



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ)  
«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ & ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

**2015-2016**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Θεραπεία με Rebif 44<sup>®</sup> mcg (ιντερφερόνη β – 1<sup>α</sup>) σε Έλληνες ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Μελέτη παρατήρησης για την περιγραφή της ποιότητας ζωής και καταγραφής - συλλογής δεδομένων πρακτικής στην πραγματική ζωή μέσω ερωτηματολογίων που συμπληρώνονται από τους ασθενείς.

(Treatment with Rebif 44<sup>®</sup> (interferon b -1a) in relapsing remitting multiple sclerosis in Greek patients. National Multicenter Observational , Prospective study for describing Quality of Life and Real Life Practice Data through Patients Reports Outcomes. [REBIF REAL LIFE OUTCOMES AND DATA. RE.RE.L.O.A.D](#) )

*Επιβλέποντες:*

*Καθ. Χατζηγεωργίου Γεώργιος*

*Καθ. Ζιντζαράς Ηλίας*

*Καθ. Δαρδιώτης Ευθύμιος.*

**ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**A M : M060615042**

**Ιωάννινα 2017**

## Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
Εισαγωγή και υπόβαθρο.....	4
Θεραπεία Ιντερφερόνης β- 1 α Rebif .	4
Σκεπτικό και σκοπός της προτεινόμενης μη παρεμβατικής μελέτης.....	5
Σκοπός μελέτης .....	6
Μέθοδοι δεδομένα συλλογής.....	7
Αξιολόγηση παραμέτρων Ποιότητας ζωής.....	8
Patient Report outcomes (PROs).....	8
Φαρμακευτική αγωγή και δοσολογία .....	9
Ασθενείς κριτήρια εισαγωγής - αποκλεισμού .....	9
Εγγραφα.....	10
Περίοδος παρακολούθησης και κανονισμοί διακοπής.....	11
Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.....	12
Στατιστική ανάλυση αξιολόγηση και αναφορά.....	13
Βιβλιογραφία.....	15

## Παράρτημα:

Μέσα αξιολόγησης της πορείας της θεραπείας με Rebif 44  στους ασθενείς της μελέτης:

Patient Report Outcomes (PROs ):

- Κλίμακα επιπτώσεων της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Έκδοση 2,1 (MSIS-29 V2.1) 5-10 min.....18
- Ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από τη φαρμακευτική αγωγή Έκδοση 1.4 (TXQM V.1.4 1-5 min.....19
- Στάδιο της νόσου καθοριζόμενο από τον ασθενή (MSRS-R) 1-5 min.....21

Παράρτημα:ΣΥΝΟΨΗ..... 22

Παράρτημα 2: Χρονοδιάγραμμα μελέτης - δεδομένα συλλογής.

Παράρτημα 3 : Site Screening and Enrollment Log.

## Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (σκλήρυνση κατά πλάκας) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες που οδηγούν σε καταστροφή νευραξόνων επηρεάζοντας τις λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού. Η σκλήρυνση κατά πλάκας ((ΣΚΠ)) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική ασθένεια που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), προσβάλλει πάνω από 2 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, συνήθως ξεκινά στους 20-40 ετών και είναι η πιο κοινή αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς και ενήλικες.<sup>1</sup> Παρά το γεγονός ότι δεν είναι γνωστοί όλοι οι παράγοντες γενετικών και περιβαλλοντικών κινδύνων, η αιτιολογία της (ΣΚΠ) περιλαμβάνει τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπάρχουν δύο κύριες μορφές (ΣΚΠ): Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα (RR) MS που είναι η πιο συχνή μορφή (85% -90%) και πλήττει τις γυναίκες περίπου δύο φορές πιο συχνά από τους άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών με RRMS αργότερα αναπτύσσει δευτερογενή προϊούσα μορφή της νόσου. Περίπου 10% -15% των ασθενών παρουσιάζει μια ύπουλη έναρξη της νόσου και μια σταθερή εξέλιξη, που ονομάζεται πρωτοπαθής προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. Αν και οι παράγοντες που ευθύνονται για τα διάφορα στάδια της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητοί, οι υποτροπιάζουσες μορφές της σκλήρυνσης κατά πλάκας φαίνεται να οφείλονται κυρίως στην οξεία φλεγμονή προκαλούμενη από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ ο νευροεκφυλισμός και οι χρόνιες μικρογλοιακές φλεγμονές φαίνεται να διαδραματίζουν έναν πιο σημαντικό ρόλο στις προοδευτικές μορφές της νόσου.<sup>2-3</sup> Η πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται αδιαμφισβήτητα από συσσώρευση αναπηρίας που οδηγεί τον ασθενή σε χρήση βοηθημάτων κίνησης έως και ανάγκη φροντιστή. Η συνολική διάρκεια της νόσου μπορεί να φθάσει περίπου 40 χρόνια. . Οι ασθενείς παρουσιάζουν νευρολογικά ελλείμματα σε διαφορετικές τοποθεσίες και σε διαφορετικούς χρόνους Έτσι, οι ασθενείς πάσχουν από εξελισσόμενη αναπηρία κατά μέσο όρο 30 χρόνια.<sup>3</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση γίνεται με παράγοντες γνωστούς για την ελάττωση του ποσοστού των υποτροπών της ΣΚΠ οι οποίοι είναι είτε ενέσιμοι είτε από του στόματος χορηγούμενοι.<sup>2</sup> Η χρονιότητα της νόσου, η συσσώρευση αναπηρίας και η συνεχιζόμενη φαρμακευτική αντιμετώπιση επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΚΠ.

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και των δεδομένων που σχετίζονται με αυτήν θεωρείται όλο και πιο σημαντική σε ότι αφορά την αξιολόγηση των θεραπειών, την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου και την παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας σε ασθενείς με Πολλαπλή σκλήρυνση.<sup>58,59</sup> Οι υγειονομικές αρχές (πχ EMA –European Medicines Agency) ενθαρρύνουν τη χρήση της εκτίμησης της ποιότητας ζωής και των σχετιζόμενων με αυτήν δεδομένων σε ασθενείς με χρόνιες ασθένειες<sup>60</sup> και αρκετές ομάδες έχουν δημοσιεύσει λεπτομερείς συστάσεις για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Η επιστάμενη προσοχή του ιδίου του ασθενή στη νόσο και τις επιδράσεις της αγωγής που λαμβάνει μπορεί να επηρεάσει την συμπεριφορά του, την συμμόρφωση στην αγωγή και το τελικό αποτέλεσμα της αγωγής.<sup>61,62</sup>

Οι από του στόματος αγωγές φαίνεται να υπερτερούν των ενέσιμων χορηγούμενων αγωγών αναφορικά με την βελτίωση των παραμέτρων ποιότητας ζωής.<sup>33,45,54,55</sup> Οι ενέσιμες αγωγές μπορούν να έχουν θέση καθώς βελτιώνουν τέτοιες παραμέτρους κάτι που αυτή η μελέτη πρόκειται να εξετάσει.<sup>34,35,37,41</sup>

Θεραπεία με Rebif 44 mcg (ιντερφερόνη β – 1<sup>α</sup>) σε Έλληνες ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Μελέτη παρατήρησης για την περιγραφή της ποιότητας ζωής και καταγραφής - συλλογής δεδομένων πρακτικής στην πραγματική ζωή μέσω ερωτηματολογίων που συμπληρώνονται από τους ασθενείς.

[Εθνική, Πολυκεντρική, Προοπτική Μελέτη Παρατήρησης Προϊόντος, διάρκειας 2 ετών.]

## Abstract


Multiple Sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and is one of the most common causes of neurological disability in young adults. It is characterized by multi-focal recurrent attacks of neurological symptoms and signs with variable recovery. Eventually, the majority of patients develop a progressive clinical course. The exact cause of multiple sclerosis is unknown, although an autoimmune process has been implicated. The clinical course of MS is highly variable, ranging from sub-clinical disease to rapidly progressive MS.

Multiple sclerosis occurs at any age, even in children, but is clearly more common in young people 20-40 years of age, especially in women. After an initial episode of demyelination, multiple sclerosis can follow one of three different motifs: relapsing remitting, primary progressive, secondary progressive, relapsing after a phase. Relapsing-remitting (RR) MS is the most frequent form (85%–90%) and affects women about twice as often as men. The majority of patients with RRMS later develop secondary progressive disease.<sup>2-3</sup> About 10%–15% of patients present with insidious disease onset and steady progression, termed primary progressive MS. Although the factors responsible for the different disease courses are not completely understood, the relapsing forms of MS seem to be driven mainly by acute inflammation that is initiated by adaptive immune cells, while neurodegeneration and chronic microglia-sustained inflammation seems to play a more important role in the progressive forms of the disease. The course of the disease unambiguously characterized by accumulation of disability leading patients to use motion devices and need to caregiver. The total duration of the disease can be around 40 years. Thus, patients suffering from progressive disability average 30 years.<sup>1-3</sup>

The therapeutic approach is done with known factors for lowering the rate of MS relapses which are either injection or orally administered.<sup>2</sup> The chronicity of the disease, accumulation of disability and the ongoing pharmaceutical treatment affect the quality of life of MS patients.

The evaluation of quality of life and the data associated with it is more and more important in terms of assessing therapies, predicting disease progression and provide comprehensive care to patients with Multiple sclerosis.<sup>58,59</sup> The health authorities (eg EMA -European Medicines Agency) encourage the use of the assessment of quality of life and associated with that data in patients with chronic diseases<sup>60</sup> and several groups have published detailed recommendations for assessing the quality of life. The sustained attention of the same patient to the disease and the effects of the treatment taken can affect behavior, compliance and the final result of treatment.<sup>61,62</sup>

Oral treatments seem to outweigh the injectables administered actions concerning the improvement of quality of life parameters.<sup>33,45,54,55</sup> Injectable treatments can improve position as such parameters which this study is to consider.<sup>44,54,55</sup>

Rebif 44  (interferon b -1a) : treatment in relapsing remitting multiple sclerosis in greek patients. National Multicenter Observational Prospective study for describing Quality of Life and Real Life Practice Data through Patients Reports Outcomes. Duration 2 years.

**REBIF REAL LIFE OUTCOMES AND DATA. (RE.RE.L.O.A.D).**

## Εισαγωγή και Υπόβαθρο

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια πολύ-εστιακή πάθηση της λευκής ουσίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), που οδηγεί σε φλεγμονή, απομυελίνωση και βλάβη των νευρωνικών αξόνων. Εμφανίζεται σαν πολύ-εστιακή ασθένεια με υποτροπές και περιόδους ύφεσης, ή με χρόνια και κλιμακούμενη εξέλιξη. Είναι η κύρια αιτία για χρόνιες νευρολογικές αναπηρίες της νεαρής ηλικίας. Η κλινική πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι εξαιρετικά μεταβλητή, κυμαίνεται από υποκλινική νόσο σε ταχέως εξελισσόμενη σκλήρυνση κατά πλάκας<sup>1,26</sup>. Εικάζεται ότι η υποκείμενη ανοσοπαθολογία περιλαμβάνει μια αυτοάνοση επίθεση αυτοαντιδραστικών Τ λεμφοκυττάρων.<sup>24</sup>

Παράλληλα με τους αυτοάνοσους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της ασθένειας, πρόσθετοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο όπως το γενετικό υπόβαθρο, μολυσματικοί (κυρίως ιοί, όπως ο HHV-6) και περιβαλλοντικοί παράγοντες.<sup>25-30</sup>

Η δραστηριότητα της ασθένειας παρακολουθείται μέσω της καταγραφής της συχνότητας και βαρύτητας των υποτροπών και μετρώντας την πρόοδο της αναπηρίας. Επιπροσθέτως η Μαγνητική Τομογραφία είναι σημαντικό και αντικειμενικό μέτρο της έντασης και βαρύτητας της ασθένειας. Για τη Μαγνητική Τομογραφία η ενίσχυση με γαδολίνιο προτείνεται σαν ένα χρήσιμο εργαλείο στην επιλογή των ασθενών για τους οποίους θα εφαρμοστεί θεραπευτική αγωγή με παράγοντες γνωστούς για την μείωση του ποσοστού υποτροπών της ΣΚΠ.<sup>16,19,31</sup>

## Θεραπεία Ιντερφερόνης β-1<sup>α</sup>

Κατά τις δύο προηγούμενες δεκαετίες μεγάλη πρόοδος έχει επιτελεστεί στην ανάπτυξη ανοσοτροποποιητικών αγωγών της ΣΚΠ. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ιντερφερόνη β-1<sup>α</sup> έχει ευεργετικές συνέπειες σε κάποιες παραμέτρους της δράσης της πάθησης.<sup>1,15,41</sup> Παρότι η ιντερφερόνη β δε μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία της ΣΚΠ, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το φάρμακο αυτό είναι ένα πολύ χρήσιμο φαρμακολογικό εργαλείο, με σκοπό την αποτροπή μη αναστρέψιμων βλαβών στο ΚΝΣ, ως αποτέλεσμα της ΣΚΠ.<sup>36</sup>

Στη μελέτη PRISMS πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη διετής αξιολόγηση ασθενών με υποτροπιάζουσα – υφέσιμη ΣΚΠ, που αντιμετωπίζεται με ιντερφερόνη β-1<sup>α</sup> (Rebif) 22 ή 44 mg, χορηγούμενο υποδορίως, 3 φορές εβδομαδιαίως. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το διάμεσο ποσοστό αύξησης της βλάβης στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, μετά από 1 χρόνο είναι 6.4, συγκρινόμενο με μια ελάττωση μεγέθους 3,5 και 4,5 αντίστοιχα, στις δύο ομάδες που ελάμβαναν θεραπεία.<sup>13-15</sup>

## REBIF®

Το Rebif® (Ιντερφερόνη β-1<sup>α</sup>) είναι μια ανθρώπινη Ιντερφερόνη που υπάγεται στην θεραπευτική κατηγορία των ανοσοκινητών. Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1<sup>α</sup> εμφανίζει από το μη πολυεκθετική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Ο αρχικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι της τάξης των λεπτών και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι αρκετές ώρες, με πιθανή παρουσία εν τω βάθει διαμερίσματος.<sup>18</sup> Όταν χορηγείται υποδορίως ή ενδομυϊκά, τα επίπεδα Ιντερφερόνης βήτα στον ορό παραμένουν χαμηλά, αλλά εξακολουθούν να είναι μετρήσιμα μέχρι 12-24 ώρες μετά τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif

προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα. Μετά από μία δόση 60 μικρογραμμάτων, η μέγιστη κορυφή συγκέντρωσης, όπως μετρείται με ανοσομέτρηση είναι περίπου 6 έως 10 IU/ml και εμφανίζεται κατά μέσο όρο περίπου 3 ώρες μετά τη δόση. Μετά την υποδόρια χορήγηση στην ίδια δόση επαναλαμβανόμενη κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, λαμβάνει χώρα μετρίου βαθμού συσσώρευση (περίπου 2,5x AUC).

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5 A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής. Η ιντερφερόνη βήτα-1 α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.<sup>18</sup>

### **Σκεπτικό και σκοπός της προτεινόμενης Μη Παρεμβατικής Μελέτης**

Οι νευρολόγοι στη καθημερινή κλινική πρακτική, χρησιμοποιούν και τις 2 μορφές της Ιντερφερόνης β -1<sup>α</sup>, ώστε να ρυθμίσουν τη δράση της υποτροπιάζουσας – υφέσιμης ΣΚΠ. Η απόφαση για τη χρησιμοποίηση ενός από τα δυο προϊόντα βασίζεται τόσο σε ενδείξεις προερχόμενες από κλινικές μελέτες όσο και στην προσωπική εμπειρία του ιατρού, αναφορικά με τις εξειδικευμένες ανάγκες περίθαλψης του ασθενούς.<sup>52</sup> Στην απόφαση για τον τύπο θεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμμόρφωση του ασθενούς στην προτεινόμενη θεραπεία. Η ποικίλη βιολογική απόκριση στην ιντερφερόνη β υποδεικνύει ότι η δόση πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Η συμμόρφωση και η ικανοποίηση από την θεραπεία είναι στοιχεία τα οποία θα αντληθούν από τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια των ασθενών.<sup>14,46,56</sup>

Υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι η θεραπεία της ΣΚΠ πρέπει να ξεκινά το νωρίτερο δυνατόν. Σε συνδυασμό με την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μια έγκαιρη αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής πρέπει να αποφασιστεί στις περιπτώσεις όπου το συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο μπορεί να μη είναι το κατάλληλο.<sup>17</sup>

Στην παρούσα μη παρεμβατική μελέτη τόσο οι παράμετροι ποιότητας ζωής με την αντίστοιχη αξιολόγηση των δεδομένων συσχετιζόμενων με αυτή, η αξιολόγηση των οφελών στον ασθενή που προσδίδει η θεραπευτική προσέγγιση και οι πληροφορίες που συλλέγονται αποκτούν μεγαλύτερη σημασία σε μια εποχή που η φροντίδα και τα συστήματα υγείας αποκτούν όλο και περισσότερο “ασθενο- κεντρικό” χαρακτήρα.<sup>46</sup> Τέτοια δεδομένα δίνουν την ευκαιρία στους ασθενείς να μοιράζονται σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση της νόσου τους, τη χρήση των φαρμάκων την συμμόρφωση ή/και την παραμονή σε μια φαρμακευτική αγωγή στα πλαίσια της πραγματικής ζωής.<sup>21,31</sup>

Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα μέσω αυτών των ερωτηματολογίων σε συνδυασμό με τις κλινικές παραμέτρους, τα αποτελέσματα των μαγνητικών τομογραφιών θεωρούνται χρήσιμα εργαλεία για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων έναρξης αλλά και αλλαγής της θεραπείας ασθενών με ΣΚΠ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία που λαμβάνουν.<sup>43-45,47</sup>

## Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των παρακάτω (βλ. και παράρτημα 1):


- Περιγραφή της ποιότητας ζωής ελλήνων ασθενών με RRMS (Relapsing remitting multiple sclerosis) που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif® 44 mg x 3 εβδομαδιαίως, στην πραγματική ζωή, χρησιμοποιώντας αναφορές μέσω PROs (Patient Report Outcomes).<sup>12,20,21</sup>
- Ικανοποίηση από τη θεραπεία σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς ή/και ασθενείς που άλλαξαν σε πρόσφατα θεραπεία σε Rebif 44mg x 4εβδομαδιαίως<sup>23</sup>
- Συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mg x 4εβδομαδιαίως<sup>51</sup>
- Της ασθένειας της ΣΚΠ
- Της κλινικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας με Rebif 44(υποτροπές/αναπηρία)
- Την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν Rebif 44mg
- Των κριτηρίων τροποποίησης της θεραπείας κάτω από τη συνήθη κλινική πρακτική<sup>38</sup>
- Την ασφάλεια και ανοχή του Rebif® 44mg

**Μέθοδοι - δεδομένα συλλογής** (βλ. και παράρτημα 1):

Η αξιολόγηση των παραπάνω θα γίνει με βάση τις ακόλουθες εξετάσεις:

- A. Ποιότητα ζωής :Κλίμακα επιπτώσεων Σκλήρυνσης κατά Πλάκας(MSIS - 29)κάθε 12 μήνες<sup>18,48-50</sup>
- B. Εξέλιξη της νόσου στάδια της νόσου καθοριζόμενα από τον ασθενή κάθε 12 μήνες (MSRS-R)<sup>22</sup>
- Γ. Ικανοποίηση από τη θεραπεία : TSQM(1 μήνας και κάθε 12 μήνες)<sup>23</sup>
- Δ. Κλινική υποτροπή νευρολογική εξέταση , MRI (magnetic resonance imaging – μαγνητική τομογραφία) | εάν είναι διαθέσιμη | κάθε 6 μήνες<sup>20</sup>
- E. Αναπηρία – λειτουργική κλίμακα αξιολόγησης :
  - κλίμακα EDSS(expanded disability status scale – κλίμακα εκτίμησης της αναπηρίας)<sup>21,38</sup>
  - κλίμακα FSS (functional systems score – επίδοση λειτουργικών συστημάτων)
  - κλίμακα MSFC (multiple sclerosis functional composite score – κλίμακα λειτουργικής αξιολόγησης ΣΚΠ)

## Οι παρακάτω πληροφορίες θα συλλεχθούν και αξιολογηθούν:

- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα συνήθους χρήσης του Rebif  44 mcg
- Πρότερες θεραπείες και άλλες ασθένειες που έχουν ληφθεί από τον ασθενή (συμπεριλαμβανομένων αγωγών για υποτροπές, συγχορηγούμενες θεραπείες για άλλες παθήσεις, κ τυχόν παλαιότερη τυχόν τερματισμένη αγωγή με Rebif
- Αιτίες και συνθήκες για αλλαγές (συμπεριλαμβάνεται εδώ το ιστορικό, η 1<sup>η</sup> διάγνωση της ΣΚΠ, σημαντικά συμπτώματα, εξέλιξη ασθένειας, αριθμός και διάρκεια υποτροπών.
- Η ανεκτικότητα στο REBIF θα παρακολουθηθεί.

Για το λόγο αυτό, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕς) ανεξάρτητα της σχέσης αιτίου – αποτελέσματος πρέπει να καταγράφουν. Η αξιολόγηση αιτίου – αποτελέσματος θα γίνει ξεχωριστά. Αυτό είναι απαραίτητο για την ανίχνευση κάθε πιθανής, μη καταγεγραμμένης αντίδρασης στη φαρμακευτική αγωγή (ADR). Για αναμενόμενες (ΑΕς) συμβουλευτείτε τα τοπικά έγγραφα του προϊόντος (ΠΧΠ).

## Αξιολόγηση παραμέτρων Ποιότητας ζωής

Οι εταιρείες μετά τη κυκλοφορία ενός φαρμάκου είναι υπεύθυνες να συνεχίσουν τις κλινικές μελέτες ώστε να εκτιμηθεί περαιτέρω η αξία ενός φαρμάκου, απαντώντας σε ερωτήσεις σχετικά με την αξία ενός φαρμάκου στον πραγματικό κόσμο, πέρα από τη σχέση οφέλους – κινδύνου και της τιμής του φαρμάκου, τα δεδομένα ποιότητας ζωής και τα κοινωνικοοικονομικά δεδομένα είναι σημαντικοί παράγοντες.<sup>12</sup> Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, η συλλογή και ανάλυση των δεδομένων που σχετίζονται με αυτήν είναι σημαντικοί παράμετροι αξιολόγησης θεραπειών όπως και εργαλεία πρόβλεψης εξέλιξης της νόσου με απώτερο στόχο την καλύτερη φροντίδα των ασθενών με σκλήρυνση κατά Πλάκας.<sup>19</sup>

## (PROs) Patient Report Outcomes

Τα (PROs) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση των οφελών που προσδίδει μια θεραπευτική παρέμβαση στον ασθενή. Διεθνώς τα (PROs) λαμβάνουν όλο και περισσότερη προσοχή και αποκτούν όλο και μεγαλύτερη σημασία σε μια “ασθενο-κεντρική” θεραπευτική προσέγγιση αποτελώντας πια, χρήσιμο εργαλείο στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.<sup>31</sup>

Τα (PROs) συμπληρώνονται από τον ασθενή μόνο του χωρίς τη βοήθεια /διευκόλυνση/εξήγηση κ.α. του θεράποντος ιατρού. Τα συμπτώματα που αναφέρονται στα (PROs) είναι απόλυτα συνδεδεμένα με την νόσο και την αγωγή. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής είναι πολυδιάστατη και μπορεί να αποτυπώσει παράγοντες που αξιολογούν την επίδραση της νόσου και της φαρμακευτικής αγωγής στην καθημερινότητα του ασθενή από πολλές απόψεις.<sup>40,42</sup>



## Στοιχεία που αξιολογούνται από τα (PROs) είναι:<sup>5,57</sup>

- διάφορα συμπτώματα τα οποία συχνά δε είναι εμφανή σε παρατηρητές-αξιολογητές (πχ. Κόπωση, πονοκέφαλος)
  - ο ψυχολογικά συμπτώματα (πχ. Κατάθλιψη, άγχος αγωνία κ.α.)
  - ο συμπτώματα που εμφανίζονται απουσία του αξιολογητή (πχ. Διαταραχές ύπνου)
- συχνότητα συμπτωμάτων ( πχ. Το σύμπτωμα /μέρα /εβδομάδα/μηνα )
- σοβαρότητα των συμπτωμάτων (ήπια /μέτριο/σοβαρό )
- φύση και σοβαρότητα μιας αναπηρίας /ανικανότητας από τη νόσο (πχ δυσκολία αναπνοής σοβαρή/μέτρια κ.α.)
- επίδραση της νόσου στην καθημερινότητα , σε ποιο βαθμό επηρεάζει η νόσος λειτουργίες της καθημερινότητας
- πως νιώθει ο ίδιος ο ασθενής με τη νόσο//θεραπεία του (πχ είναι ικανοποιημένος με τη αγωγή)
- πως αντιμετωπίζει ο ασθενής την κατάσταση και την αγωγή του.

Στην συγκεκριμένη μελέτη για την συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων θα χρησιμοποιηθούν τα παρακάτω (PROs):

- Κλίμακα επιπτώσεων Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (MSIS – 29) v 2.1<sup>48-50</sup>
- Ερωτηματολόγιο σταδίων της νόσου καθοριζόμενα από τον ασθενή(MSRS-R)<sup>22</sup>
- Ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM)V 1.4<sup>54</sup>

## Φαρμακευτική αγωγή και δοσολογία

- Φαρμακευτική αγωγή: Ενέσιμο διάλυμα σε παραγεμισμένη σύριγγα., Το Rebif® διατίθεται σε τρεις περιεκτικότητες: 8,8 μικρογραμμάρια, 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια. Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif®, το Rebif 8,8 μικρογραμμάρια και το Rebif 22 μικρογραμμάρια είναι διαθέσιμα σε συσκευασία που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας.
- Ενεργό συστατικό: Ιντερφερόνη β – 1<sup>α</sup>
- Θεραπευτική ομάδα (οικογένεια): Ανοσοκινητών , Ιντερφερόνη
- Υποδερμική ένεση : Οι εντεταγμένοι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία υψηλής δόσης (44mcg), υποδερμικά , 3 φορές εβδομαδιαίως.
- Οδηγίες για ενέσεις: Το Rebif® χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Ο ασθενής πρέπει να επιλέξει μια περιοχή του σώματος του όπου θα γίνει η ένεση και κάθε φορά πρέπει να επιλέγει διαφορετικές περιοχές. Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγηθεί σωστά με το πώς θα χορηγήσει το Rebif® (Οδηγίες Φαρμακευτικής Αγωγής).<sup>1</sup>

## Ασθενείς – κέντρα

Περίπου 350 ασθενείς .30 κέντρα θα συμπεριληφθούν σε αυτή την μη παρεμβατική μελέτη. Κάθε κέντρο θα παρακολουθήσει/καταγράψει περιστατικά ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση υποτροπιάζουσας – υφέσιμης ΣΚΠ. Αυτοί είναι ασθενείς που τους έχει χορηγηθεί χαμηλή δόση Ιντερφερόνης για τουλάχιστον 3 μήνες προτού αρχίσει η μελέτη και για τους όποιους η μετάβαση στη μεγάλη δόση έχει προγραμματιστεί για την περίοδο ένταξης ή εντός 3 μηνών από την ένταξη. Οι ασθενείς αυτοί θα λάβουν την τυπική , υπό κανονικές συνθήκες χορηγούμενη, θεραπεία υψηλής δόσης Ιντερφερόνης β -1<sup>α</sup> . παλαιότερη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σαν βασική θεραπεία για οξεία επεισόδια (υποτροπής) δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού. Πάραυτα οι ασθενείς δε θα πρέπει να λάβουν ανταγωνιστική θεραπεία για την ΣΚΠ ή άλλη ανοσοτροποποιητική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Περίοδος ένταξης ασθενών 12 μήνες – εκτιμώμενη διάρκεια μελέτης 24 μήνες .

## Κριτήρια εισαγωγής:

Ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με υποτροπιάζουσα – υφέσιμη ΣΚΠ με τη διάγνωση νευρολόγου, οι οποίοι έχουν ξεκινήσει χαμηλή δόση Ιντερφερόνης για τουλάχιστον 3 μήνες προτού αρχίσει η μελέτη και για τους οποίους η μετάβαση στη μεγάλη δόση έχει προγραμματιστεί για την περίοδο ένταξης ή εντός 3 μηνών από την ένταξη. ή/και ασθενείς που έχουν αρχίσει την υψηλή δόση Ιντερφερόνης 44mcg εντός 3 μηνών από την ένταξη.

- Ασθενείς που έχουν υπογράψει γραπτή συγκατάθεση πριν από την είσοδο στη φάση της διαλογής της μελέτης.
- Ασθενείς που είναι πρόθυμοι να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια της μελέτης.

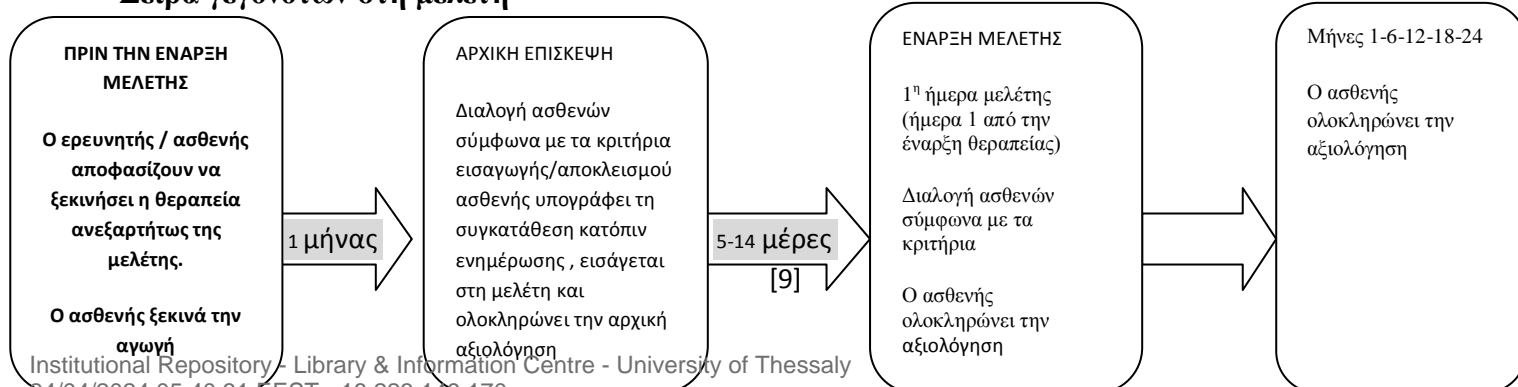
## Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς που αδυνατούν να κατανοήσουν τα ερωτηματολόγια
- Ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστική θεραπεία για την ΣΚΠ ή άλλη ανοσοτροποποιητική θεραπεία
- Ασθενείς που δεν είναι πρόθυμοι να συμμετέχουν στη μελέτη.

## Στρατολόγηση ασθενών

Διαδοχική στρατολόγηση μετά την απόφαση για έναρξη θεραπείας με Rebif<sup>®</sup> 44mcg και τον προσδιορισμό της καταλληλότητας του ασθενή και την προθυμία του να συμμετάσχει.(Screening log βλ. και παράρτημα 4)

## Σειρά γεγονότων στη μελέτη



## Έγγραφα :

Πρωτόκολλο, Έντυπο συγκατάθεσης, Screening log (καταγραφή ροής ασθενών), Έντυπο καταγραφής περιστατικού crf

Αυτή η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση Καλής Κλινικής Πρακτικής, τις κατευθυντήριες γραμμές και τις τοπικές ρυθμιστικές απαιτήσεις. Η έγκριση για το πρωτόκολλο της μελέτης και όλων των τροποποιήσεων προέρχεται από τοπικές επιτροπές δεοντολογίας. Η γραπτή συγκατάθεση θα πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν από κάθε αξιολόγηση που έχει επιλεγεί να πραγματοποιηθεί. Αυτή η μη παρεμβατική μελέτη θα κατατεθεί για έγκριση στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Τα δεδομένα θα καταγράφονται υπό ανωνυμία.

## Αρχική επίσκεψη

Στην αρχική επίσκεψη θα καταγράφονται:

- Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία)
- Καταλληλότητα σύμφωνα με την εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος
- Ιατρικό/χειρουργικό ιστορικό και συννοσηρότητες
- Ιστορικό της νόσου (συμπεριλαμβάνεται ημερομηνία διάγνωσης νόσου, τελευταίας υποτροπής, αριθμό υποτροπών κατά τα τελευταία 2 έτη, πριν την εισαγωγή στη μελέτη, είδη θεραπειών, ημερομηνία έναρξης/λήξης θεραπείας)
- κλίμακα επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1
- ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4
- εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R
- διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ, ΑΣΕΕ, ΣΑΣ)

## ΕΠΙΣΚΕΨΗ 2 (έναρξη μελέτης /ημέρα 1 έως 1 μήνα αφοτου άρχισε η αγωγή με Rebif44mcg :

- καταλληλότητα (συμφώνα με ΠΧΠ)
- τεστ εγκυμοσύνης
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ, ΑΣΕΕ, ΣΑΣ)

## ΕΠΙΣΚΕΨΗ 3 (1<sup>ος</sup> μήνας)

- (TSQM) V1.4
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ, ΑΣΕΕ, ΣΑΣ)

## ΕΠΙΣΚΕΨΗ 4 (6<sup>ος</sup> μήνας)

- διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif® 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ, ΑΣΕΕ, ΣΑΣ)

### **ΕΠΙΣΚΕΨΗ 5( 12<sup>ος</sup> μήνας)**

- κλίμακα επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1
- ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4
- εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R
- διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif® 44mcg

### **ΕΠΙΣΚΕΨΗ 6( 18<sup>ος</sup> μήνας)**

- διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif® 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)

### **ΕΠΙΣΚΕΨΗ 7( 24<sup>ος</sup> μήνας ολοκλήρωση μελέτης)**

- κλίμακα επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1
- ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4
- εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R
- διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)
- συγχρηγούμενες αγωγές, συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif® 44mcg

### **Περίοδος παρακολούθησης και κανονισμοί διακοπής**

Ο θεράπων ιατρός αποφασίζει για τη χρήση ,δοσολογία, και διάρκεια της θεραπείας. Η διάρκεια της μη παρεμβατικής μελέτης έχει σχεδιαστεί για 24 μήνες . παράντα ο θεράπων ιατρός μπορεί να τροποποιήσει /διακόψει τη θεραπεία ανά πάσα στιγμή. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να καταγραφεί και να σχολιαστεί. Κάθε κέντρο διαθέτει χρονική περίοδο ένταξης ασθενών ανάλογη με τα χρονοδιαγράμματα τα οποία έχουν αναλυθεί.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων (ενεργειών)**

Όλες οι παρατηρηθήσες ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξάρτητα με την υποπτευόμενη σχέση αίτιου-αποτελέσματος με το REBIF® 44mcg θα καταγράφονται στις αντίστοιχες σελίδες ανεπιθύμητων ενεργειών του έγγραφου καταγραφής περιστατικού (crf).

## Ορισμοί<sup>58</sup>

Ως **ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ)** ορίζεται οποιοδήποτε μη επιθυμητό ιατρικό συμβάν που εκδηλώνει ένας ασθενής ή άτομο που συμμετέχει σε κλινική μελέτη, στον οποίο χορηγείται ένα φαρμακευτικό προϊόν και το οποίο συμβάν δεν έχει απαραίτητα αιτιώδη σχέση με την εν λόγω θεραπεία.

Ως **Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΣΑΣ)** ορίζεται οποιοδήποτε μη επιθυμητό ιατρικό συμβάν το οποίο σε οποιαδήποτε έκταση /δόση φάρμακου :

- οδηγεί σε θάνατο /απειλητικό για τη ζωή(ο ασθενής ήταν σε άμεσο κίνδυνο θανάτου την ώρα του συμβάντος)
- απαιτεί νοσηλεία /παράταση νοσηλείας
- οδηγεί σε επίμονη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα
- είναι συγγενής ανωμαλία/γενετήσιο ελάττωμα
- άλλη ιατρικά σημαντική κατάσταση(συμβάντα όχι άμεσα απειλητικά για τη ζωή συντελλόντα σε θάνατο/νοσηλεία σε νοσοκομείο , αλλά μπορούν να θέσουν τον ασθενή σε κίνδυνο ή μπορούν να χρειαστούν παρέμβαση για την αποτροπή ενός από τα παραπάνω αναφερθέντα στους ορισμούς συμβάντα.(εντατικές θεραπείες σε θάλαμο εντατικής παρακολούθησης ή κατοίκων ,διαταραχές που δεν συνεπάγονται νοσηλεία , εξάρτηση από το φάρμακο ή λανθασμένη χρήση του φαρμάκου).

Ως **Ανεπιθύμητο Συμβάν Ειδικού Ενδιαφέροντος(ΑΣΕΕ)** ορίζεται οποιοδήποτε ΑΣ (σοβαρό ή μη σοβαρό) επιστημονικής και ιατρικής ανησυχίας που σχετίζεται άμεσα με το προϊόν και για το οποίο απαιτείται συνεχή παρακολούθηση και άμεση κοινοποίηση από τον Ερευνητή προς τον Χορηγό.

Ως **Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο** ορίζεται ως απόκριση σε φάρμακο που είναι βλαβερή και όχι σκόπιμη και που προκύπτει σε δοσολογίες που συνήθως χορηγούνται σε ανθρώπους για προφύλαξη , διάγνωση ή θεραπεία ασθενείας.

Ως **Μη αναμενόμενο ανεπιθύμητο συμβάν / μη σχετιζόμενο και υποπτευόμενο** ορίζονται ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα των οποίων η φύση ή η βαρύτητα δεν είναι σύμφωνη με πληροφορίες από τα σχετικά με τη θεραπεία έγγραφα και προσθέτει σημαντικές πληροφορίες στην ιδιαιτερότητα/βαρύτητα ενός ήδη γνωστού ανεπιθύμητου συμβάντος ήδη καταγεγραμμένου. Μη σχετιζόμενο /υποπτευόμενο σημαίνει μια σχέση αιτίου αποτελέσματος μεταξύ φαρμάκου και συμβάντος είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα ή αντίστοιχα μακρινή/απίθανη. Η άνω αξιολόγηση της αιτιότητας δείχνει σε τι βαθμό το ανεπιθύμητο συμβάν θεωρείται ότι έχει προκληθεί από το υποπτευόμενο φάρμακο. Η αιτιότητα μπορεί να αξιολογηθεί ως “πιθανή” , “δυνατή”, ή μακρινή / απίθανη”. Η αξιολογηση αυτή είναι σημαντική για την αναφορά /καταγραφή των ανεπιθύμητων συμβάντων και η κατηγοριοποίηση είναι σύμφωνη με τις οδηγίες του WHO (World Health Organization) “ αντίστοιχα και η βαρύτητα μπορεί να αξιολογηθεί πάλι σύμφωνα με τις τυπικές βαθμολογίες WHO ήπια /1<sup>ου</sup> βαθμού, μέτρια /2<sup>ου</sup> βαθμού, δριμεία/3<sup>ου</sup> βαθμού, απειλητική για τη ζωή/4<sup>ου</sup> βαθμού .

## Στατιστική ανάλυση , Αξιολόγηση και Αναφορά (προσχέδιο)(βλ. επίσης Σύνοψη)

### Προσδιορισμός μεγέθους δείγματος

Αν και δεν υπάρχει επίσημος προσδιορισμός μεγέθους του δείγματος , η ισχύς της μελέτης θα καθοριστεί με βάση το προγραμματισμένο μέγεθος δείγματος.

Σύμφωνα με τους Hobart et Al (2001) <sup>57</sup> οι τυπικές αποκλίσεις της σωματικής και ψυχολογικής παραμέτρου της κλίμακας – ερωτηματολογίου , της MSIS-29 V2.1(τυποποιημένη σε ένα εύρος 0-100) δεν υπερέβαινε το 27 στο δείγμα κοινότητας. Με έναν υποτιθέμενο συσχετισμό 0,5 μεταξύ των τιμών της σωματικής και ψυχολογικής συνιστώσας της MSIS-29 κατά την έναρξη και των τιμών μετά την έναρξη της μελέτης, ένας αριθμός **350** ατόμων παρέχουν ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην MSIS-29 με μήκος που δεν υπερβαίνει τους 7 βαθμούς.

### Πληθυσμοί ανάλυσης:

#### Όλος ο πληθυσμός που έχει συναινέσει

- όλοι οι ασθενείς που συναίνεσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη παρατήρησης

#### πληθυσμός ανάλυσης ασφάλειας

- όλοι οι ασθενείς που συναίνεσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη παρατήρησης
- οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 6 μήνες αγωγή με Rebif 44mcg

#### πληθυσμός πλήρους ανάλυσης

- οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 6 μήνες αγωγή με Rebif 44mcg
- οι ασθενείς που είχαν αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά τη έναρξη για οποιαδήποτε μέτρηση αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί τόσο περιγραφικά όσο και επεξηγηματικά. Όλα τα δεδομένα θα συνοψιστούν σε καταμέτρηση μη ελλειπόντων στοιχείων μέσης τιμής , τυπικής απόκλισης, ελάχιστο, μέγιστο, διάμεσο, Q1,Q3 για τις ποσοτικές μεταβλητές και μετρήσεις και ποσοστά για κατηγορικά δεδομένα.<sup>54-56</sup>

Μια ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί όταν ο τελευταίος ασθενής συμπληρώσει 12 μήνες στη μελέτη . περιγραφική ενδιάμεση ανάλυση θα εξεταστεί αν πραγματοποιηθεί.

Καθώς πρόκειται για περιγραφική μελέτη και δεν υπάρχει επιβεβαίωση κάποιας υπόθεσης δε θα γίνει προσαρμογή του επιπέδου σημαντικότητας άλφα.<sup>53</sup>

Η αποτελεσματικότητα θα περιγραφεί μέσω της μεταβολής στα ερωτηματολόγια των ασθενών από την αρχική τιμή αναπροσαρμοζόμενη κ για άλλες μεταβλητές όπως εφαρμόζεται, καθώς και μέσω της EDSS και το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (annualized relapse rate ,ARR,).

Τελική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί όταν κ εφόσον όλοι οι ασθενείς ολοκληρώσουν τη βασική μελέτη 24 μηνών.

### **Ανάλυση πρωτεύοντος τελικού σημείου**

Σύγκριση της ποιότητας ζωής κάθε 12 μήνες έναντι της αρχικής τιμής μέσω του MSIS-29. Περιγραφική ανάλυση των δεδομένων μέση , διάμεση τυπική απόκλιση, τεταρτημόρια και ακραίες τιμές. Θα παρέχονται διαστήματα εμπιστοσύνης και αλλά συνοπτικά στατιστικά στοιχεία. Μοντέλο συνδιακύμανσης (ANCOVA) προσαρμοσμένο για ορισμένες μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της αλλαγής από την αρχική τιμή στην MSIS-29.

### **Ανάλυση δευτερευόντων τελικών σημείων**

Τα δεδομένα θα αναλυθούν περιγραφικά χρησιμοποιώντας δεδομένα όπως: μέση , διάμεση ,τυπική απόκλιση, τεταρτημόρια και ακραίες τιμές για τις συνεχείς μεταβλητές και μετρήσεις και ποσοστά για τις κατηγορικές. Θα παρέχονται διαστήματα εμπιστοσύνης και αλλά συνοπτικά στατιστικά στοιχεία. Μοντέλο συνδιακύμανσης (ANCOVA) προσαρμοσμένο για ορισμένες μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της αλλαγής από την αρχική τιμή. Θα χρησιμοποιηθούν δοκιμασίες όπως Shapiro – Wilk μαζί με καμπύλες Q-Q για την αξιολόγηση της κανονικότητας των μεταβλητών.

- Η κλινική αποτελεσματικότητα θα αξιολογείται κάθε 6 μήνες με την κλίμακα EDSS.
- Η εξέλιξη της νόσου θα αξιολογείται κάθε 12 μήνες με την βοήθεια της κλίμακας MSRS-R
- Η ικανοποίηση από τη θεραπεία θα αξιολογηθεί τον 1ο μήνα και κάθε 12 μήνες χρησιμοποιώντας το (TSQM) V1.4
- Οι μαγνητικές τομογραφίες εάν είναι διαθέσιμες σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο ιατρικής φροντίδας θα συλλέγονται κάθε 6 μήνες για τη μέτρηση της κλινικής υποτροπής

### **Ανάλυση ασφάλειας**

Η συχνότητα και το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ΑΣ , ΣΑΣ, και ΑΣΕΕ θα πρέπει να αναφέρονται όπως και πρώιμη διακοπή και λοιπά δεδομένα ασφάλειας.

## Βιβλιογραφία

1. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf)
2. <http://library.med.utah.edu/kw/ms/>
3. [www.eof.gr/θεραπευτικές\\_παρεμβάσεις\\_στην\\_πολλαπλή\\_σκλήρυνση\\_\(Αντώνης\\_Ρόμπος,\)](http://www.eof.gr/θεραπευτικές_παρεμβάσεις_στην_πολλαπλή_σκλήρυνση_(Αντώνης_Ρόμπος,)_)
4. <http://www.medscape.com//resource/ms>
5. <http://www.sei.cmu.edu/architecture/definitions.html>
6. Patient Reported Outcomes in Multiple Sclerosis: A Review of Literature (P2.134), Vivek Khurana<sup>1</sup>, Aoife Callan<sup>3</sup> and Jennie Medin
7. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
8. Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15, Ludwig Kappos<sup>1</sup>, Jens Kuhle<sup>1</sup>, Juha Multanen<sup>2</sup>, Marcelo Kremenchutzky<sup>3</sup>, et al.
9. Dose and Frequency of Administration of Interferon-Beta Affect its Efficacy in Multiple sclerosis, Mohammed K. Sharief
10. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria” CH Polman, SC Reingold, G Edan, M Filippi... - *Annals of ...*, 2005 - Wiley Online Library
11. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey FD Lublin, SC Reingold - *Neurology*, 1996 - AAN Enterprises
12. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif®), administered by autoinjection or manual injection in ... D Mikol, M Lopez-Bresnahan... - *Multiple Sclerosis ...*, 2005 - journals.sagepub.com
13. Health-related quality of life in multiple sclerosis, RA Rudick, DM Miller - *CNS drugs*, 2008 – Springer Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis, AK Isaksson, G Ahlström... - *Journal of Neurology*, ..., 2005 - jnnp.bmj.com
14. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379–82.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
16. The multiple sclerosis rating scale, revised (MSRS-R): Development, refinement, and psychometric validation using an online community Paul Wicks Email author, Timothy E Vaughan and Michael P Massagli, *Health and Quality of Life Outcomes* 201210:70
17. Measuring treatment satisfaction in MS: Is the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication fit for purpose? Patrick Vermersch, Jeremy Hobart, Catherine Dive-Pouletty, Sylvie Bozzi, Steven Hass, Patricia K Coyle
18. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr. Opin. Neurol.* 2007;20:269–274. [PubMed]
19. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52:61–76. [PubMed]
20. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*. 1999;399:A40–A47. [PubMed]
21. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247–269. [PubMed]
22. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1998;36:S6–S11. [PubMed]
23. Charcot M. Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz Hosp.* 1868;141:554–5. 557–8.
24. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683-747. [PubMed]
25. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907–911. [PubMed]
26. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1175–1189. [PMC free article] [PubMed]
27. Development of oral agent in the treatment of multiple sclerosis: how the first available oral therapy, fingolimod will change therapeutic paradigm approach Claudio Gasperini<sup>1</sup> and Serena Ruggieri<sup>2</sup>



28. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS. Arnoldus JH<sup>1</sup>, Killestein J, Pfenning LE, Jelles B, Uitdehaag BM, Polman CH.
29. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon- $\beta$ 1a (Avonex®) treatment P Vermersch J de Seze B Delisse S Lemaire T Stojkovic
30. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis Naghmeh Mokhber, MD, 1† Amir Azarpazhooh, PhD, 3,4,5† Elias Orouji, MD, 2 Bita Khorram, MD, 2 Morteza Modares Gharavi, PhD, 1 Sorayya Kakhi, MD, 2 Hoda Khallaghi, MD2 and Mahmoud Reza Azarpazhooh, MD2 \*
31. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C et al. Influence of interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual. Life Outcomes* 2006; 4: 96
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452
33. Beiske AG, Naess H, Aarseth JH et al. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13: 386–392. 24. Murphy N, Confavreux C, Haas J et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. *Cost of Multiple Sclerosis Study Group. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 460–466. 25. Wynia K, Middel B, van Dijk JP, De Keyser JH, Reijneveld SA.
34. The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14: 972–980.
35. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, Zwanikken C, Lemmens W, Borm G. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *J. Neurol.* 2010; 257: 584–589.
36. Pooling real-world multiple sclerosis patient data on a European level: a true story of success. Thalheim C<sup>1</sup>. *Advances in the management of MS symptoms: real-life evidence,*
37. Maria Trojano, *Neurodegenerative Disease Management*, Vol. 5, No. 6s, Pages 19-21.
38. Kalincik T, Spelman T, Trojano M, et al., Persistence on therapy and propensity matched outcome comparison of two subcutaneous interferon beta 1a dosages for multiple sclerosis, *PLoS One*, 2013;8:e63480.
39. Real-World Assessment of Relapse Rates in Patients with Multiple Sclerosis Newly Initiating Subcutaneous Interferon  $\beta$ -1a vs Oral Disease-Modifying Drugs ,Chris Kozma<sup>1</sup>, Frederick Munschauer<sup>2</sup> and Amy Phillips<sup>2</sup>
40. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. *Clinical Guideline 8. NICE, 2003. Google Scholar*
41. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 63-72.
42. Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson AJ. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124: 962-973.
43. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *J Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 701-714
44. Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29); a new patient-based outcome measure. *Brain.* 2001;124(Pt 5):962–973. [PubMed]
45. Treatment Satisfaction in Multiple Sclerosis, Bonnie I. Glanz, PhD, corresponding author Alexander Musallam, MPH, David J. Rintell, EdD, Tanuja Chitnis, MD, Howard L. Weiner, MD, and Brian C. Healy, PhD
46. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993;43:655–661. [PubMed]
47. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352:1498–1504. [PubMed]
48. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:12. et al.
49. Barbosa, C.D., Balp, M.M., Kulich, K., Germain, N., and Rofail, D. (2012) A Literature Review to Explore the Link between Treatment Satisfaction and Adherence, Compliance, and Persistence. *Patient Prefer Adherence* 6: 39-48

50. Giovannoni, G., Southam, E., and Waubant, E. (2012) Systematic Review of Disease-Modifying Therapies to Assess Unmet Needs in Multiple Sclerosis: Tolerability and Adherence. *Mult Scler* 18: 932-946
51. U.S. Department of Health and Human Services Fda Center for Drug Evaluation and Research. (2006) Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: Draft Guidance. *Health Qual Life Outcomes* 4: 79.
52. <http://www.who.int/medicines/areas/quality.../definitions.pdf>
53. Schlotzhauer, Sandra (2007). *Elementary Statistics Using JMP (SAS Press) (PAP/CDR ed.)*. Cary, NC: SAS Institute. pp. 166–169. ISBN 1-599-94375-1.
54. Redmond, Carol; Colton, Theodore (2001). "Clinical significance versus statistical significance". *Biostatistics in Clinical Trials. Wiley Reference Series in Biostatistics (3rd ed.)*. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd. pp. 35–36. ISBN 0-471-82211-6.
55. Jump up^ Cumming, Geoff (2012). *Understanding The New Statistics: Effect Sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis*. New York, USA: Routledge. pp. 27–28.
56. Jump up^ Krzywinski, Martin; Altman, Naomi (30 October 2013). "Points of significance: Significance, P values and t-tests". *Nature Methods*. Nature Publishing Group. 10 (11): 1041–1042. doi:10.1038/nmeth.2698. Retrieved 3 July 2014.
57. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): A new patient-based outcome measure ,Jeremy Hobart Donna Lamping Ray Fitzpatrick Afsane Riazi Alan Thompson, *Brain* (2001) 124 (5): 962-973
58. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing, AJ Mitchell, J Benito-León, JMM González... - *The Lancet* ..., 2005 – Elsevier
59. BAUMSTRACK, K, BUTZKUEVEN, H, FERNANDEZ, O et al. (2013) Responsiveness of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire to disability change: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*, no. 11 p 1-9
60. European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004, REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS
61. Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues: an assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *PharmacoEconomics*. 2001;19(2):187–195. [PubMed]
62. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer*. 2009;45:347–353. [PubMed]

### **Κλίμακα Επιπτώσεων Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (MSIS-29)**

Οι παρακάτω ερωτήσεις για τις απόψεις σας σχετικά με τις επιπτώσεις της ΣΚΠ στην ημέρα με την ημέρα η ζωή σας κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων για κάθε δήλωση, παρακαλώ βάλτε σε κύκλο τον έναν αριθμό που περιγράφει καλύτερα την κατάστασή σας. Παρακαλώ απαντήστε σε όλες τις ερωτήσεις

Στις τελευταίες δύο εβδομάδες, πόσο η ΣΚΠ περιορίζει την ικανότητά σας να...	Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ
1. Κάνετε σωματικές απαιτητικές εργασίες	1	2	3	4	5
2. Κράτημα πραγμάτων σφιχτά (π.χ. άνοιγμα βρύσης)	1	2	3	4	5
3. μεταφορά πραγμάτων	1	2	3	4	5
4. Προβλήματα με την ισορροπία σας	1	2	3	4	5
5. Δυσκολία μετακίνησης μεταξύ δωματίων	1	2	3	4	5
6. Αισθάνεστε αδέξιος ;	1	2	3	4	5
7. Αισθάνεστε δυσκαμψία ;	1	2	3	4	5
8. Νιώθετε βαριά τα χεριά/πόδια σας	1	2	3	4	5
9. Τρόμο στα χέρια/πόδια	1	2	3	4	5
10. Νιώθετε σπασμούς στα άκρα σας	1	2	3	4	5
11. Το σώμα σας ανταποκρίνεται σε εκούσιες κινήσεις σας	1	2	3	4	5
12. Αισθάνεστε ότι εξαρτάστε από άλλους για να κάνετε πράγματα	1	2	3	4	5

Παρακαλώ ελέγξτε ότι έχετε βάλει σε κύκλο έναν αριθμό για κάθε ερώτηση

## TSQM (Έκδοση 1.4)

### Ικανοποίηση θεραπείας - Ερωτηματολόγιο για την φαρμακευτική αγωγή

**Οδηγίες:** Αφιερώστε λίγο χρόνο για να σκεφτείτε το επίπεδο της ικανοποίησης ή δυσαρέσκειας με τη φαρμακευτική αγωγή που παίρνετε σε αυτήν την κλινική δοκιμή. Ενδιαφέρει η αξιολόγηση σας για την αποτελεσματικότητα, τις παρενέργειες, και την ευκολία του φαρμάκου τις τελευταίες δύο με τρεις εβδομάδες, ή από τότε που χρησιμοποιήθηκε για τελευταία φορά. Για κάθε ερώτηση, παρακαλώ τσεκάρτε δίπλα στην απάντηση που αντιστοιχεί σε μεγάλο βαθμό με τις δικές σας εμπειρίες.

<b>1. Πόσο ικανοποιημένοι ή δυσαρεστημένοι είστε με την ικανότητα του φαρμάκου για την πρόληψη ή τη θεραπεία του νοσήματός σας?</b>	<b>2. Πόσο ικανοποιημένοι ή δυσαρεστημένοι είστε με τον τρόπο που το φάρμακο ανακουφίζει τα συμπτώματά σας;</b>
<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά Δυσανεστημένος	<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά Δυσανεστημένος
<input type="checkbox"/> 2 Πολύ Δυσανεστημένος	<input type="checkbox"/> 2 Πολύ Δυσανεστημένος
<input type="checkbox"/> 3 Δυσανεστημένος	<input type="checkbox"/> 3 Δυσανεστημένος
<input type="checkbox"/> 4 Κάπως Ικανοποιημένος	<input type="checkbox"/> 4 Κάπως Ικανοποιημένος
<input type="checkbox"/> 5 Ικανοποιημένος	<input type="checkbox"/> 5 Ικανοποιημένος
<input type="checkbox"/> 6 Πολύ Ικανοποιημένος	<input type="checkbox"/> 6 Πολύ Ικανοποιημένος
<input type="checkbox"/> 7 Εξαιρετικά Ικανοποιημένος	<input type="checkbox"/> 7 Εξαιρετικά Ικανοποιημένος

<b>3. Πόσο ικανοποιημένοι ή δυσαρεστημένοι είστε με το χρόνο που χρειάζεται το φάρμακο για να ξεκινήσει να δρα;</b>	<b>4. Όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο, εσείς αντιμετωπίζετε οποιεσδήποτε παρενέργειες ;</b>
<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά Δυσανεστημένος	<input type="checkbox"/> 1 Ναι
<input type="checkbox"/> 2 Πολύ Δυσανεστημένος	<input type="checkbox"/> 2. Όχι (αν όχι, τότε παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 9
<input type="checkbox"/> 3 Δυσανεστημένος	
<input type="checkbox"/> 4 Κάπως Ικανοποιημένος	
<input type="checkbox"/> 5 Ικανοποιημένος	
<input type="checkbox"/> 6 Πολύ Ικανοποιημένος	
<input type="checkbox"/> 7 Εξαιρετικά Ικανοποιημένος	

<b>5. Πόσο ενοχλητικές είναι οι παρενέργειες των φαρμάκων που παίρνετε για την αντιμετώπιση της κατάστασής σας;</b>	<b>6. Σε ποιο βαθμό οι παρενέργειες παρεμβαίνουν στη σωματική υγεία και την ικανότητά σας να λειτουργήσετε (Δηλαδή, τη δύναμη, τα επίπεδα ενέργειας, κλπ);</b>
<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά ενοχλητικές	<input type="checkbox"/> Μεγάλη
<input type="checkbox"/> 2 Πολύ ενοχλητικές	<input type="checkbox"/> Κάπως μεγάλη
<input type="checkbox"/> 3 Κάπως ενοχλητικές	<input type="checkbox"/> Πολύ λίγο
<input type="checkbox"/> 4 λίγο ενοχλητικές	<input type="checkbox"/> 4 Ελάχιστα
<input type="checkbox"/> 5 Καθόλου ενοχλητικές	<input type="checkbox"/> 5 Καθόλου
<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά ενοχλητικές	

<b>7. Σε ποιο βαθμό οι παρενέργειες παρεμβαίνουν στις νοητικές λειτουργίες σας (δηλαδή, την ικανότητα να σκέφτεστε με σαφήνεια, να μείνετε ξύπνιοι, κλπ);</b>	<b>8. Σε ποιο βαθμό οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων επηρεάζουν την συνολική ικανοποίησή σας με τη φαρμακευτική σας αγωγή?</b>
<input type="checkbox"/> Μεγάλη	<input type="checkbox"/> Μεγάλη
<input type="checkbox"/> Κάπως μεγάλη	<input type="checkbox"/> Κάπως μεγάλη
<input type="checkbox"/> Πολύ λίγο	<input type="checkbox"/> Πολύ λίγο
<input type="checkbox"/> 4 Ελάχιστα	<input type="checkbox"/> 4 Ελάχιστα
<input type="checkbox"/> 5 Καθόλου	<input type="checkbox"/> 5 Καθόλου
<input type="checkbox"/> Μεγάλη	<input type="checkbox"/> Μεγάλη

<b>9. Πόσο εύκολο ή δύσκολο είναι να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο στη σημερινή του μορφή;</b>	<b>10. Πόσο εύκολο ή δύσκολο είναι να προγραμματίσετε τότε θα χρησιμοποιήσετε το φάρμακο κάθε φορά;</b>
<input type="checkbox"/> Εξαιρετικά δύσκολο	<input type="checkbox"/> Εξαιρετικά δύσκολο
<input type="checkbox"/> Πολύ Δύσκολο	<input type="checkbox"/> Πολύ Δύσκολο
<input type="checkbox"/> Δύσκολο	<input type="checkbox"/> Δύσκολο
<input type="checkbox"/> Κάπως εύκολο	<input type="checkbox"/> Κάπως εύκολο
<input type="checkbox"/> Εύκολο	<input type="checkbox"/> Εύκολο
<input type="checkbox"/> Εξαιρετικά εύκολο	<input type="checkbox"/> Εξαιρετικά εύκολο

<b>11. Πόσο βολικό ή ενοχλητικό είναι να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες;</b>	<b>12. Συνολικά, πόσο σίγουροι είστε ότι παίρνετε αυτό το φάρμακο είναι ένα καλό πράγμα για σας;</b>
<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά Ενοχλητικό	<input type="checkbox"/> Καθόλου βέβαιος
<input type="checkbox"/> Πολύ Ενοχλητικό	<input type="checkbox"/> Λίγο σίγουρος
<input type="checkbox"/> Ενοχλητικό	<input type="checkbox"/> Κάπως Σίγουρος
<input type="checkbox"/> 4 Κάπως Βολικό	<input type="checkbox"/> Πολύ Σίγουρος
<input type="checkbox"/> 5 Βολικό	<input type="checkbox"/> 5 Εξαιρετικά Σίγουρος

<b>13. Πόσο σίγουροι είστε ότι τα καλά πράγματα για τη φαρμακευτική σας αγωγή υπερκαλύπτουν τα κακά πράγματα;</b>	<b>14. Λαμβάνοντας όλα τα πράγματα υπόψη, πόσο ικανοποιημένοι ή δυσαρεστημένοι είστε με αυτό το φάρμακο;</b>
<input type="checkbox"/> Δεν είμαι καθόλου βέβαιος	<input type="checkbox"/> 1 Εξαιρετικά Δυσαρεστημένος
<input type="checkbox"/> Είμαι λίγο βέβαιος	<input type="checkbox"/> 2 Πολύ Δυσαρεστημένος
<input type="checkbox"/> Βέβαιος	<input type="checkbox"/> Δυσαρεστημένος
<input type="checkbox"/> Πολύ βέβαιος	<input type="checkbox"/> 4 Κάπως Ικανοποιημένος
<input type="checkbox"/> 5 Εξαιρετικά Βέβαιος	<input type="checkbox"/> 5 Ικανοποιημένος
	<input type="checkbox"/> 6 Πολύ Ικανοποιημένος

## **Multiple Sclerosis Rating Scale (Revised): MSRS-R**

### **Κλίμακα Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας (Αναθεωρημένη): MSRS-R**

Η MSRS-R είναι ένας γρήγορος και εύκολος τρόπος για να παρακολουθείτε την πρόοδό σας. Απλά απαντήστε στις ακόλουθες ερωτήσεις σχετικά με τις επιπτώσεις της ΣΚΠ στην ημέρα ή τη ζωή σας. Για κάθε μία, επιλέξτε το επίπεδο της αναπηρίας που αντιπροσωπεύει καλύτερα την τρέχουσα κατάστασή σας.

	<b>Όχι συμπτώματα</b>	<b>Ορισμένα συμπτώματα, όχι Αναπηρία</b>	<b>Ήπια Αναπηρία</b>	<b>Μέτρια Αναπηρία</b>	<b>Σοβαρή Αναπηρία</b>
	Όχι συμπτώματα ή αναπηρία σε αυτόν τον συγκεκριμένο τομέα	Έχω επίγνωση των συμπτωμάτων, αλλά δεν υπάρχουν όρια σχετικά με τις δραστηριότητές μου	Ήπια όρια για τις δραστηριότητές μου, αλλά δεν χρειάζομαι βοήθεια από τους άλλους /δεν χρησιμοποιώ άλλα βοηθήματα	Μέτρια όρια για τις δραστηριότητές μου και μερικές φορές χρειάζομαι βοήθεια από τους άλλους / χρησιμοποιώ άλλα βοηθήματα	Αυστηρά όρια για τις δραστηριότητές μου και συνήθως χρειάζομαι βοήθεια από τους άλλους/ χρησιμοποιώ άλλα βοηθήματα
<b>Περπάτημα</b>	0	1	2	3	4
<b>Χρησιμοποιώντας τα χέρια</b>	0	1	2	3	4
<b>Όραση (με γυαλιά ή με επαφή)</b>	0	1	2	3	4
<b>Ομιλία καθαρή άρθρωση</b>	0	1	2	3	4
<b>Κατάποση</b>	0	1	2	3	4
<b>Διαταραχές Εντέρου ή της ουροδόχου κύστης</b>	0	1	2	3	4
<b>Σκέψη , μνήμη</b>	0	1	2	3	4
<b>Μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθηση πόνου/καψίματος ή πόνος</b>	0	1	2	3	4

<b>ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ</b> :REBIF <sup>®</sup> 44mcg (Ιντερφερόνη β-1α )	
<b>ΤΙΤΛΟΣ</b>	Μελέτη παρατήρησης για την περιγραφή της ποιότητας ζωής και καταγραφής - συλλογής δεδομένων πρακτικής στην πραγματική ζωή μέσω ερωτηματολογίων που συμπληρώνονται από τους ασθενείς.
<b>ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ</b>	ΕΛΛΑΔΑ πολυκεντρική
<b>ΣΚΟΠΟΣ Της ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<p><b>Πρωτεύον σκοπός</b>            Να περιγραφεί η ποιότητα ζωής ελλήνων ασθενών με RRMS (Relapsing remitting multiple sclerosis) που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif<sup>®</sup> 44 mg x 3 εβδομαδιαίως, στην πραγματική ζωή, χρησιμοποιώντας αναφορές μέσω PRO(Patient Report Outcomes).</p> <p><b>Δευτερεύοντες σκοποί:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Να περιγραφεί η ικανοποίηση από τη θεραπεία σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς ή/και ασθενείς που άλλαξαν σε πρόσφατα θεραπεία σε Rebif<sup>®</sup> 44mg x 4εβδομαδιαίως</li> <li>• Να περιγραφεί η συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif<sup>®</sup> 44mg x 4εβδομαδιαίως</li> <li>• Να περιγραφεί η ασθένεια της ΣΚΠ</li> <li>• Να περιγραφεί η κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Rebif<sup>®</sup> 44(υποτροπές/αναπηρία)</li> <li>• Να περιγραφεί η εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν Rebif<sup>®</sup> 44mg</li> <li>• Να περιγραφούν τα κριτήρια τροποποίησης της θεραπείας κάτω από τη συνήθη κλινική πρακτική</li> <li>• Να περιγραφεί η ασφάλεια και ανοχή του Rebif<sup>®</sup> 44mg</li> </ul>
<b>ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΔΙΑΡΚΕΙΑ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εθνική (Ελλάδα)</li> <li>• Πολυκεντρική</li> <li>• Μη παρεμβατική</li> <li>• Προοπτική</li> <li>• Μελέτη διάρκειας 2 ετών (μια αρχική επίσκεψη και 6 επιπλέον επισκέψεις)</li> </ul>
<b>ΠΑΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<p><b>Κριτήρια εισαγωγής</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με υποτροπιάζουσα – υφέσιμη ΣΚΠ με τη διάγνωση νευρολόγου, οι οποίοι έχουν ξεκινήσει χαμηλή δόση Ιντερφερόνης για τουλάχιστον 3 μήνες προτού αρχίσει η μελέτη και για τους οποίους η μετάβαση στη μεγάλη δόση έχει προγραμματιστεί για την περίοδο ένταξης ή εντός 3 μηνών από την ένταξη. ή/και ασθενείς που έχουν αρχίσει την υψηλή δόση Ιντερφερόνης 44mcg εντός 3 μηνών από την ένταξη.</li> <li>▪ Ασθενείς που έχουν υπογράψει γραπτή συγκατάθεση πριν από την είσοδο στη φάση της διαλογής της μελέτης.</li> <li>▪ Ασθενείς που είναι πρόθυμοι να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια της μελέτης.</li> </ul> <p><b>Κριτήρια αποκλεισμού</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ασθενείς που αδυνατούν να κατανοήσουν τα ερωτηματολόγια</li> <li>• Ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστική θεραπεία για την ΣΚΠ ή άλλη ανοσοποιητική θεραπεία</li> <li>• Ασθενείς που δεν είναι πρόθυμοι να συμμετέχουν στη μελέτη.</li> </ul> <p><b>Αναμενόμενος αριθμός ασθενών: 350</b>            Συμμετέχουσα χώρα: Ελλάδα            Αναμενόμενος αριθμός κέντρων 30</p>


<b>ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗΣ</b>	<p><b>Επιλογή ερευνητών</b> Από τον χορηγό ή συνεργάτη του διεξάγεται διαδικασία επιλογής κέντρων με ερευνητές με εμπειρία στη θεραπεία / διαχείριση ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας</p> <p><b>Επιλογή ασθενών</b> Διαδοχική στρατολόγηση μετά την απόφαση για έναρξη θεραπείας με Rebif® 44mcg και τον προσδιορισμό της καταλληλότητας του ασθενή και την προθυμία του να συμμετάσχει.</p>
<b>ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ</b>	<p><b>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια των 2 ετών της μελέτης αξιολογούμενη μέσω της κλίμακας επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1</li> </ul> <p><b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ικανοποίηση από τη θεραπεία κατά την διάρκεια των 2 ετών της μελέτης αξιολογούμενη μέσω του ερωτηματολογίου ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4</li> <li>• εξέλιξη της νόσου κατά την διάρκεια των 2 ετών της μελέτης αξιολογούμενη από τον ίδιο τον ασθενή μέσω της κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R</li> <li>• συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif® 44mcg κατά την διάρκεια των 2 ετών της μελέτης</li> <li>• κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Rebif® 44(υποτροπές/αναπηρία) κατά την διάρκεια των 2 ετών της μελέτης μέσω αναφορών υποτροπών και αξιολόγησης της βαθμολογίας της διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)</li> <li>• Την ασφάλεια και ανοχή του Rebif 44mg τη συχνότητα εμφάνισης/διάρκεια/βαθμός, ένταση και έκβαση των ανεπιθύμητων συμβάντων(ΑΣ), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα(ΣΑΣ), και ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος(ΑΣΕΕ) κατά την διάρκεια των 2 ετών της μελέτης</li> </ul>
<b>ΚΥΡΙΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΘΑ ΣΥΛΛΕΧΘΟΥΝ</b>	<p><b>ΕΠΙΣΚΕΨΗ 1 (αρχική επίσκεψη διαλογής/εισαγωγής), μέχρι 14 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία)</li> <li>• Καταλληλότητα σύμφωνα με την εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος</li> <li>• Ιατρικό/χειρουργικό ιστορικό και συννοσηρότητες</li> <li>• Ιστορικό της νόσου (συμπεριλαμβάνεται ημερομηνία διάγνωσης νόσου, τελευταίας υποτροπής, αριθμό υποτροπών κατά τα τελευταία 2 έτη , πριν την εισαγωγή στη μελέτη, είδη θεραπειών, ημερομηνία έναρξης/λήξης θεραπείας)</li> <li>• κλίμακας επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1</li> <li>• ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4</li> <li>• εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R</li> <li>• διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)</li> <li>• κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,</li> <li>• πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)</li> </ul>




**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 2 (έναρξη μελέτης /ημέρα 1 έως 1 μήνα αφότου άρχισε η αγωγή με Rebif44mcg :**

- καταλληλότητα (σύμφωνα με ΠΧΠ)
- τεστ εγκυμοσύνης
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)

**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 3( 1<sup>ος</sup> μήνας)**

- (TSQM) V1.4
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)

**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 4( 6<sup>ος</sup> μήνας)**

- διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)


**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 5( 12<sup>ος</sup> μήνας)**

- κλίμακας επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1
- ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4
- εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R
- διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mcg

**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 6( 18<sup>ος</sup> μήνας)**

- διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebif 44mcg
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)

**ΕΠΙΣΚΕΨΗ 7( 24<sup>ος</sup> μήνας ολοκλήρωση μελέτης)**

- κλίμακας επιπτώσεων Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MSIS-29) V2.1
- ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την φαρμακευτική αγωγή (TSQM) V1.4
- εξέλιξη της νόσου κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R
- διευρυμένης κλίμακας κατάστασης αναπηρίας (EDSS)
- κλινική υποτροπή μαγνητική τομογραφία εάν είναι διαθέσιμη,
- πληροφορίες για την ασφάλεια (ΑΣ,ΑΣΕΕ,ΣΑΣ)
- συγχρηγούμενες αγωγές
- συμμόρφωση στη θεραπεία με Rebi f 44mcg

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Επισκόπηση προγραμματισμένων αναλύσεων. Αναλυτική περιγραφή στατιστικής ανάλυσης στο Σχέδιο Στατιστικής Ανάλυσης

### Προσδιορισμός μεγέθους δείγματος

Αν και δεν υπάρχει επίσημος προσδιορισμός μεγέθους του δείγματος, η ισχύς της μελέτης θα καθοριστεί με βάση το προγραμματισμένο μέγεθος δείγματος.

Σύμφωνα με τους Hobart et Al (2001)<sup>11</sup> οι τυπικές αποκλίσεις της σωματικής και ψυχολογικής συνιστώσας της MSIS-29 V2.1 (τυποποιημένη σε ένα εύρος 0-100) δεν υπερέβαινε το 27 στο δείγμα κοινότητας. Με έναν υποτιθέμενο συσχετισμό 0,5 μεταξύ των τιμών της σωματικής και ψυχολογικής συνιστώσας της MSIS-29 κατά την έναρξη και των τιμών μετά την έναρξη της μελέτης, ένας αριθμός 350 ατόμων παρέχουν ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην MSIS-29 με μήκος που δεν υπερβαίνει τους 7 βαθμούς.

### Πληθυσμοί ανάλυσης:

Όλος ο πληθυσμός που έχει συναίνεσει

- όλοι οι ασθενείς που συναίνεσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη παρατήρησης

πληθυσμός ανάλυσης ασφάλειας

- όλοι οι ασθενείς που συναίνεσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη παρατήρησης

- οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 6 μήνες αγωγή με Rebif 44mcg

πληθυσμός πλήρους ανάλυσης

- οι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 6 μήνες αγωγή με Rebif 44mcg
- οι ασθενείς που είχαν αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά τη έναρξη για οποιαδήποτε μέτρηση αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης

### Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα θα συνοψιστούν σε καταμέτρηση μη ελλειπόντων στοιχείων μέσης τιμής, τυπικής απόκλισης, ελάχιστο, μέγιστο, διάμεσο, Q1, Q3 για τις ποσοτικές μεταβλητές και μετρήσεις και ποσοστά για κατηγορικά δεδομένα.

Μια ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί όταν ο τελευταίος ασθενής συμπληρώσει 12 μήνες στη μελέτη. περιγραφική ενδιάμεση ανάλυση θα εξεταστεί αν πραγματοποιηθεί.

Καθώς πρόκειται για περιγραφική μελέτη και δεν υπάρχει επιβεβαίωση κάποιας υπόθεσης δε θα γίνει προσαρμογή του επιπέδου σημαντικότητας άλφα.

Η αποτελεσματικότητα θα περιγραφεί μέσω της μεταβολής στα ερωτηματολόγια των ασθενών από την αρχική τιμή αναπροσαρμοζόμενη κ για άλλες ευμετάβλητες όπως εφαρμόζεται, καθώς και μέσω της EDSS και το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (annualized relapse rate, ARR,).

Τελική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί όταν κ εφόσον όλοι οι ασθενείς ολοκληρώσουν τη βασική μελέτη 24 μηνών.

### Ανάλυση πρωτεύοντος τελικού σημείου

Σύγκριση της ποιότητας ζωής κάθε 12 μήνες έναντι της αρχικής τιμής μέσω του MSIS-29. Περιγραφική ανάλυση των δεδομένων μέση, διάμεση τυπική απόκλιση, τεταρτημόρια και ακραίες τιμές. Θα παρέχονται διαστήματα εμπιστοσύνης και αλλά συνοπτικά στατιστικά στοιχεία. Μοντέλο συνδιακύμανσης (ANCOVA) προσαρμοσμένο για ορισμένες μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της αλλαγής από την αρχική τιμή στην MSIS-29.

	<p><b>Ανάλυση δευτερευόντων τελικών σημείων</b>  Τα δεδομένα θα αναλυθούν περιγραφικά χρησιμοποιώντας δεδομένα όπως μέση , διάμεση τυπική απόκλιση, τεταρτημόρια και ακραίες τιμές για τις συνεχείς μεταβλητές και μετρήσεις και ποσοστά για τις κατηγορικές. Θα παρέχονται διαστήματα εμπιστοσύνης και αλλά συνοπτικά στατιστικά στοιχεία. Μοντέλο συνδιακύμανσης (ANCOVA) προσαρμοσμένο για ορισμένες μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της αλλαγής από την αρχική τιμή.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θα χρησιμοποιηθούν δοκιμασίες όπως Shapiro – Wilk μαζί με καμπύλες Q-Q για την αξιολόγηση της κανονικότητας των μεταβλητών</li> <li>• Η κλινική αποτελεσματικότητα θα αξιολογείται κάθε 6 μήνες με την κλίμακα EDSS.</li> <li>• εξέλιξη της νόσου θα αξιολογείται κάθε 12 μήνες με την βοήθεια της κλίμακας Βαθμολόγησης Σκλήρυνση κατά Πλάκας : MSRS-R</li> <li>• η ικανοποίηση από τη θεραπεία θα αξιολογηθεί τον 1 ο μήνα και κάθε 12 μήνες χρησιμοποιώντας το (TSQM) V1.4</li> <li>• οι μαγνητικές τομογραφίες αν είναι διαθέσιμες σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο ιατρικής φροντίδας θα συλλέγονται κάθε 6 μήνες για τη μέτρηση της κλινικής υποτροπής</li> </ul> <p><b>Ανάλυση ασφάλειας</b></p> <p>η συχνότητα και το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ΑΣ , ΣΑΣ, και ΑΣΕΕ θα πρέπει να αναφέρονται.</p>
<b>ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ</b>	<p>Εκτιμώμενη διάρκεια ένταξης ασθενών 12 μήνες</p> <p>Εκτιμώμενη διάρκεια μελέτης ανά ασθενή 24 μηνες</p>

## Παράρτημα 2: χρονοδιάγραμμα μελέτης

Επισκέψεις μελέτης	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3	Επίσκεψη 4	Επίσκεψη 5	Επίσκεψη 6	Επίσκεψη 7
Αξιολογήσεις	Αρχική επίσκεψη	Έναρξη μελέτης	Μήνας 1	Μήνας 6	Μήνας 12	Μήνας 18	Μήνας 24 /ολοκλήρωση μελέτης
Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X						
Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού	X	X					
Δημογραφικά στοιχεία	X						
Ιατρικό ιστορικό	X	X					
Επιβεβαίωση ότι οι δοκιμές έναρξης έχουν διεξαχθεί		X					
Τεστ εγκυμοσύνης		X			X		
(MSIS – 29) v 2.1	X						X
TSQM (Έκδοση 1.4)	X		X		X		X
Multiple Sclerosis Rating Scale MSRS-R	X				X		X
EDSS	X			X	X	X	
Παρακολούθηση αριθμού υποτροπών (αξιολόγηση τυχόν μαγνητικών)	X		X	X	X	X	X
Νευρολογική εξέταση	X					X	X
Καταγραφή αλλαγών δοσολογίας Rebif νέων ασθενειών	X			X	X	X	X
ΑΣ/ΑΣΕΕ/ΣΑΣ αναφορές	X	X		X	X	X	X
Συμμόρφωση και παραμονή στην θεραπεία με Rebif 44mcg		X	X	X	X	X	X

[0]

### Παράρτημα 3

Investigator Name:	Protocol:	Site Number:
--------------------	-----------	--------------

### Site Screening and Enrollment Log

Subject ID	Date of Consent	Version of Consent	Date Screened	Eligible for Enrollment?	Ineligibility Reason (if applicable)

