným v tomto protokole, či už nahlásené pacientom alebo spozorované personálom štúdie, sa zaznamenajú do zdravotnej dokumentácie pacienta a do časti eCRF pre nežiaduce udalosti .

Akonáhle sa pacient zaradiť do štúdie, budú sa nežiaduce udalosti zbierať až do konca jeho obdobia pozorovania. Po uplynutí tohto obdobia sa od kvalifikovaného ZP už nepožaduje, aby u pacienta aktívne sledoval výskyt nežiaducich udalostí, ak sa však kvalifikovaný ZP dozvie o akýchkoľvek nežiaducich

udalostiach súvisiacich s niektorým liekom, má o tom informovať kompetentný úrad členského štátu, kde sa tieto reakcie vyskytli alebo držiteľa rozhodnutia o registrácii (MAH) lieku, u ktorého je takéto podozrenie, nie však obe tieto strany (aby sa predišlo duplicitnému nahlasovaniu).

8.1.2.2 Postupy zaznamenávania nežiaducich udalostí

Pri zaznamenávaní nežiaducich udalostí do časti eCRF pre nežiaduce udalosti majú kvalifikovaní ZP používať správnu medicínsku terminológiu a pojmy. Je potrebné sa vyhnúť hovorovým názvom a skratkám.

Do políčka pre udalosť v eCRF sa má zaznamenať len jeden pojem označujúci nežiaducu udalosť.

V [Prílohe č. 3](#) sú uvedené ďalšie osobitné pokyny týkajúce sa nasledujúcich oblastí:

- Reakcie súvisiace s infúziou (IRR)
- Diagnóza na rozdiel od prejavov a príznakov
- Nežiaduca udalosť vyskytujúca sa sekundárne v dôsledku inej nežiaducej udalosti
- Pretrvávajúce alebo opakujúce sa nežiaduce udalosti
- Abnormálne laboratórne hodnoty
- Abnormálne hodnoty životných funkcií
- Abnormálne hodnoty pečeňových testov
- Úmrtia
 - Všetky udalosti, ktorých výsledkom alebo dôsledkom je smrť, sa majú klasifikovať ako závažné nežiaduce udalosti a bezodkladne nahlásiť MAH. Za určitých okolností však podozrenia na nežiaduce reakcie so smrteľnými následkami nemusia podliehať povinnosti urýchleného nahlasovania (podrobnejšie v článku 8.3). Všetky úmrtia, ktoré sa vyskytnú počas protokolom definovaného obdobia nahlasovania nežiaducich udalostí, bez ohľadu na ich súvislosť so skúmaným liekom, sa musia zaznamenať do časti pre nežiaduce udalosti v eCRF a bezodkladne nahlásiť MAH.
- Existujúce zdravotné problémy
- Nedostatočná terapeutická účinnosť
- Hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie
- Predávkovanie, chybné použitie, nadužívanie, použitie v rozpore so schválenou registráciou, pracovná expozícia a liekové pochybenie (medikačná chyba)
- Kvalitatívne nedostatky a falšované lieky
- Liekové interakcie

8.1.3 Požiadavky na nahlasovanie MAH kvalifikovaným ZP

8.1.3.1 Požiadavky na bezodkladné nahlasovanie MAH kvalifikovaným ZP

Určité udalosti vyžadujú bezodkladné nahlásenie, aby mohli MAH a príslušné kontrolné úrady podniknúť primerané opatrenia na riešenie prípadných nových rizík, spojených s užívaním daného lieku. Takéto udalosti musí kvalifikovaný ZP nahlásiť MAH okamžite; za žiadnych okolností sa takéto hlásenie nemá uskutočniť neskôr, než do 24 hodín od zistenia danej udalosti kvalifikovaným ZP. Nasleduje

zoznam udalostí, ktoré kvalifikovaný ZP musí nahlásiť MAH do 24 hodín od zistenia danej udalosti, bez ohľadu na súvislosť so skúmaným liekom:

- Závažné nežiaduce udalosti
- Nezávažné nežiaduce udalosti zvláštneho významu
- Tehotenstvá

Významné nové informácie z ďalšieho sledovania týchto udalostí musí kvalifikovaný ZP bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia takejto informácie) nahlásiť MAH. Medzi významné nové informácie patria nasledujúce:

- Nové prejavy alebo príznaky alebo zmena diagnózy
- Významné nové výsledky diagnostických vyšetrení
- Zmena kauzality na základe nových informácií
- Zmena výsledku udalosti, vrátane zotavenia sa z nej
- Ďalšie opisné informácie o klinickom priebehu udalosti.

Pri hlásení závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí zvláštneho významu, vrátane informácií z ich ďalšieho sledovania, majú kvalifikovaní ZP zaznamenať všetky podrobnosti o prípade, ktoré je možné urýchlene získať (t. j. do 24 hodín), na stránku eCRF pre nežiaduce udalosti a odoslať hlásenie cez systém elektronického zachytávania údajov (EDC). Systém EDC vytvorí správu, ktorú odošle na oddelenie liekovej bezpečnosti spoločnosti Roche.

V prípade dočasnej nedostupnosti systému EDC použite postup uvedený v článku [8.1.3.3](#).

Kvalifikovaní ZP musia dodržiavať aj miestne požiadavky na nahlasovanie závažných nežiaducich udalostí miestnym zdravotníckym úradom a IRB/EK.

8.1.3.2 Požiadavky na nahlasovanie nezávažných nežiaducich udalostí

Pri hlásení všetkých nezávažných nežiaducich udalostí, vrátane hlásení z ich ďalšieho sledovania, musia kvalifikovaní ZP zaznamenať všetky podrobnosti o prípade, ktoré je možné získať do 30 dní od zistenia danej udalosti, do časti eCRF pre nežiaduce udalosti a odoslať hlásenie cez systém EDC. Vytvorí sa správa, ktorá sa odošle na oddelenie liekovej bezpečnosti spoločnosti Roche a umožní tak nahlásiť udalosť príslušným kompetentným úradom v súlade s požiadavkami. V prípade dočasnej nedostupnosti systému EDC použite postup uvedený v článku [8.1.1.3](#).

8.1.3.3 Postup v prípade dočasnej nedostupnosti systému EDC

V prípade dočasnej nedostupnosti systému EDC sa má vyplniť papierový formulár hlásenia a faxový sprievodný list a tieto sa majú ihneď (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia udalosti) alebo v prípade nezávažných nežiaducich udalostí (ak nie sú nežiaducimi udalosťami zvláštneho významu) do 30 dní odfaxovať alebo odoslať ako skenovaná kópia na oddelenie liekovej bezpečnosti spoločnosti Roche, na faxové číslo alebo e-mailovú adresu poskytnutú kvalifikovaným ZP na tieto účely.

Akonáhle bude systém znovu dostupný, majú sa všetky informácie zadať aj do systému EDC a odoslať aj prostredníctvom neho.

8.1.3.4 Požiadavky na nahlasovanie tehotenstva a dojčenia

Tehotenstvo a dojčenie u pacientok

Pacientky, ktoré môžu otehotnieť, dostanú pokyny, aby ihneď informovali kvalifikovaného ZP, ak otehotnejú počas štúdie alebo do 12 mesiacov od poslednej dávky lieku. Užívaniu okrelizumabu počas tehotenstva je potrebné sa vyhnúť, s výnimkou prípadov, kedy možný prospech pre matku prevažuje možné riziko pre plod. Kvalifikovaný ZP má ihneď (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia tehotenstva) vyplniť hlásenie o tehotenstve a odoslať ho na oddelenie liekovej bezpečnosti spoločnosti Roche. Tehotenstvo sa nemá zaznamenávať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti. Sledovanie pacientky má pokračovať až do konca tehotenstva. Akékoľvek závažné nežiaduce udalosti spojené s tehotenstvom (napr. udalosť týkajúca sa plodu, udalosť týkajúca sa matky v priebehu tehotenstva alebo po ňom, alebo vrodená anomália/vrodená chyba u dieťaťa) sa má zaznamenať do časti CRF pre nežiaduce udalosti.

Podozrenia na nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytnú u dojčiat po vystavení lieku prostredníctvom materského mlieka, sa majú hlásiť na oddelenie liekovej bezpečnosti spoločnosti Roche.

Potraty

Akýkoľvek potrat sa má klasifikovať ako závažná nežiaduca udalosť (keďže MAH považuje potraty za klinicky významné udalosti), zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti a bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia udalosti) nahlásiť MAH (podrobnejšie v článku 8.1.3.1).

Vrodené anomálie a vrodené chyby

Akákoľvek vrodená anomália alebo vrodená chyba u dieťaťa narodeného pacientke, ktorá bola vystavená pôsobeniu lieku, sa má klasifikovať ako závažná nežiaduca udalosť, zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti a bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia takejto udalosti) nahlásiť MAH (podrobnejšie v článku 8.1.3.1).

8.1.3.5 Požiadavky na nahlasovanie nežiaducich udalostí pochádzajúcich z dotazníkov PRO

Od pracovísk štúdie sa neočakáva, že budú hodnotiť údaje získané prostredníctvom PRO, ak si však niektorý kvalifikovaný ZP alebo člen personálu pracoviska štúdie v priebehu kontroly údajov z dotazníka PRO na pracovisku štúdie všimne potenciálnu nežiaducu udalosť, zistí, či táto udalosť spĺňa kritériá nežiaducej udalosti, a ak áno, musí sa hlásiť zaznamenaním do časti eCRF pre nežiaduce udalosti.

8.1.4 Ďalšie sledovanie pacientov po nežiaducich udalostiach

8.1.4.1 Ďalšie sledovanie kvalifikovaným ZP

Kvalifikovaný ZP má každú nežiaducu udalosť ďalej sledovať dovtedy, kým daná udalosť neustúpi na úroveň v začiatočnom stave alebo lepšiu, kvalifikovaný ZP ju neposúdi ako stabilizovanú, pacienta nebude možné ďalej sledovať alebo kým pacient neodvolá súhlas. Je potrebné vynaložiť maximálnu snahu na to, aby sa všetky závažné nežiaduce udalosti považované za súvisiace so skúmaným liekom sledovali dovtedy, kým nebude možné nahlásiť ich konečný výsledok.

Počas obdobia štúdie sa má ústup nežiaducich udalostí (s uvedením dátumu) dokumentovať do časti CRF pre nežiaduce udalosti a do pacientovej zdravotnej dokumentácie, aby sa uľahčilo overovanie zdrojových údajov (SDV).

Všetky tehotenstvá hlásené počas štúdie sa majú ďalej sledovať až do výsledku tehotenstva.

8.1.4.2 Ďalšie sledovanie držiteľom rozhodnutia o registrácii

Všetky nežiaduce udalosti môže MAH alebo jeho zástupca ďalej sledovať telefonicky, faxom, elektronickou poštou alebo na monitorovacích návštevách, aby sa získali ďalšie podrobnosti o prípade a informácie o výsledku (napr. z prepúšťacích správ z nemocnice, správ z konziliárnych vyšetrení, pitevných správ) a mohlo sa vykonať nezávislé medicínske posúdenie hláseného prípadu. Ďalšie sledovanie nežiaducej udalosti sa má zdokumentovať do časti pre nežiaduce udalosti v eCRF.

8.2 POŽIADAVKY NA BEZPEČNOSTNÉ HLÁSENIA O NEHODNOTENÝCH LIEKCH

Hoci sa pre nehodnotené lieky nebudú aktívne zisťovať informácie o nežiaducich udalostiach, kvalifikovaných ZP aj spotrebiteľov budeme upozorňovať, že majú hlásiť všetky nežiaduce reakcie (pri ktorých budú mať podozrenie na príčinnú súvislosť s liekom), ktoré spozorujú, držiteľovi rozhodnutia o registrácii (MAH) lieku, pri ktorom budú mať takéto podozrenie, alebo príslušným kompetentným úradom prostredníctvom národného systému spontánneho nahlasovania.

Nahlasovať sa majú aj všetky nasledujúce udalosti, ak sa vyskytnú počas vystavenia pôsobeniu registrovaného lieku, a to aj v prípade, že k nežiaducej udalosti nedošlo:

- Tehotenstvo
- Dojčenie
- Abnormálne laboratórne nálezy
- Predávkovanie, nadužívanie, chybné použitie, použitie v rozpore so schválenou registráciou, liekové pochybenie (medikačná chyba) alebo pracovná expozícia
- Hlásenia o nedostatočnej účinnosti
- Kvalitatívne nedostatky lieku a falšované lieky
- Údaje súvisiace s podozrením na prenos infekčného agens prostredníctvom lieku
- Liekové interakcie (zahŕňajúce interakcie lieku s inými liekmi, lieku s potravinami, lieku so zdravotníckymi pomôckami a lieku s alkoholom).

Ak pacient nie je vystavený pôsobeniu registrovaného lieku, ale lekár alebo spotrebiteľ zistí potenciálne liekové pochybenie (*rozpoznanie okolností, ktoré mohli viesť k liekovému pochybeniu*), alebo odvrátené liekové pochybenie (*pri ktorom sa včasným zásahom zabránilo, aby sa pochybenie dostalo až k pacientovi a spôsobilo mu prípadnú ujmu*), je potrebné to tiež hlásiť.

8.3 URÝCHLENÉ NAHLASOVANIE ZDRAVOTNÍCKYM ÚRADOM, LEKÁROM, POSUDZOVACÍM KOMISIÁM ZDRAVOTNÍCKYCH ZARIADENÍ A ETICKÝM KOMISIÁM

MAH urýchlene vyhodnotí všetky závažné nežiaduce udalosti a nezávažné AESI porovnaním s kumulatívnymi skúsenosťami s používaním lieku, aby zistil, či ide o možné nové bezpečnostné zistenia a v súlade s platnou legislatívou o nich urýchlene informoval skúšajúcich, IRB/EK a príslušné zdravotnícke úrady.

Aby MAH stanovil, aké nahlasovacie požiadavky sa vzťahujú na ojedinelé prípady nežiaducich udalostí, vyhodnotí očakávanosť týchto udalostí podľa nasledujúceho referenčného dokumentu:

- Miestna preskripčná informácia (písomná informácia pre používateľa) okrelizumabu.

MAH porovná intenzitu každej udalosti a kumulatívnu frekvenciu udalosti hlásenú v štúdiu, s intenzitou a frekvenciou uvádzanou v príslušnom referenčnom dokumente.

Požiadavky na nahlasovanie budú vychádzať aj z lekárovho posúdenia kauzality a závažnosti, pričom MAH bude mať možnosť zaradiť túto udalosť podľa potreby do vyššej kategórie závažnosti.

9. PUBLIKOVANIE ÚDAJOV A OCHRANA OBCHODNÉHO TAJOMSTVA

Bez ohľadu na výsledok štúdie považuje MAH za svoje poslanie transparentne poskytovať informácie o štúdiu zdravotníckym pracovníkom a verejnosti, či už na vedeckých kongresoch alebo v časopisoch, v ktorých publikácie prechádzajú odbornou oponentúrou. MAH dodrží všetky požiadavky na publikovanie výsledkov štúdie.

Výsledky tejto štúdie sa môžu publikovať alebo prezentovať na vedeckých podujatiach. Ak sa takéto publikovanie alebo prezentovanie plánuje, musia kvalifikovaní ZP súhlasiť, že pred podaním publikácie do tlače alebo uskutočnením prezentácie predložia všetky rukopisy alebo abstrakty na posúdenie MAH. To umožní MAH chrániť si informácie podliehajúce vlastníckym právam a poskytnúť pripomienky na základe informácií z iných výskumov, ktoré pre lekára zatiaľ nemusia byť dostupné.

V súlade so štandardnou vydavateľskou a etickou praxou bude MAH vo všeobecnosti podporovať publikácie o multicentrických štúdiách len v ich ucelenej podobe, a nie ako údaje z jednotlivých pracovísk štúdie. V takomto prípade sa po vzájomnej dohode určí lekár, ktorý bude koordinátorom takejto publikácie.

Autorstvo sa určí po vzájomnej dohode a v súlade s požiadavkami na určovanie autorstva Medzinárodného výboru vydavateľov medicínskych časopisov. Každá oficiálna publikácia zo štúdie, ku ktorej personál MAH prispel väčším podielom, než údaje k konvenčného sledovania, sa budú považovať za spoločné publikácie lekára a príslušného personálu MAH.

Všetky vynálezy a z nich vyplývajúce patenty, zlepšenia alebo nové technologické postupy pochádzajúce z použitia údajov z tejto štúdie, sa stanú a zostanú výlučným a ničím nezaťaženým vlastníctvom MAH, pokiaľ sa nedohodne inak.

9. REFERENCIE

- Anderson, D. W., Ellenberg, J. H., Leventhal, C. M., Reingold, S. C., Rodriguez, M., & Silberberg, D. H. (1992). Revised Estimate of the Prevalence of Multiple Sclerosis in the United States, 333–336.
- Atkinson, M. J., Sinha, A., Hass, S. L., Colman, S. S., Kumar, R. N., Brod, M., & Rowland, C. R. (2004). Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 1–13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12>
- Aymerich, F. X., Auger, C., Alonso, J., Alberich, M., Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., ... Rovira, A. (2018). Cervical Cord Atrophy and Long-Term Disease Progression in Patients with Primary-Progressive Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 39(2), 399–404. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5495>
- Barrett, L. E., Cano, S. J., Zajicek, J. P., & Hobart, J. C. (2013). Can the ABILHAND handle manual ability in MS? *Multiple Sclerosis Journal*, 19(6), 806–815. <https://doi.org/10.1177/1352458512462919>
- Barro, C., Benkert, P., Disanto, G., Tsagkas, C., Amann, M., Naegelin, Y., ... Kuhle, J. (2018). Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 141(8), 2382–2391. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
- Byrom, B., Doll, H., Muehlhausen, W., Flood, E., Cassidy, C., McDowell, B., ... McCarthy, M. (2018). Measurement Equivalence of Patient-Reported Outcome Measure Response Scale Types Collected Using Bring Your Own Device Compared to Paper and a Provisioned Device: Results of a Randomized Equivalence Trial. *Value in Health*, 21(5), 581–589.
- Byrom, B., Gwaltney, C., Slagle, A., Gnanasakthy, A., & Muehlhausen, W. (2018). Measurement Equivalence of Patient-Reported Outcome Measures Migrated to Electronic Formats. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 216847901879336. <https://doi.org/10.1177/2168479018793369>
- Cai, L., & Huang, J. (2018). Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, 2241–2254. <https://doi.org/10.2147/NDT.S173280>
- Cassery, C., Seyman, E. E., Alcaide-Leon, P., Guenette, M., Lyons, C., Sankar, S., ... Oh, J. (2018). Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1111/jon.12553>
- Cleanthous, S., Strzok, S., Pompilus, F., Cano, S., Marquis, P., Cohan, S., ... Chen, S.-Y. (2018). Addressing the targeting range of the ABILHAND-56 in relapsing–remitting multiple sclerosis: A mixed methods psychometric study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 4(2), 205521731877699. <https://doi.org/10.1177/2055217318776990>
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>
- Coons, S. J., Eremenco, S., Lundy, J. J., O'Donohoe, P., O'Gorman, H., & Malizia, W. (2015). Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials. *Patient*, 8(4), 301–309. <https://doi.org/10.1007/s40271-014-0090-z>
- Critical Path Institute. (2014). Critical Path Institute ePRO Consortium. Best practices for migrating existing patient-reported outcome instruments to a new data collection mode. Retrieved January 24, 2019, from <https://c-path.org/wp-content/uploads/2014/05/BestPracticesForMigratingExistingPROInstrumentstoNewDataCollectionMode.pdf>
- De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., ... Sormani, M. P. (2016). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(1), 93–99. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309903>
- Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schädelin, S., Giardiello, A., ... Kuhle, J. (2017). Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 81(6), 857–870. <https://doi.org/10.1002/ana.24954>
- EMA. (2015). Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Guideline, 44(2), 20. <https://doi.org/EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2>
- FDA. (2009). Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM193282.pdf>
- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., ... Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*, 15(March), 292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)

- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131(3), 808–817.
- Goldman, M. D., Ward, M. D., Motl, R. W., Jones, D. E., Pula, J. H., & Cadavid, D. (2017). Identification and validation of clinically meaningful benchmarks in the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. *Multiple Sclerosis*, 23(10), 1405–1414.
- Goodin, D. S. (2014). *The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis*. Multiple Sclerosis and Related Disorders (1st ed., Vol. 122). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>
- Gray, O., & Butzkueven, H. (2008). Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurology Asia*, 13, 153–156.
- Green, R., Kalina, J., Ford, R., Pandey, K., & Kister, I. (2017). SymptoMScreen: A Tool for Rapid Assessment of Symptom Severity in MS Across Multiple Domains. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24(2), 183–189.
- Håkansson, I., Tisell, A., Cassel, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Lundberg, P., ... Ernerudh, J. (2018). Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–10.
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., ... Kappos, L. (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221–234.
- Hobart, J. C., Riazi, A., Lamping, D. L., Fitzpatrick, R., & Thompson, A. J. (2003). Measuring the impact of MS on walking ability: The 12-item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60(1), 31–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.60.1.31>
- Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) A new patient-based outcome measure, 962–973.
- Institute, C. P. (2014). Critical Path Institute ePRO Consortium. Best practices for electronic implementation of patient-reported outcome response scale options. Retrieved January 24, 2019, from <https://c-path.org/wp-content/uploads/2014/05/BestPracticesForElectronicImplementationOfPROResponseScaleOptions.pdf>. Accessed
- Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., ... Whitham, R. H. (1996). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(3), 285–294.
- Jain, S., Sima, D. M., Ribbens, A., Cambron, M., Maertens, A., Hecke, W. Van, ... Smeets, D. (2015). NeuroImage: Clinical Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *YNICL*, 8, 367–375.
- Jones, K. H., Ford, D. V., Jones, P. A., John, A., Middleton, R. M., Lockhart-Jones, H., ... Noble, J. G. (2013). The Physical and Psychological Impact of Multiple Sclerosis Using the MSIS-29 via the Web Portal of the UK MS Register. *PLoS ONE*, 8(1), 1–9.
- Kapoor, R., Sellebjerg, F., H-p, H., Di, A., Ms, F., Jeffery, D., ... Plavina, T. (2018). Natalizumab Reduced Serum Levels of Neurofilament Light Chain in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients From the Phase 3 ASCEND Study, 2018.
- Kister, I., Bacon, T., & Cutter, G. (2018). Tracking symptom impact in MS patients: longitudinal study of SymptoMScreen scores in patients attending two large tertiary MS centers. In ECTRIMS Online Library. Berlin.
- Kister, I., Hartung, H. P., Vermersch, P., Buffels, R., Kuhelj, R., McDougall, F., ... Cutter, G. (2018). Patient-reported SymptoMScreen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING). In ECTRIMS Online Library. Berlin: ECTRIMS.
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., & Eriksson, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe, 1123–1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P., Tremlett, H., Adams, D., Craig, D., ... Traboulsee, T. (2010). The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(9), 1039–1043.
- Kremenutzky, M., Rice, G. P. A., Baskerville, J., Wingerchuk, D. M., & Ebers, G. C. (2006). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain*, 129(3), 584–594.
- Krishnan, V., & Jaric, S. (2008). Hand function in multiple sclerosis: Force coordination in manipulation tasks. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2274–2281. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.06.011>

- Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., S, J. De, ... Lebrun-, C. (2015). Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study, 1–12.
- Liu, Z., Yaldizli, Ö., Pardini, M., Sethi, V., Kearney, H., Muhlert, N., ... Chard, D. T. (2015). Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(1), 52–57.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., ... Sormani, M. P. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278–286.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. a, Cutter, G. R., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., ... Lubetzki, C. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions, 1–10.
- Lysandropoulos, A. P., Absil, J., Metens, T., Mavroudakis, N., Vlierberghe, E. Van, Smeets, D., ... Hecke, W. Van. (2016). Quantifying brain volumes for Multiple Sclerosis patients follow-up in clinical practice – comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging, 422, 1–8. <https://doi.org/10.1002/brb3.422>
- Marrie, R. A., Cutter, G. R., Tyry, T., Cofield, S. S., Fox, R., & Salter, A. (2017). Upper limb impairment is associated with use of assistive devices and unemployment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 13(December 2016), 87–92.
- Mehta, L., McNeill, M., Hobart, J., Wyrwich, K. W., Poon, J.-L., Auguste, P., ... Elkins, J. (2015). Identifying an important change estimate for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12v1) for interpreting clinical trial results. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 1, 205521731559699. <https://doi.org/10.1177/2055217315596993>
- Miller, D., Barkhof, F., Berry, I., Kappos, L., Scotti, G., & Thompson, A. (1991). Magnetic-Resonance-Imaging in Monitoring the Treatment of Multiple-Sclerosis - Concerted Action Guidelines. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, (54(8)), 683–688. Retrieved from <http://discovery.ucl.ac.uk/151800/>
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., ... Wolinsky, J. S. (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209–220.
- Noonan, C. W., Kathman, S. J., & White, M. C. (2002). Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend, 136–139.
- Pawlitzi, M., Schreiber, S., Bittner, D., Kreipe, J., Leyboldt, F., Rupprecht, K., ... Körtvélyessy, P. (2018). CSF Neurofilament Light Chain Levels in Primary Progressive MS: Signs of Axonal Neurodegeneration. *Frontiers in Neurology*, 9(December), 1037.
- Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1509–1517. <https://doi.org/10.1177/1352458509348519>
- Penta, M., Thonnard, J. L., & Tesio, L. (1998). ABILHAND: A Rasch-built measure of manual ability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79(9), 1038–1042. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(98\)90167-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90167-8)
- Piehl, F., Kockum, I., Khademi, M., Blennow, K., Lycke, J., Zetterberg, H., & Olsson, T. (2018). Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(8), 1046–1054.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.
- Quintana, F. J., Farez, M. F., Izquierdo, G., Lucas, M., Cohen, I. R., & Weiner, H. L. (2012). Antigen microarrays identify CNS-produced autoantibodies in RRMS. *Neurology*, 78(8), 532–539. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318247f9f3>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180.
- Rovira, A., Auger, C., & Alonso, J. (2013). Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(5), 298–310. <https://doi.org/10.1177/1756285613484079>
- Rovira, Á., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M. P., ... Montalban, X. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*, 11(8), 471–482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>
- Rudick, R. A., Lee, J. C., Simon, J., & Fisher, E. (2006). Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Annals of Neurology*, 60(2), 236–242. <https://doi.org/10.1002/ana.20883>

- Sahraian, M. A., Radue, E. W., Haller, S., & Kappos, L. (2010). Black holes in multiple sclerosis: Definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01221.x>
- Salzer, J., Svenningsson, A., & Sundström, P. (2010). Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16(3), 287–292. <https://doi.org/10.1177/1352458509359725>
- Smeets, D., Ribbens, A., Sima, D. M., Cambron, M., Horakova, D., Jain, S., ... Hecke, W. Van. (2016). Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis, (July 2015), 1–12. <https://doi.org/10.1002/brb3.518>
- Tanasescu, R., Ionete, C., & Constantinescu, C. S. (2014). Advances in the Treatment of Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis.
- Teunissen, C. E., & Khalil, M. (2012). Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(5), 552–556. <https://doi.org/10.1177/1352458512443092>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... Cohen, J. A. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tremlett, H., Yinshan Zhao, & Devonshire, V. (2008). Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(3), 314–324. <https://doi.org/10.1177/1352458507084264>
- Tsagkas, C., Magon, S., Gaetano, L., Pezold, S., Naegelin, Y., Amann, M., ... Parmar, K. (2018). Preferential spinal cord volume loss in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–11. <https://doi.org/10.1177/1352458518775006>
- Tullman, M. J. (2013). A review of current and emerging therapeutic strategies in multiple sclerosis. *The American Journal of Managed Care*, 19(2 Suppl), S21–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544717>
- Vermersch, P., Hobart, J., Dive-Pouletty, C., Bozzi, S., Hass, S., & Coyle, P. K. (2017). Measuring treatment satisfaction in MS: Is the treatment satisfaction questionnaire for medication fit for purpose? *Multiple Sclerosis*, 23(4), 604–613. <https://doi.org/10.1177/1352458516657441>
- Wang, C., Beadnall, H. N., Hatton, S. N., Bader, G., Tomic, D., Silva, D. G., & Barnett, M. H. (2016). Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application, 754–757. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312304>
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain: A Journal of Neurology*, 112 (Pt 1), 133–146. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2917275>
- Wiendl, H., & Meuth, S. G. (2015). Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs*, 75(9), 947–977. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0411-0>
- Wysham, N. G., Wolf, S. P., Samsa, G., Abernethy, A. P., & LeBlanc, T. W. (2017). Integration of Electronic Patient-Reported Outcomes Into Routine Cancer Care: An Analysis of Factors Affecting Data Completeness. *JCO Clinical Cancer Informatics*, (1), 1–10. <https://doi.org/10.1200/CCI.16.00043>
- Yozbatiran, N., Baskurt, F., Baskurt, Z., Ozakbas, S., & Idiman, E. (2006). Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 246(1–2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.02.018>
- Ziemssen, T., Hillert, J., & Butzkueven, H. (2016). The importance of collecting structured clinical information on multiple sclerosis. *BMC Medicine*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0627-1>
- Zivadinov, R., Bergsland, N., Korn, J. R., Dwyer, M. G., Khan, N., Medin, J., ... Naismith, R. (2018). Feasibility of brain atrophy measurement in clinical routine without prior standardization of the MRI protocol: RESULTS from ms-mrius, a longitudinal observational, multicenter real-world Outcome study in patients with relapsing-remitting MS. *American Journal of Neuroradiology*, 39(2), 289–295. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5442>

PRÍLOHA Č. 1 - Zoznam samostatných dokumentov, ktoré nie sú súčasťou protokolu (*Nevzťahuje sa na Slovenskú republiku*)

- Zoznam kontaktných údajov zodpovedných organizácií a všetkých lekárov

PRÍLOHA Č. 2 - Prehľad zbieraných údajov (podľa štandardnej zdravotnej starostlivosti)

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Zbierať sa budú iba dostupné údaje; pacienti nemajú podstupovať žiadne diagnostické postupy ani sledovanie mimo rámec bežnej klinickej praxe.

		Obdobie začiatočného stavu ^a	Obdobie pozorovania <i>(s ohľadom na 4-ročné trvanie)</i>			Neplánovaná návšteva ^b	Návšteva po ukončení štúdie ^c
Návšteva		1. návšteva (začiatočný stav)	2. návšteva ^d (1. deň)	3. návšteva ^d (15. deň)	n. návšteva (n = 4., 5....do dokončenia liečby)		
Časový interval			0	2 týždne	6 mesiacov (±1 mesiac)		
Populácia pacientov	Potvrdenie diagnózy ^e	X					
	Kontrola vstupných a vylučovacích kritérií	X					
Informovaný súhlas	Informovaný súhlas ^f	X					
Celková osobná anamnéza a demografické údaje ^g	Demografické údaje (vek, pohlavie, rasa)	X					
	Reprodukčná schopnosť/stav	X					
	Klinicky významné ochorenia, operácie a zákroky	X	X	X	X	X	X
	Fajčiarska anamnéza	X					
	Súbežné lieky (pred štúdiou a počas nej)	X	X	X	X	X	X
Anamnéza SM	Nástup ochorenia (dátum, príznaky, závažnosť)	X					
	Informácie o diagnóze (dátum, EDSS, relapsy, MR)	X					
	Stav ochorenia (EDSS alebo relapsy v predchádzajúcom roku)	X					
	Anamnéza DMT ^h	X					
	Relaps sklerózy multiplex	X	X	X	X	X	X
Lekárska prehliadka	Lekárska prehliadka a neurologické vyšetrenia ⁱ	X	X		X	X	X
	Rozšírená škála nespôsobilosti (EDSS)	X	X		X	X	X

	Obdobie začiatočného stavu ^a	Obdobie pozorovania (s ohľadom na 4-ročné trvanie)			Neplánovaná návšteva ^b	Návšteva po ukončení štúdie ^c
Návšteva	1. návšteva (začiatočný stav)	2. návšteva ^d (1. deň)	3. návšteva ^d (15. deň)	n. návšteva (n = 4., 5....do dokončenia liečby)		
Časový interval		0	2 týždne	6 mesiacov (±1 mesiac)		

Laboratórne vyšetrenia	Tehotenský test ⁱ	X	X	X	X		X
	Vyšetrenie hepatitídy ^k	X					
	Klinická biochémia, hematológia, analýza moču, podtypy lymfocytov ^l	X	X	X	X		X
	Protilátky proti JCV v plazme ^m	X			X	X	
	Neurofilamenty v sére (NfL) ⁿ	X			X		
MRI	MR mozgu alebo miechy	X			X	X	X
Výsledky hlásené pacientmi ^m	SymptoMScreen		X		X	X	
	Škála dopadu sklerózy multiplex (MSIS-29)		X		X		
	Škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií (FSMC)		X		X		
	Škála chôdze pri skleróze multiplex (MSWS-12)		X		X		
	ABILHAND-56		X		X		
	Náklady na ochorenie pri SM (MS-COI)		X		X		
	Dotazník spokojnosti s liečbou liekom		X		X		
Infúzie	Životné funkcie (počas infúzie a mimo nej) ^q		X	X	X		
	Profylaktická liečba pred infúziou		X	X	X		
	Podávanie okrelizumabu - infúzia		X	X	X		
	Reakcie súvisiace s infúziou		X	X	X		
	Nežiaduce udalosti		X	X	X	X	X

AE = nežiaduca udalosť; ALT = alanínaminotransferáza; ANC = absolútny počet neutrofilov; AST = aspartátaminotransferáza; β -hCG = ľudský choriový gonadotropín beta; DMT = liečba modifikujúca ochorenie; eCRF = elektronický patientsky záznamový hárok; EDSS = rozšírená škála nespôsobilosti; FSMC = škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií; GGT = gamaglutamyltransferáza; HBV = vírus hepatitídy B; HRU = využívanie zdrojov zdravotnej starostlivosti; JCV = vírus John Cunningham; MR = magnetická rezonancia; MSIS = škála dopadu sklerózy multiplex; MSWS-12 - škála chôdze pri skleróze multiplex; PPSM = primárne progresívna skleróza multiplex; PRO = výsledky hlásené pacientmi; RBC = erytrocyty; RRSM = relaps-remitujúca skleróza multiplex; rSPSM = relapsujúca sekundárne progresívna skleróza multiplex; SPSM = sekundárne progresívna skleróza multiplex; TSQM = dotazník spokojnosti s liečbou liekom; WBC = leukocyty.

- ^a Dĺžka obdobia začiatočného stavu je premenlivá a bude závisieť od lokálnych termínov vykonania niektorých vyšetrení na posúdenie spĺňania podmienok (napr. vyšetrenia na hepatitídu B). Je možné, že sa 1. návšteva (začiatočný stav) uskutoční v priebehu jedného dňa, ale môže to byť aj počas niekoľkých dní či týždňov. V niektorých prípadoch je dokonca možné, že sa 1. a 2. návšteva uskutočnia v ten istý deň.
- ^b Počas obdobia pozorovania môžu niektorí pacienti navštevovať zdravotnícke zariadenie častejšie (napr. každé 3 mesiace), alebo môžu prísť na neplánovanú návštevu (napr. ak pacient vyhľadá lekársku pomoc pre relaps). Tieto návštevy sa majú zaznamenať a majú sa na nich zozbierať príslušné údaje podľa klinickej praxe. Pri neplánovanej návšteve sa odporúča vyplniť škálu SymptoMScreen na poskytnutom elektronickom zariadení na pracovisku štúdie.
- ^c Pacienti, ktorí dokončia obdobie pozorovania alebo zo štúdie vystúpia skôr, môžu vstúpiť do predĺženého obdobia pozorovania alebo vystúpiť zo štúdie bez predĺženia. V oboch prípadoch sa má vykonať a vhodne zdokumentovať návšteva po ukončení štúdie.
- ^d 2. a 3. návšteva (s 2-týždňovým odstupom), keďže prvá dávka okrelizumabu sa podáva v dvoch intravenózných infúziách s 2-týždňovým odstupom.
- ^e Akceptujú sa nasledujúce diagnózy (v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa): RSM (RRSM, rSPSM), PPSM (diagnóza PRSM uvedená v dokumentácii pacienta sa má do eCRF zaznamenať ako PPSM).
- ^f Aby pacienti spĺňali podmienky účasti na štúdiu, musí sa od všetkých pacientov v začiatočnom stave získať písomný informovaný súhlas.
- ^g Osobná anamnéza zahŕňa klinicky významné ochorenia, operácie, reprodukčnú schopnosť (reprodukčný stav), fajčiarsku anamnézu a všetky lieky (napr. lieky na predpis, lieky na voľný predaj, očkovacie látky, bylinné alebo homeopatické prípravky a výživové doplnky), ktoré pacient užíval v priebehu 6 týždňov pred začiatočným stavom. Demografické údaje budú zahŕňať vek, pohlavie, rasu uvádzanú samotným pacientom a úroveň vzdelania. Klinicky významné ochorenia alebo operácie a súbežne užívané lieky sa majú zaznamenávať aj počas celej štúdie, ak budú údaje o nich k dispozícii.
- ^h Ak sú tieto údaje dostupné, zaznamenajte počet DMT užívaných počas celého života, DMT počas predchádzajúcich 2 rokov a DMT užívanú v súčasnosti (ak sa užíva).
- ⁱ Neurologické vyšetrenia sa použijú na rozlíšenie relapsu SM od inej neurologickej poruchy (nesúvisiacej s SM). Počas celého liečebného obdobia sa majú zaznamenávať potenciálne relapsy.
- ^j Podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa je potrebné sa vyhnúť užívaniu okrelizumabu počas tehotenstva, s výnimkou prípadov, kedy možný prospech pre matku prevažuje možné riziko pre plod. Rozhodnutie vykonávať tehotenské testy je ponechané na uvážení lekára. Potvrdenie tehotenstva sa má riadiť miestnymi usmerneniami týkajúcimi sa kvantitatívneho stanovenia β -hCG vo vzorke séra alebo moču.
- ^k Podľa informácie na etikete/písomnej informácie pre používateľa sa má pred začiatkom liečby okrelizumabom u všetkých pacientov vykonať vyšetrenie na HBV podľa miestnych usmernení. Pacienti s aktívnou HBV sa nemajú liečiť okrelizumabom. Pacienti s pozitívnou sérológiou, prenášaci HBV, majú pred začiatkom liečby navštíviť špecialistu na ochorenia pečene a majú sa sledovať a liečiť podľa miestnych štandardných klinických postupov, aby sa zabránilo reaktivácii hepatitídy B.
- ^l Počas celej štúdie sa budú zbierať len laboratórne abnormality, ktoré spĺňajú definíciu nežiaducej udalosti (podľa pravidiel uvedených v Prílohe č. 3.3.5).

Povinnosťou lekára je skontrolovať všetky nálezy z laboratórnych vyšetrení.

- ^m Ak je pred začiatkom liečby okrelizumabom známa prítomnosť/nepítomnosť vírusu JCV (v rámci predchádzajúcich bezpečnostných vyšetrení vykonaných podľa klinickej praxe), zaznamenajte ju do časti určenej pre začiatkový stav. Zaznamenajte aj prítomnosť/nepítomnosť vírusu JCV v akomkoľvek termíne počas liečebného obdobia a ďalej ju sledujte, ak to požaduje klinická prax a ak je to v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.
- ⁿ Ak sa odoberie vzorka krvi na kvantifikáciu sNfL, bude mať ošetrojúci lekár a pacient možnosť dať si zmerať hladinu sNfL v jednom z centrálnych laboratórií s použitím overenej testovacej súpravy SIMOA (jednomolekulové mikropole) pre NfL. Vzorky séra sa majú odobrať pred infúziou metylprednizolónu (premedikácie) a potom skladovať pri teplote -20 °C alebo nižšej podľa štandardizovaných postupov. Potom sa vzorky séra na NfL majú odoslať v suchom ľade do určeného centrálného laboratória (podľa klinickej praxe), v obale s kontrolovanou teplotou. Vzorky krvi sa môžu odobrať v začiatočnom stave a po 1., 2., 3. a 4. roku.
- ^o Ak budú dostupné z klinickej praxe, môžu sa počas celej štúdie načítavať do eCRF výsledky z MR vyšetrení. V začiatočnom stave zaznamenajte výsledky MR vyšetrení vykonaných počas posledných 12 mesiacov (ak sú dostupné).
- ^p Všetky dotazníky PRO sa musia vyplniť pred podávaním okrelizumabu a prípadnej premedikácie a oddelene od podávania lieku. Odporúčané poradie predkladania týchto dotazníkov je najprv SymptoMScreen, po ňom MSIS-29, FSMC, MSWS-12, ABILHAND-56, MS-COI a nakoniec TSQM v1.4. Dotazníky PRO sa budú vyplňať v začiatočnom stave a neskôr každých 6 mesiacov, s výnimkou dotazníka TSQM:
 1. **Doteraz neliečení pacienti:** v prípade tejto skupiny, ktorá zahŕňa pacientov doteraz neužívajúcich žiadnu liečbu DMT ani symptomatické terapie súvisiace s SM, sa dotazník TSQM v začiatočnom stave nemá vyplňať a má sa vyplňať až od 6. mesiaca.
 2. **Pacienti, ktorí sa už liečili:** v prípade tejto skupiny, ktorá zahŕňa pacientov liečených DMT (v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa alebo v rozpore s ňou) alebo symptomatickými terapiami, sa dotazník TSQM má vyplniť v začiatočnom stave a neskôr každých 6 mesiacov tak, ako sa uvádza v protokole. Skúšajúci majú týchto pacientov poučiť, ku ktorému lieku alebo liekom sa má vzťahovať ich dotazník TSQM vyplňaný v začiatočnom stave.
- ^q Medzi životné funkcie môže patriť meranie pulzu (srdcovej frekvencie), systolického a diastolického krvného tlaku a telesnej teploty, v súlade s informáciou na etikete/písomnou informáciou pre používateľa.

PRÍLOHA Č. 3 - Metódy hodnotenia a zaznamenávania nežiaducich udalostí

- 3.1 Hodnotenie intenzity nežiaducich udalostí
- 3.2 Hodnotenie kauzality nežiaducich udalostí
- 3.3 Postupy zaznamenávania nežiaducich udalostí

Príloha č. 3.1 Hodnotenie intenzity nežiaducich udalostí

Na hodnotenie intenzity nežiaducich udalostí sa použijú jednotné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu USA (NCI CTCAE, v5.0). Na hodnotenie intenzity nežiaducich udalostí, ktoré nie sú osobitne uvedené v zozname NCI CTCAE, sa použije nižšie uvedená tabuľka.

Stupnica hodnotenia intenzity nežiaducich udalostí

Stupeň	Intenzita
1	Mierna; bez príznakov alebo s miernymi príznakmi; len klinické alebo diagnostické pozorovanie; alebo nie je indikovaný žiadny zásah
2	Stredná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; alebo obmedzujúca veku primerané činnosti širšej sebestačnosti v každodennom živote ^a
3	Silná alebo klinicky významná, nie však bezprostredne život ohrozujúca; indikovaná je hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; spôsobujúca telesné postihnutie alebo obmedzujúca činnosti základnej sebestačnosti v každodennom živote ^{b, c}
4	Život ohrozujúce následky alebo indikovaný urgentný zásah ^d
5	Smrť súvisiaca s nežiaducou udalosťou ^d

Poznámka: Na základe NCI CTCAE v5.0, ktoré sú uvedené na nasledujúcej webovej stránke:

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

- ^a Pod činnosťami širšej sebestačnosti v každodennom živote sa rozumie napr. príprava jedál, nakupovanie potravín či oblečenia, používanie telefónu, hospodárenie s peniazmi, atď.
- ^b Medzi príklady činností základnej sebestačnosti v každodennom živote patrí sprchovanie/kúpanie sa, obliekanie a vyzliekanie sa, samostatné jedenie, používanie toalety a užívanie liekov, teda činnosti vykonávané pacientmi, ktorí nie sú pripútaní na lôžko.
- ^c Ak sa niektorá udalosť vyhodnotí ako „významná klinická udalosť“, musí sa hlásiť ako závažná nežiaduca udalosť (s pokynmi na nahlasovanie uvedenými v článku 8.1.1.2), podľa definície závažnej nežiaducej udalosti uvedenej v článku 8.1.1.
- ^d Udalosti so stupňom intenzity 4 a 5 sa musia hlásiť ako závažné nežiaduce udalosti (s pokynmi na nahlasovanie uvedenými v článku 8.1.1.2), podľa definície závažnej nežiaducej udalosti uvedenej v článku 8.1.1.

Príloha č. 3.2 Hodnotenie kauzality nežiaducich udalostí

Pri určovaní, či sa nejaká nežiaduca udalosť považuje za súvisiacu so skúmaným liekom alebo nie, majú lekári využiť svoje vedomosti o pacientovi, okolnosti sprevádzajúce danú udalosť a vyhodnotenie všetkých prípadných iných príčin, a podľa toho uviesť „áno“ alebo „nie“. Pri rozhodovaní je potrebné zväžiť nasledujúce okolnosti:

- Časová súvislosť nástupu udalosti so začiatkom užívania skúmaného lieku;
- Priebeh udalosti, so zohľadnením najmä vplyvu zníženia dávky, vysadenia skúmaného lieku alebo opakovaného začatia užívania skúmaného lieku (ak sa vzťahujú);
- Známa súvislosť udalosti so skúmaným liekom alebo podobnými liečbami;
- Známa súvislosť udalosti s ochorením, na ktoré sa štúdia zameriava;
- Prítomnosť rizikových faktorov u pacienta alebo súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú výskyt tejto udalosti;
- Prítomnosť faktorov nesúvisiacich s liečbou, o ktorých je známe, že majú súvislosť s výskytom tejto udalosti.

U pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu sa kauzalita bude hodnotiť samostatne pre každý z liekov.

Príloha č. 3.3 Postupy zaznamenávania nežiaducich udalostí

Príloha č. 3.3.1 Reakcie súvisiace s infúziou

Nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytnú počas podávania skúmaného lieku alebo do 24 hodín po ňom a považujú sa za súvisiace s infúziou skúmaného lieku, sa majú zapísať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti ako diagnóza (napr. „reakcia súvisiaca s infúziou [IRR]“). Ak je to možné, vyhnite sa nejednoznačným pojmom, ako je napr. „systémová reakcia“. Súvisiace prejavy a príznaky sa majú zaznamenať do časti eCRF vyhradenej pre IRR. Ak sa u pacienta vyskytne tak lokálna ako aj systémová reakcia na tú istú dávku skúmaného lieku, má sa každá z reakcií zaznamenať samostatne do časti eCRF pre nežiaduce udalosti, pričom prejavy a príznaky sa zaznamenajú samostatne aj do časti eCRF vyhradenej pre IRR.

Príloha č. 3.3.2 Diagnóza na rozdiel od prejavov a príznakov

Pri nežiaducich udalostiach (s výnimkou IRR, ktorá sa uvádza vyššie v Prílohe č. 3.3.1) sa má do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať skôr diagnóza (ak je známa), než jednotlivé prejavy a príznaky (napr. zaznamenajte len „zlyhanie pečene“ alebo „hepatitída“, namiesto „žltička“, „asterixis“ a „zvýšené transaminázy“). Ak sa však daná zostava prejavov a príznakov v čase nahlasovania nedá charakterizovať jednou klinickou diagnózou alebo syndrómom, má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať každá jednotlivá udalosť. Ak sa neskôr stanoví diagnóza, majú sa všetky nežiaduce udalosti predtým hlásené ako prejavy a príznaky anulovať a nahradiť jedným hlásením nežiaducej udalosti vychádzajúcim z jednej diagnózy, pričom dátum začiatku sa má zhodovať s dátumom začiatku prvého príznaku výslednej diagnózy.

Príloha č. 3.3.3 Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa sekundárne v dôsledku iných udalostí

Vo všeobecnosti sa nežiaduce udalosti, ktoré sú sekundárnym dôsledkom iných udalostí (napr. kaskádové udalosti alebo klinické následky) majú identifikovať podľa svojej primárnej

príčiny, s výnimkou intenzívnych (silných, ťažkých) alebo závažných sekundárnych udalostí. Klinicky významná sekundárna nežiaduca udalosť, ktorá je časovo oddelená od počiatočnej udalosti, sa má zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti ako samostatná udalosť. Napríklad:

- Ak vracanie spôsobí u inak zdravého dospelého miernu dehydratáciu bez potreby ďalšej liečby, má sa do eCRF nahlásiť len vracanie.
- Ak vracanie spôsobí silnú dehydratáciu, majú sa obe udalosti uviesť do eCRF samostatne.
- Ak silné krvácanie do gastrointestinálneho traktu vedie k zlyhaniu obličiek, majú sa obe udalosti uviesť do eCRF samostatne.
- Ak závrat vedie k pádu a následnej fraktúre, majú sa všetky tri udalosti uviesť do eCRF samostatne.
- Ak neutropéniu sprevádza infekcia, majú sa obe udalosti uviesť do eCRF samostatne.

Ak nie je jasné, či sú udalosti navzájom nejako prepojené, majú sa všetky nežiaduce udalosti zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti samostatne.

Príloha č. 3.3.4 Pretrvávajúce alebo opakujúce sa nežiaduce udalosti

Pretrvávajúca nežiaduca udalosť je taká, ktorá neprerušovane a bez ustúpenia trvá medzi termínmi hodnotenia pacienta. Takéto nežiaduce udalosti sa majú do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať iba raz. V čase, v ktorom sa udalosť hlási po prvýkrát, sa zaznamená počiatočná intenzita (sila, ťažkosť) udalosti. Ak sa stupeň intenzity pretrvávajúcej nežiaducej udalosti zvýši, má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať aj jej najvyššia zistená intenzita. Ak sa udalosť zmení na závažnú, má sa bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia, že sa udalosť stala závažnou) hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii (MAH) (pokyny na nahlasovanie sú uvedené v článku 8.1.3.1). Časť eCRF pre nežiaduce udalosti sa má aktualizovať tak, že sa udalosť zmení z „nezávažnej“ na „závažnú“, uvedie sa dátum, kedy sa udalosť stala závažnou a vyplnia sa všetky dátové polia týkajúce sa závažnej nežiaducej udalosti.

Opakujúca sa nežiaduca udalosť je taká, ktorá medzi termínmi hodnotenia pacienta ustúpi a neskôr sa vyskytne znova. Každý opakovaný výskyt nežiaducej udalosti sa má do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať samostatne.

Príloha č. 3.3.5 Abnormálne laboratórne hodnoty

Nie každá laboratórna abnormalita spĺňa definíciu nežiaducej udalosti. Výsledok laboratórneho vyšetrenia sa musí hlásiť ako nežiaduca udalosť, ak spĺňa ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií:

- sprevádzajú ho klinické príznaky;
- jeho dôsledkom je zmena liečby v štúdií (napr. zmena dávkovania, prerušenie liečby alebo predčasné ukončenie liečby),
- jeho dôsledkom je klinický zásah (napr. liečba na doplnenie hladiny draslíka pri hypokalémii) alebo zmena súbežnej liečby,
- podľa úsudku skúšajúceho je klinicky významný.

Povinnosťou lekára je skontrolovať všetky nálezy z laboratórnych vyšetrení. Pri rozhodovaní, či sa nejaká ojedinelá laboratórna abnormalita má klasifikovať ako nežiaduca udalosť, je potrebné sa riadiť úsudkom, podloženým klinickými a vedeckými hľadiskami.

Ak je určitá klinicky významná laboratórna abnormalita prejavom nejakej choroby alebo syndrómu (napr. zvýšená alkalická fosfatáza a bilirubín na 5-násobok hornej hranice normálneho rozsahu [ULN] v súvislosti s cholestázou), má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať len diagnóza (t. j. cholestáza).

Ak určitá klinicky významná laboratórna abnormalita nie je prejavom nejakej choroby alebo syndrómu, má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať len táto abnormalita samotná, spolu s opisom uvádzajúcim, že výsledok vyšetrenia je nad alebo pod normálnym rozsahom (napr. „zvýšená hladina draslíka“ namiesto „abnormálna hladina draslíka“). Ak možno túto laboratórnu abnormalitu charakterizovať presným klinickým pojmom podľa štandardných definícií, má sa ako nežiaduca udalosť zaznamenať tento klinický pojem. Napr. zvýšená hladina draslíka 7,0 mEq/l sa má zaznamenať ako „hyperkalémia“.

Pozorovania tej istej klinicky významnej laboratórnej abnormality na viacerých návštevách sa majú do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať len raz (podrobnosti o zaznamenávaní pretrvávajúcich nežiaducich udalostí sú uvedené v Prílohe č. 3.3.4).

Príloha č. 3.3.6 Abnormálne hodnoty životných funkcií

Nie každá abnormalita v životných funkciách spĺňa definíciu nežiaducej udalosti. Výsledok merania niektorej zo životných funkcií sa musí hlásiť ako nežiaduca udalosť, ak spĺňa ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií:

- sprevádzajú ho klinické príznaky;
- jeho dôsledkom je zmena liečby v štúdiu (napr. zmena dávkovania, prerušenie liečby alebo predčasné ukončenie liečby),
- jeho dôsledkom je klinický zásah alebo zmena súbežnej liečby,
- podľa úsudku skúšajúceho je klinicky významný.

Povinnosťou lekára je skontrolovať všetky nálezy z meraní životných funkcií. Pri rozhodovaní, či sa nejaká ojedinelá abnormalita v životných funkciách má klasifikovať ako nežiaduca udalosť, je potrebné sa riadiť úsudkom, podloženým klinickými a vedeckými hľadiskami.

Ak je určitá klinicky významná abnormalita v životných funkciách prejavom nejakej choroby alebo syndrómu (napr. vysoký krvný tlak), má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať len diagnóza (t. j. hypertenzia).

Pozorovania tej istej klinicky významnej abnormality v životných funkciách na viacerých návštevách sa má do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať len raz (podrobnosti o zaznamenávaní pretrvávajúcich nežiaducich udalostí sú uvedené v Prílohe č. 3.3.4).

Príloha č. 3.3.7 Abnormálne hodnoty pečňových testov

Nález zvýšenej ALT alebo AST ($> 3 \times \text{ULN}$) v kombinácii buď so zvýšeným celkovým bilirubínom ($> 2 \times \text{ULN}$) alebo klinickou žltackou v neprítomnosti cholestázy alebo iných

príčin hyperbilirubinémie sa považuje za indikátor ťažkého poškodenia pečene. Preto musia zodpovední ZP hlásiť ako nežiaducu udalosť výskyt ktoréhokoľvek nasledujúcich nálezov:

- Počas liečby zistená hladina ALT alebo AST $> 3 \times$ ULN v kombinácii s celkovým bilirubínom $> 2 \times$ ULN;
- Počas liečby zistená hladina ALT alebo AST $> 3 \times$ ULN v kombinácii s klinickou žltackou.

Najvhodnejšia diagnóza alebo abnormálne laboratórne hodnoty (ak diagnózu nie je možné stanoviť) sa majú zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti (podľa Prílohy č. 3.3.5) a bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia udalosti) hlásiť MAH, buď ako závažná nežiaduca udalosť, alebo ako nezávažná AESI.

Príloha č. 3.3.8 Úmrtia

Všetky udalosti, ktorých výsledkom alebo dôsledkom je smrť, sa majú klasifikovať ako závažné nežiaduce udalosti a bezodkladne nahlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii. Za určitých okolností však podozrenia na nežiaduce reakcie so smrteľnými následkami nemusia podliehať povinnosti urýchleného nahlasovania (podrobnejšie v Prílohe č. 3.3.10).

Všetky úmrtia, ktoré sa vyskytnú počas protokolom definovaného obdobia nahlasovania nežiaducich udalostí, bez ohľadu na ich súvislosť so skúmaným liekom, sa musia zaznamenať do časti eCRF pre nežiaduce udalosti a bezodkladne nahlásiť MAH.

Smrť sa má považovať za dôsledok, nie za samostatnú udalosť. Udalosť alebo zdravotný problém, ktorý spôsobil smrteľný následok alebo k nemu prispel, sa má do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať ako jeden medicínsky pojem. Vo všeobecnosti sa má takáto udalosť hlásiť iba raz. Pojem „**náhla smrť**“ sa má použiť iba v prípade výskytu náhlej a neočakávanej smrti z predpokladaných srdcovocievnych príčin u pacienta s existujúcou srdcovou chorobou alebo bez nej, v priebehu 1 hodiny od nástupu akútnych príznakov, alebo v prípade smrti bez svedkov, v priebehu 24 hodín odvtedy, ako pacienta poslednýkrát videli živého a v stabilnom stave. Ak je príčina smrti neznáma a v čase nahlasovania ju nie je možné s istotou zistiť, má sa do časti eCRF pre nežiaduce udalosti zaznamenať ako „**nevysvetlená smrť**“. Ak sa príčina smrti neskôr zistí (napr. po pitve), má sa pojem „nevysvetlená smrť“ nahradiť zistenou príčinou smrti.

Príloha č. 3.3.9 Existujúce zdravotné problémy

Existujúci zdravotný problém je taký, ktorý je prítomný na začiatkovej návšteve pre túto štúdiu. Tieto zdravotné problémy sa majú zaznamenávať do časti eCRF pre celkovú osobnú anamnézu a zdravotné problémy v začiatkovom stave.

Existujúci zdravotný problém sa má zaznamenať ako nežiaduca udalosť len vtedy, keď sa počas štúdie zhorší jeho frekvencia, intenzita alebo povaha. Pri zaznamenávaní takýchto udalostí do časti eCRF pre nežiaduce udalosti je dôležité vystihnúť myšlienku, že ide o zmenu existujúceho zdravotného problému, s použitím vhodných opisných pojmov (napr. „častejšie bolesti hlavy“).

Príloha č. 3.3.10 Nedostatočná terapeutická účinnosť

Udalosti, ktoré zjavne zapadajú do očakávaného priebehu progresie základného ochorenia, sa nemajú zaznamenávať ako nežiaduce udalosti. Tieto údaje sa budú zachytávať len ako

údaje z hodnotenia účinnosti. Vo väčšine prípadov bude očakávaný priebeh progresie vychádzať zo skóre škály EDSS. V zriedkavých prípadoch sa k záveru, že ide o klinickú progresiu, príde na základe symptomatického zhoršenia. Malo by sa však vynaložiť maximálne úsilie na to, aby sa progresia zdokumentovala podľa objektívnych kritérií. V prípade neistoty, či nejaká udalosť je alebo nie je dôsledkom progresie ochorenia, sa táto má nahlásiť ako nežiaduca udalosť. Do tejto výnimky z nahlasovania patria udalosti progresie ochorenia so smrteľným následkom, ktoré možno jednoznačne pripísať progresii ochorenia.

Príloha č. 3.3.11 Hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie

Akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorej dôsledkom bude hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie, sa má zdokumentovať a hlásiť ako závažná nežiaduca udalosť (podľa definície závažnej nežiaducej udalosti v článku 8.1.1), okrem výnimiek, uvedených nižšie.

Hospitalizácie z nasledujúcich dôvodov sa nepovažujú za závažné nežiaduce udalosti:

- Hospitalizácia, ktorá bola potrebná, pretože pacient vyžadoval poskytnutie ambulantnej starostlivosti mimo normálnych ordinačných hodín ambulancie.
- Elektívne hospitalizácie alebo chirurgické zákroky, ktoré sú dôsledkom existujúcich zdravotných problémov pacienta, pričom tieto sa od užívania skúmaného lieku nezhoršili. Medzi príklady môže patriť cholecystektómia pri žlčových kameňoch, alebo diagnostické vyšetrenia. Takéto udalosti sa však majú zaznamenať ako lekárske postupy/zákroky do časti vyhradenej pre súbežné postupy a liečby v eCRF.
- Hospitalizácia na podanie skúmaného lieku, napr. infúzie okrelizumabu, pokiaľ sa takáto hospitalizácia nepredĺži (na viac ako 24 hodín).
- Hospitalizácia po relapse SM, pokiaľ dôvodom hospitalizácie je podanie štandardnej liečby intravenóznym metylprednizolónom.

Príloha č. 3.3.12 Predávkovanie, chybné použitie, nadužívanie, použitie v rozpore so schválenou registráciou, pracovná expozícia a liekové pochybenie (medikačná chyba)

Akékoľvek predávkovanie, chybné použitie, nadužívanie, použitie v rozpore so schválenou registráciou, pracovná expozícia, liekové pochybenie (medikačná chyba, vrátane odvrátenej alebo potenciálnej) alebo akékoľvek iné nesprávne podanie lieku, ktorý sa skúma, sa má zaznamenať do časti CRF pre podávanie lieku. Všetky hlásené prípady predávkovania, nadužívania, neúmyselného podania/podania omylom, liekového pochybenia (medikačnej chyby, vrátane odvrátenej alebo potenciálnej) alebo pracovnej expozície sa musia odoslať na MAH, či už došlo k nežiaducej udalosti alebo nie.

Tieto hlásenia, či už s nežiaducou udalosťou alebo bez nej, sa majú odosielať na MAH v termínoch platných pre nezávažné nežiaduce udalosti. Ak súvisiaca nežiaduca udalosť spĺňa kritériá pre závažnosť, má sa takáto udalosť hlásiť MAH bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia danej udalosti).

Na účely nahlasovania prípadov podozrení na závažné nežiaduce reakcie znamená pracovná expozícia také vystavenie pôsobeniu lieku, ku ktorému došlo pri výkone povolania alebo pri neplatennej práci (napr. pri domácom opatrovaní).

Príloha č. 3.3.13 Kvalitatívne nedostatky a falšované lieky

Hlásenia o podozreniach na falšovanie lieku, potvrdenom falšovaní lieku alebo kvalitatívnych nedostatkoch lieku, či už so súvisiacou nežiaducou udalosťou alebo bez nej, sa majú odosielať na MAH v termínoch platných pre nezávažné nežiaduce udalosti. Ak súvisiaca nežiaduca udalosť spĺňa kritériá pre závažnosť, má sa takáto udalosť hlásiť MAH bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia danej udalosti).

Príloha č. 3.3.14 Liekové interakcie

Hlásenia o podozreniach na liekové interakcie alebo potvrdených liekových interakciách, zahŕňajúce interakcie lieku s inými liekmi, lieku s potravinami, lieku so zdravotníckymi pomôckami a lieku s alkoholom, sa majú odosielať na MAH v termínoch platných pre nezávažné nežiaduce udalosti. Ak súvisiaca nežiaduca udalosť spĺňa kritériá pre závažnosť, má sa takáto udalosť hlásiť MAH bezodkladne (t. j. najneskôr do 24 hodín od zistenia danej udalosti).

PRÍLOHA č. 4 - Výsledky hlásené pacientmi

Zoznam používaných Výsledkov hlásených pacientmi v slovenskom jazyku:

- Škála SymptoMScreen
- Škála dopadu sklerózy multiplex (MSIS-29), verzia č. 2
- Škála únavy s hodnotením motorických a kognitívnych funkcií (FSMC)
- Dotazník ABILHAND-56
- Škála chôdze pri skleróze multiplex (MSWS-12)
- Dotazník spokojnosti s liečbou liekom (TSQM verzia č. 1.4)
- Dotazník nákladov na ochorenie pri skleróze multiplex (MS-COI)

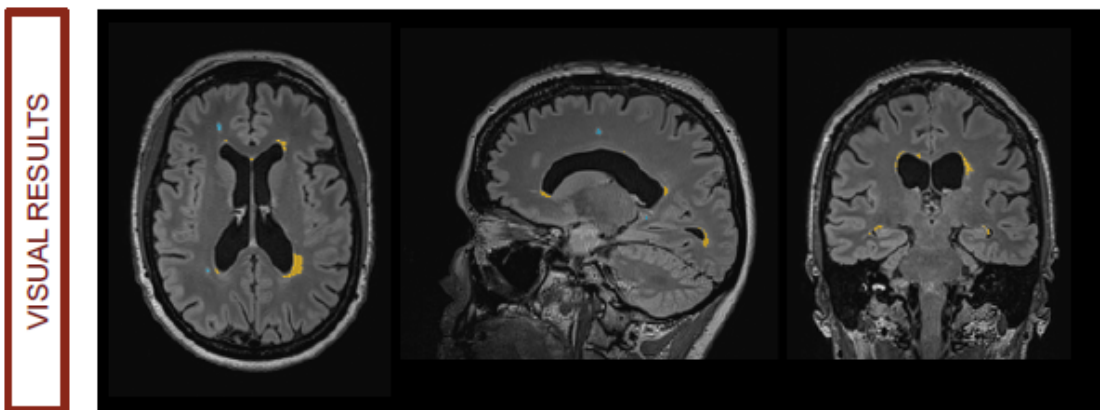
PRÍLOHA Č. 5 - Príklad správy zo softvéru MSmetrix spoločnosti Icometrix

MSmetrix

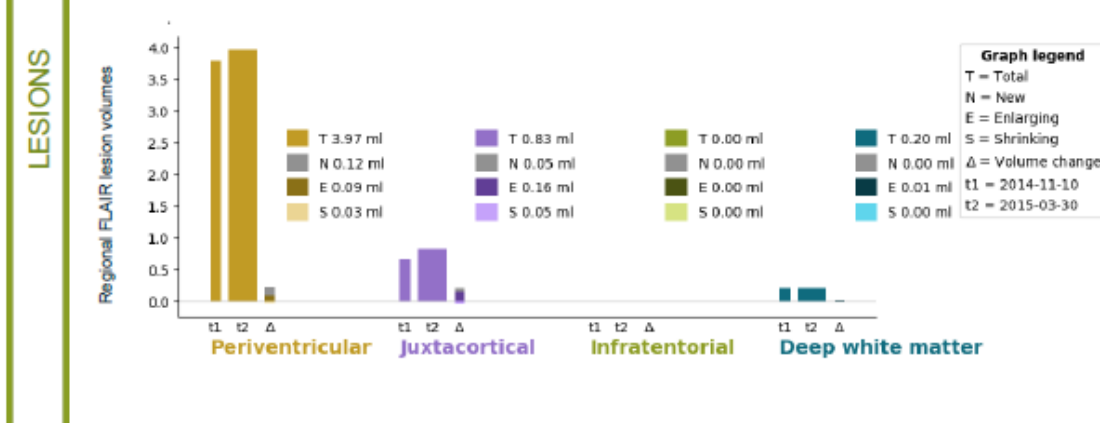


INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	MRI DATES
	icometrix	ICO-ID	1966	2014-11-10 2015-03-30

QC	QC STATUS	REMARKS
	Approved	No remarks.



	FLAIR lesions	T1 black holes	Gd enhanced lesions
Volume	5.00 ml	3.96 ml	0.00 ml
Volume change	0.37 ml	0.26 ml	0.00 ml
New	0.17 ml	0.14 ml	0.00 ml
Enlarging	0.26 ml	0.20 ml	0.00 ml
Shrinking	0.06 ml	0.07 ml	0.00 ml

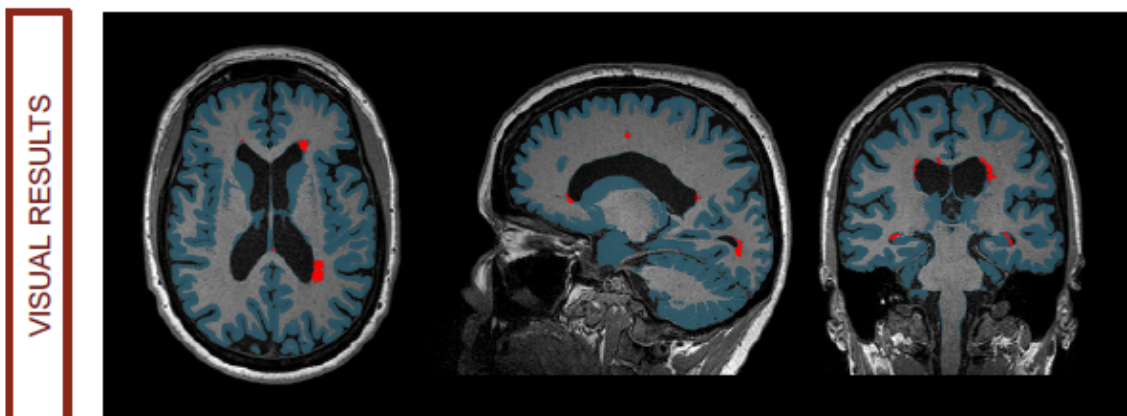


SAMPLE

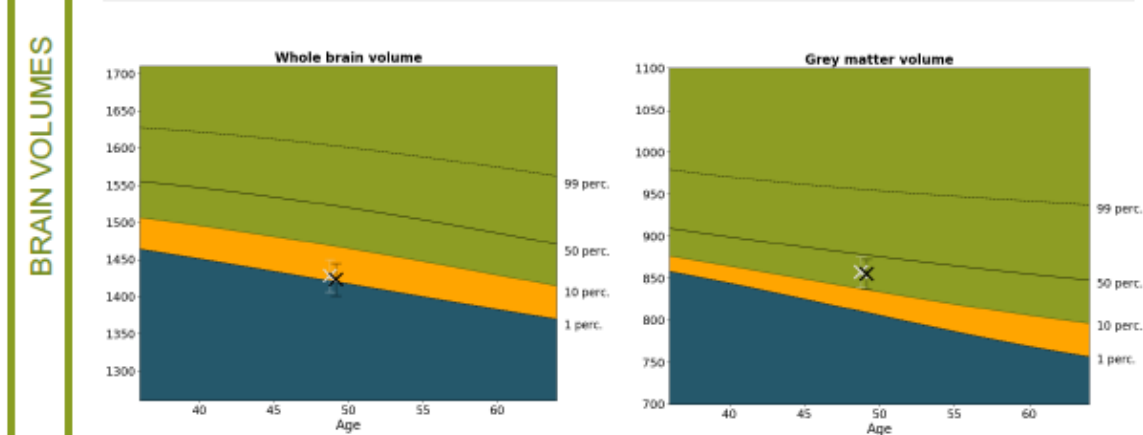
This report is approved for clinical use in the EU, AU, BR, CA and IN. Please visit www.icometrix.com or contact info@icometrix.com for more information.

MSmetrix 2.x.x Manufactured by icometrix NV, Kolonel Begaultlaan 1b/ 12, 3012 Leuven, Belgium.

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	MRI DATES
	icometrix	ICO-ID	1966	2014-11-10 2015-03-30



	Whole brain	Gray matter
Volume	1423 ml*	855 ml*
Normal range	1420 - 1603 ml*	809 - 955 ml*
Normative percentile	1.4	24.8
Annual atrophy	-0.92 %	-0.70 %
Normal atrophy	-0.20 %	-0.26 %



* Displayed brain volumes are normalized for head size. The normalization factor for this patient is 0.71.

SAMPLE This report is approved for clinical use in the EU, AU, BR, CA and IN. Please visit www.icometrix.com or contact info@icometrix.com for more information.

MSmetrix 2.x.x Manufactured by icometrix NV, Kolonel Begaultlaan 1b/ 12, 3012 Leuven, Belgium.

PRÍLOHA Č. 6 - Príprava vzoriek séra

Navrhovaný postup

1. Odoberte množstvo krvi dostatočné na kompletne naplnenie jednej 4,0 ml skúmavky so zlatým uzáverom na separáciu séra (SST).
2. Zaznamenajte presný čas začiatku odberu krvi do laboratórnej žiadanky.
3. Jemne skúmavku 5-krát prevráťte (nepretrepávajte), aby ste aktivátor premiešali s krvou. Nechajte krv zrážať počas 60 minút, vo zvislej polohe a pri izbovej teplote.
4. Vzorky krvi uchovávajte až do odstredovania pri izbovej teplote.
5. Vložte skúmavky do chladenej centrifúgy a odstredujte ich 10 minút pri otáčkach 1500 x g a pri teplote 4 °C. Ak nie je k dispozícii chladená centrifúga, vložte skúmavky najprv na 10 minút do ľadového kúpeľa a potom ich odstredujte 10 minút pri otáčkach 1500 x g.
6. Presný čas začiatku odstredovania zapíšte do záznamu o spracovaní vzoriek.
7. Po dokončení odstredovania preneste sérum zo skúmavky na odber krvi do vopred označených skúmaviek na uchovávanie alikvotnej časti séra.
8. Skúmavky na uchovávanie alikvotnej časti séra vložte vo vzpriamenej polohe do mrazničky a uchovávajte ich pri teplote -20 °C alebo nižšej až do prepravy. Je dôležité sa vyhnúť opakovanému zmrazovaniu a rozmrazovaniu, pretože sa tým poškodzujú mnohé zložky séra.
9. Odošlite v suchom ľade do centrálného laboratória.