

INFORMACE O STUDII A INFORMOVANÝ SOUHLAS

Číslo protokolu: EFC17504 (FREVIVA)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 porovnávající účinnost a bezpečnost frexalimabu (SAR441344) vůči placebu u dospělých pacientů s nerelabující sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou

Zadavatel studie: Sanofi-Aventis Recherche & Développement, 1 avenue Pierre Brossolette, 91380 Chilly-Mazarin, France

Žadatel: společnost Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

Jméno zkoušejícího lékaře: _____ **telefon:** _____

Vážená paní, vážený pane,

dovolujeme si Vám nabídnout účast v klinickém hodnocení (též studii, jedná se o výzkumnou činnost) EFC17504 (FREVIVA), kterou provádí její zadavatel, společnost Sanofi. Studie je určena pro pacienty se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou bez relapsů, mezi které patříte i Vy. Informace v tomto dokumentu Vám mají pomoci při rozhodování, zda se této studii zúčastníte. Tento dokument má dvě části:

- Informace o studii
- Informovaný souhlas, jehož podpisem souhlasíte s účastí (pokud se tak rozhodnete)

Účast v této studii je zcela dobrovolná. Záleží jen na Vás, zda budete či nebudete souhlasit. Nechte si na rozmyšlenou dost času. Můžete se také poradit se svými blízkými a dokument si k prostudování vzít s sebou domů, než se o účasti rozhodnete. Zkoušející lékař s Vámi také probere jiné možnosti léčby Vašeho onemocnění, včetně dalších studií. Vy a Váš lékař můžete společně rozhodnout, jaká léčba je pro Vás nejvhodnější. Pokud se rozhodnete pro účast, můžete ze studie kdykoliv odstoupit bez uvedení důvodu a bez negativního dopadu a ztráty výhod, na něž máte jinak nárok.

Před Vaším zařazením do klinické studie bude potřeba absolvovat vstupní vyšetření, aby si byl zkoušející lékař jistý, že je pro Vás studie vhodná.

Zeptejte se, prosím, zkoušejícího lékaře na vše, co potřebujete vysvětlit. Pravidla a postupy pro tuto studii posoudily a schválily Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) a jím stanovená příslušná etická komise (eticka.komise@sukl.cz), odpovědná za zajištění dodržování práv účastníků studie. Klinické hodnocení je prováděno dle právních předpisů České republiky.

PŘEHLED STUDIE

Účast v této studii pro Vás znamená povinnost dodržovat určitá pravidla. Vaše bezpečnost i kvalita získaných údajů závisí na dodržení následujících pravidel. Pokud si myslíte, že tato pravidla nebudete moci dodržet, je lepší se studii neúčastnit.

- Poskytněte pravdivé informace o svém zdravotním stavu a o všech užívaných lécích. Zkoušejícího lékaře také informujte o všech operacích a podstoupeném nebo plánovaném očkování (určité vakcíny jsou zakázány 3 měsíce před prvním podáním hodnoceného přípravku).
- Informujte zkoušejícího lékaře nebo studijní personál vždy před tím, než přestanete užívat svoje léky nebo jejich užívání pozměníte, nebo v případě, že začnete užívat jakékoliv nové léky. Je možné, že některé léky, jejichž působení by mohlo být vzájemně ovlivěno při současném užívání frexalimabu, nebudete moci po dobu trvání studie užívat.
- Docházejte na plánované kontroly i další návštěvy, o které Vás zkoušející lékař požádá, a podstupujte plánovaná vyšetření nebo procedury.
- Dodržujte pokyny zkoušejícího lékaře ohledně podávání hodnoceného přípravku, a pokud se u Vás projeví nějaké nežádoucí účinky nebo zdravotní problémy, ihned o tom zkoušejícího lékaře nebo personál studie informujte, a to i v případě, že podle Vašeho názoru nebudou způsobeny hodnoceným přípravkem.
- Dodržujte pokyny zkoušejícího lékaře týkající se přípravy na odběry krve ve studii. Před některými odběry budete požádán/a, abyste byl/a nalačno (nejíst a pít jen vodu alespoň 10 hodin před odběrem)
- Pokud jste žena v plodném věku nebo muž mající partnerku v plodném věku, budete muset po dobu užívání hodnoceného přípravku a 24 týdnů po posledním podání používat antikoncepci

k zabránění početí, jak je popsáno dále v tomto dokumentu.

- Noste u sebe kartu účastníka studie.
- Doporučujeme omezit pití alkoholu nebo ho nepít vůbec. Na kofein, stravu nebo jakékoliv aktivity se žádá doporučení ani omezení nevztahují.

Cíl(e)

Hlavním cílem studie je zhodnotit účinnost a bezpečnost hodnoceného přípravku frexalimabu (experimentální léčby, která zatím není na trhu) v porovnání s placebem při oddálení progresse postižení u sekundárně progresivní roztroušené sklerózy. To bude vyhodnoceno v šestiměsíčním intervalu na základě posouzení stavu Vašeho postižení, změn v chůzi nebo změn v manuální zručnosti. Také budou hodnoceny snímky Vašeho mozku pořízené pomocí magnetické rezonance.

Organizace studie

Studie bude trvat maximálně přibližně 58 měsíců (232 týdnů) a dle plánu bude zařazeno 858 pacientů z asi 25 zemí, z toho zhruba 46 pacientů v České republice.

Trvání Vaší účasti bude záviset na tom, v jaké chvíli do studie vstoupíte. Minimálně to bude 12 měsíců, nejspíše pak 27 až 51 měsíců. Vezměte prosím na vědomí, že se jedná o odhad a skutečnost může být odlišná.

Studie bude rozdělena na 3 období:

Zařazovací období neboli screening: tato část studie zahrnující většinou jednu návštěvu studijního pracoviště probíhá po podpisu tohoto informovaného souhlasu a zároveň před prvním podáním hodnoceného přípravku. Může trvat až 4 týdny a obsahuje různá vyšetření a testy, jejichž cílem je potvrdit, že je tato studie pro Vás vhodná. Může se stát, že výsledky vyšetření ukážou, že se studie účastnit nemůžete. V takovém případě lze na základě rozhodnutí Vašeho zkoušejícího lékaře screening až dvakrát zopakovat, a to po podpisu nového formuláře souhlasu.

Období léčby: pokud Vaše výsledky ze zařazovacího období potvrdí, že se studie můžete zúčastnit a Vy budete s účastí nadále souhlasit, bude Vám náhodně tzv. randomizací (podobně jako při hodů mincí) přiděleno podávání hodnoceného přípravku. Budete užívat buď hodnocený přípravek SAR441344 (frexalimab) s pravděpodobností 66,7% (2 ku 3) nebo placebo (vypadá stejně jako hodnocený přípravek, ale neobsahuje účinnou látku) s pravděpodobností 33,3% (1 ku 3). Vy, Váš zkoušející lékař ani studijní personál nebudete vědět, do které skupiny jste zařazen/a, aby nebylo ovlivněno vyhodnocení výsledků studie. V naléhavých situacích ale může zkoušející lékař zjistit, jaký hodnocený přípravek Vám byl přidělen. Samotné léčebné období bude trvat až 51 měsíců, během kterých budou každé 4 týdny probíhat návštěvy na studijním pracovišti. Při každé návštěvě budou provedena vyšetření a procedury popsané v části „Plán návštěv a vyšetření“. Pokud se v průběhu studie potvrdí, že došlo k progresi Vašeho onemocnění, budete moci přejít na nezaslepenou léčbu frexalimabem nebo na jinou dostupnou léčbu, je-li k dispozici.

Při návštěvě na konci studie Vám bude v případě, že stále užíváte hodnocený přípravek (tedy nedošlo k předčasnému ukončení), nabídnuta účast ve volitelné studii dlouhodobé bezpečnosti pouze s frexalimabem (nezaslepená studie). Účast je dobrovolná. Pokud nebudete souhlasit, budete požádán/a, abyste absolvoval/a období následného sledování, jak je popsáno níže.

Období následného sledování bezpečnosti: pokud jste ukončil/a podávání hodnoceného přípravku předčasně nebo pokud jste se rozhodl/a neúčastnit se volitelné studie dlouhodobé bezpečnosti pouze s frexalimabem, budete požádán/a o celkem tři návštěvy studijního pracoviště v rámci bezpečnostního sledování, a to 4, 12 a 24 týdnů po posledním podání hodnoceného přípravku.

Na každou plánovanou návštěvu se prosím dostavte osobně na pracoviště zkoušejícího lékaře za účelem vyšetření, předepsaných procedur, kontroly užívaných léků a zhodnocení Vašeho zdravotního stavu. Je možné, že budete potřebovat absolvovat návštěvy nad rámec níže uvedeného plánu, pokud zkoušející lékař usoudí, že jsou pro Vaši bezpečnost potřebné. Zkoušející lékař Vám vysvětlí rozdíly mezi procedurami v rámci studie a běžnou lékařskou péčí.

HODNOCENÝ PŘÍPRAVEK

SAR441344 (frexalimab) je hodnocený přípravek, který ještě není schválený regulačními úřady a není tedy dostupný na trhu.

Frexalimab je tzv. monoklonální protilátka, která se váže na specifická vazebná místa (receptory) na povrchu buněk. Protilátky jsou složité bílkoviny (proteiny) vytvářené imunitním systémem těla tak, aby rozpoznávaly cizorodé objekty (např. viry a bakterie) a bojovaly proti nim. Protilátka frexalimab

byla vytvořena v laboratoři. Protože jsou bílkoviny frexalimabu vyráběny průmyslově a jsou vzájemně téměř shodné a se stejnou funkcí, nazývají se monoklonální („z jednoho klonu“).

Frexalimab se váže na receptor v těle označovaný jako ligand CD40, který je důležitý pro fungování imunitního systému zodpovědného za specifickou odpověď pro boj s patogenem. Frexalimab může svojí vazbou na ligand CD40 částečně blokovat tuto odpověď. Protože u pacientů s roztroušenou sklerózou napadá imunitní systém vlastní mozkovou tkáň, jako by byla tělu cizí, může frexalimab pomoci tuto abnormální imunitní odpověď omezit.

Frexalimab nebo placebo budou na studijním pracovišti podávány intravenózně (do žíly) v podobě infuze každé 4 týdny. Infuze o objemu 100 ml bude trvat přibližně 1 hodinu, maximálně 2 hodiny. Další hodinu pak budou sledovány reakce v místě vpichu.

Během studie nebudete smět pokračovat v užívání určitých léků na roztroušenou sklerózu, přičemž některé z nich jsou pro účast ve studii zakázané dlouho před prvním podáním hodnoceného přípravku. Zkoušející lékař Vám vše podrobněji vysvětlí. Zároveň, než začnete užívat jakýkoli nový lék, informujte vždy svého zkoušejícího lékaře.

PLÁN NÁVŠTĚV A VYŠETŘENÍ

Pokud návštěvy studijního pracoviště nebude možné uskutečnit např. z důvodu nouzového stavu vyhlášeného vládou České republiky (při ohrožení veřejného zdraví, přírodní katastrofě, epidemii, teroristickém útoku), bude možné využít jiný druh kontaktu lékaře nebo studijního týmu s pacientem (telefonát, videohovory, návštěva studijního pracoviště mimo studijní dny), abyste byl/a informován/a a mohl/a pokračovat v účasti ve studii i po dobu nouzového stavu. Existuje i možnost zajištění dostupnosti hodnoceného přípravku kurýrní službou do místa Vašeho bydliště v případě Vašeho souhlasu. Nouzový stav pro Vás také může znamenat dočasné zastavení užívání hodnoceného přípravku na dobu potřebnou k zavedení dalších postupů, abyste mohl/a v užívání hodnoceného přípravku pokračovat. Je možné, že bude potřeba provést i další kontrolní vyšetření.

Požadovaná vyšetření a procedury

Studijní personál bude mít přístup k Vaším zdravotnickým záznamům, stejně tak bude nezbytné provádět některé potřebné testy a vyšetření, jejichž shrnutí naleznete v **Tabulce 1** na **straně 5**.

Povinná vyšetření a procedury prováděná při všech nebo některých návštěvách jsou následující:

- Demografické údaje (věk, pohlaví, etnická příslušnost apod.).
- Přehled současných a prodělaných onemocnění, podstoupených operací a dalších důležitých informací týkajících se Vašeho zdravotního stavu. V průběhu studie informace o návštěvách a vyšetřeních mimo studijní pracoviště.
- Přehled užívaných léků včetně volně prodejných přípravků jako jsou např. vitamíny a bylinné přípravky, a včetně rekreačně užívaných drog.
- Přehled nežádoucích příhod – zkoušející lékař se Vás bude ptát, jak se cítíte a zda se jakkoliv změnil Váš zdravotní stav.
- Tělesné vyšetření zahrnující celkovou prohlídku nebo zjednodušenou prohlídku těla a měření hmotnosti a výšky (výška pouze při screeningu).
- Měření základních životních funkcí (krevní tlak, tělesná teplota, srdeční frekvence) mimo jiné při screeningu a před každou infuzí hodnoceného přípravku..
- Vyhodnocení lokální snášenlivosti zahrnující kontrolu místa vpichu infuze 1 hodinu po každém podání hodnoceného přípravku.
- Elektrokardiogram (EKG) – záznam elektrické aktivity srdce po dobu několika sekund až minut pomocí elektrod umístěných na kůži.
- Odběry moči ke kontrole zdravotního stavu a/nebo funkce ledvin.
- Těhotenský test u žen v reprodukčním (plodném) věku – z krve při screeningu a dále z moči každé 4 týdny.
- Odběry krve ze žíly obvykle na paži. Bude odebíráno různé množství v závislosti na konkrétních požadovaných vyšetřeních, maximum je 32 ml (asi 2 polévkové lžíce) při screeningu. Celkový objem odebrané krve během studie včetně případných dalších vyšetření, která mohou být vyžadována, nepřesáhne 415 ml (zhruba 28 polévkových lžic). Dodatečné odběry mohou být provedeny, pokud se během plánovaného odběru krve nepovede odebrat očekávané množství, vzorek nebude z technických důvodů použitelný nebo bude třeba

zopakovat vyšetření pro potvrzení výsledku či ho provést z bezpečnostních důvodů. Takové situace s Vámi vždy prodiskutuje zkoušející lékař.

Odebrané vzorky krve se použijí k následujícím účelům:

- Vyšetření folikuly stimulujícího hormonu (FSH) u žen, pokud je to ve screeningu nutné k potvrzení menopauzy.
- Vyšetření HIV (virus lidské imunodeficiency – tj. virus, který způsobuje AIDS – syndrom získaného selhání imunity), tuberkulózy (infekční onemocnění plic) a hepatitidy (žloutenky) B a C (infekční zánětlivé onemocnění jater) – pouze ve screeningu.
- Běžná vyšetření ke kontrole celkového zdravotního stavu včetně krevního obrazu, srážlivosti, hladiny cukru a parametrů funkce ledvin, jater a imunitního systému.
- Určení hladiny (koncentrace) hodnoceného přípravku v těle a stanovení přítomnosti protilátek proti hodnocenému přípravku (tedy zda proti němu tělo nebojuje) – celkem 46 vzorků během 22 návštěv o celkovém objemu asi 125 ml (8 polévkových lžic).
- Stanovení hladin specifických bílkovin v krvi (tzv. biomarkerů) ke zjištění, jestli hodnocený přípravek působí proti roztroušené skleróze a celkovému zánětu v těle – celkem 11 vzorků během 9 návštěv o celkovém objemu asi 25 ml (1,7 polévkové lžice).
- Archivace pro účely budoucí analýzy související s bezpečností v případě neočekávaných problémů – celkem 8 vzorků o celkovém objemu asi 44 ml (3 polévkové lžice).
- Telefonát na vyhodnocení příznaků COVID-19 před každou infuzí hodnoceného přípravku, nejpozději vždy den předem. V případně podezření na COVID-19 budete požádán/a o provedení testu. Pokud bude nákaza potvrzena, podání hodnoceného přípravku bude přerušeno do doby vymizení příznaků a potvrzení negativity pomocí PCR testu.
- Magnetická rezonance k posouzení účinku hodnoceného přípravku na aktivitu onemocnění, objem mozku a chronické léze (ukazatele progresu onemocnění). Při vyšetření se používá velký silný magnet a počítač k pořízení detailních snímků mozku. Celková doba vyšetření bude záviset na vybavení studijního pracoviště a bližší informace Vám poskytne zkoušející lékař. Magnetická rezonance se provádí při screeningu, každých 24 týdnů při návštěvě v týdnu 24, 48, 72 a 96, poté každých 48 týdnů při návštěvě v týdnu 144 a 192, a při návštěvě po případném předčasném ukončení podávání hodnoceného přípravku či při závěrečné návštěvě. Během vyšetření se používá kontrastní látka gadolinium, která je podávána injekcí do žíly. Gadolinium se běžně používá k získání větších detailů při zobrazení mozkové tkáně (včetně aktivity onemocnění, kdy se specificky vychytává v místech akutního zánětlivého ložiska). Vezměte prosím na vědomí, že Vám před vyšetřením může být změřena tělesná hmotnost a můžete být požádán/a být až 6 hodin nalačno. Jsou povolené čisté tekutiny jako voda nebo džus. V případě nutnosti použití sedativ (léky na uvolnění) mohou být pokyny na lačnění upraveny podle konkrétních požadavků pracoviště provádějícího magnetickou rezonanci.
- Dotazníky na elektronickém zařízení a testy hodnocení progresu postižení:

S lékařem

- Dotazník Kolumbijská stupnice hodnocení závažnosti sebevražedných sklónů (C-SSRS) při screeningu, v týdnu 0 (první podání hodnoceného přípravku) a každých 12 týdnů zahrnující otázky týkající se možných příznaků deprese (vyplnění tohoto dotazníku je běžné v klinických studiích).
- Rozšířená stupnice stavu invalidity (EDSS) k vyhodnocení neurologických příznaků a odhadu míry postižení v průběhu času.
- 9-jamkový kolíkový test k posouzení manuální zručnosti, kdy budete co nejrychleji vkládat kolíky do otvorů uspořádaných v řadách a zase je vyndávat.
- Test chůze v délce 7,62 metrů (25 stop) na čas.
- Test modalit čísel a symbolů pro posouzení rychlosti zpracování informací, který spočívá v převodu čísel na odpovídající symboly podle daného klíče.

Bez lékaře (sám pacient)

- Vyplnění několika dotazníků k posouzení fyzického a psychologického dopadu onemocnění roztroušenou sklerózou z Vašeho pohledu včetně zodpovězení otázek týkajících se Vašich pocitů, příznaků, únavy, fungování při každodenních činnostech apod. Dotazníky vyplníte na elektronickém zařízení (tablet), k jehož používání budete proškolen/a.

TABULKA 1 – HARMONOGRAM NÁVŠTĚV A VYŠETŘENÍ

	Screening (až 4 týdny)	Období léčby do týdne 96 – níže označení týdne, okno pro návštěvu je ± 7 dní												Období léčby od týdne 108 do ukončení léčby každých 12 týdnů (108, 120, 132...)	Předčasné ukončení / Závěrečná návštěva	Období sledování
		0	4	8	12	16, 20	24	36	48	60	72	84	96			
Návštěva	1	2	3	4	5	6, 7	8	9	10	11	12	13	14	15, 16, 17...	pEOT / EOS	3 návštěvy
Informovaný souhlas	x															
Kontrola vhodnosti účasti ve studii	x	x														
Demografické údaje	x															
Předcházející a současná onemocnění	x	x														
Sběr nežádoucích příhod	←-----→															
Předcházející a současné léky	←-----→															
Telefonát na vyhodnocení příznaků COVID-19	←-----→															
Podání hodnoceného přípravku		infuze každé 4 týdny														
Tělesné vyšetření a základní životní funkce	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Výška	x															
Tělesná hmotnost	x	x			x		x		x		x		x	x (každých 24 týdnů)	x	x
Vyhodnocení lokální snášenlivosti		vždy v den infuze														
Elektrokardiogram (EKG)	x								x				x	x (každých 48 týdnů)	x	
Těhotenský test z krve	x															
Těhotenský test z moči		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Odběr krve	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Odběr moči	x				x				x		x		x	x (každých 24 týdnů)	x	
Dotazník hodnocení sklonu k sebevraždě	x	x			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vyhodnocení relapsu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EDSS	x	x			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Test rychlosti chůze na 25 stop		x			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
9-jamkový kolíkový test		x			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Test modalit číslic a symbolů		x			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Magnetická rezonance	x						x		x		x		x	x (každých 48 týdnů)	x	
Vyplnění dotazníků		x					x		x		x		x	x (každých 24 týdnů)	x	
Volitelný odběr krve na analýzu DNA		x													x	
Volitelný odběr krve na analýzu RNA		x			x										x	

Nepovinná vyšetření a procedury

V této studii Vám bude nabídnuta dobrovolná účast v nepovinných procedurách. Jedná se o:

- Odběr krve pro genetické analýzy a uchování a použití zbylých biologických vzorků a kódovaných údajů pro budoucí výzkum. Nebudete-li souhlasit, budou Vaše zbylé biologické vzorky na konci studie zničeny.

Podrobnější informace Vám budou poskytnuty v samostatném formuláři informovaného souhlasu. Jestliže s účastí v těchto volitelných procedurách nebudete souhlasit, Vaše účast ve studii tímto rozhodnutím nebude nijak ovlivněna.

PŘÍNOSY A RIZIKA

Možné přínosy studie

Vzhledem k tomu, že je tato studie ve fázi výzkumu, nemůžeme Vám v případě Vaší účasti poskytnout žádné záruky o přínosu pro Váš zdravotní stav. Existují určité důkazy o tom, že je frexalimab účinný při snižování počtu nových aktivních lézí u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou po 12 týdnech léčby.

Očekává se, že frexalimab bude mít vliv zvláště na progresi postižení. Na základě mechanismu působení má potenciál působit na časný a přetrvávající zánět částečně zodpovědný za degeneraci nervové tkáně, a stabilizovat tak onemocnění a celkově zlepšit kvalitu Vašeho života. I v případě, že z účasti nebudete mít přímý prospěch, získaná data mohou v budoucnu pomoci jiným pacientům.

Předvídatelná rizika a nepříjemnosti spojené s užíváním hodnoceného přípravku

Při užívání přípravku SAR441344 (frexalimab) můžete pociťovat nepohodlí nebo nežádoucí účinky. Některé z nich jsou ještě neznámé a mohou být závažné, dlouhotrvající, trvalé nebo život ohrožující. Zkoušející lékař je vyškolen, aby provedl vhodná opatření ke snížení rizik a omezení jakýchkoli nepříjemných pocitů. Studijní tým Vás bude sledovat s ohledem na níže uvedená rizika a obtíže po podání hodnoceného přípravku, vysvětlí Vám možné nežádoucí účinky a pokud se u Vás takovéto příznaky vyskytnou, podstoupíte další testy a léčbu. Je důležité, abyste informoval/a studijní tým, pokud se u Vás jakékoliv příznaky objeví.

Ve dvou klinických studiích dostalo hodnocený přípravek krátkodobě (1 nebo 3 podání) 74 zdravých dobrovolníků, kteří nejčastěji zaznamenali tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy, závratě a nevolnost.

V současné době probíhají tři klinické studie s frexalimabem u pacientů s roztroušenou sklerózou, Sjögrenovým syndromem (imunitní buňky napadají a ničí žlázy vytvářející slzy a sliny) a systémovým lupusem erythematos (autoimunitní onemocnění postihující orgány jako kůže, klouby, ledviny, cévy, srdce a další). Hodnocený přípravek dostává celkem asi 167 účastníků. Zatím nebyly hlášeny žádné znepokojivé nežádoucí příhody. U jednoho účastníka byla přerušena účast ve studii kvůli COVID-19, dalších 5 pacientů mělo nezávažný průběh tohoto onemocnění. U dalšího účastníka pak bylo pozorováno nezávažné zvýšení hladiny jaterního enzymu ALT (jeden z markerů funkce jater a jejich poškození). Všechny tyto nežádoucí příhody odeznely při pokračujícím podávání hodnoceného přípravku.

Na základě dvou klinických studií u zdravých dobrovolníků a klinických studií jiných podobných léků jako je frexalimab, jsou možná očekávaná rizika u lidí následující:

- Krevní sraženiny (např. srdeční infarkt, mrtvice, sraženina v noze nebo v plicích)
 - Krevní sraženiny způsobovala první generace protilátky proti CD40L. V této studii se používá druhá generace, která toto riziko nevykazuje. V klinických studiích se zdravými dobrovolníky, v dosud probíhajících studiích u pacientů, ani ve studiích s jinými protilátkami proti CD40L druhé generace nebyly zaznamenány žádné případy vzniku krevních sraženin. Tyto informace naznačují, že změny provedené ve struktuře molekuly za účelem prevence vzniku krevních sraženin přinejmenším snížily riziko jejich výskytu.
- Běžné infekce (např. infekce horních cest dýchacích, běžné nachlazení, infekce ledvin nebo močového ústrojí a infekce střeva), včetně COVID-19:
 - Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky způsobilo podání frexalimabu snížení tvorby nových protilátek, což může způsobit vyšší riziko infekcí.
 - Zatím nicméně nebyly v probíhajících studiích během podávání hodnoceného přípravku hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody spojené s infekcemi či s onemocněním COVID-19.

- **Reakce imunitního systému na frexalimab:**
 - Existuje možnost reakce imunitního systému na hodnocený přípravek spojené s tvorbou protilátek proti frexalimabu. V takovém případě nemusíte mít z hodnoceného přípravku žádný potenciální přínos. Tvorba těchto protilátek bude během Vaší účasti sledována. Ve dvou klinických studiích u zdravých dobrovolníků se protilátky proti frexalimabu vytvořily u 4 účastníků. V probíhajících studiích u pacientů nebyly doposud zaznamenány žádné závažné nežádoucí příhody související s tímto rizikem.
- **Alergická reakce na frexalimab:**
 - Frexalimab by mohl vyvolat alergickou reakci včetně anafylaxe (těžká alergická reakce, ve vzácných případech smrtelná). Anafylaxe se projevuje jako svědění, kopřivka, otok úst nebo dýchacích cest, dýchací potíže, točení hlavy a někdy i jako zvracení a průjem. Ve dvou klinických studiích se zdravými dobrovolníky nebyly zatím zaznamenány žádné případy alergických reakcí. Žádné závažné nežádoucí příhody související s tímto rizikem nebyly pozorovány ani v probíhajících studiích s pacienty. Po podání hodnoceného přípravku budete sledován/a a studijní pracoviště má k dispozici vybavení pro okamžitou léčbu alergické reakce, pokud by se u Vás objevila.

Je možné, že se u Vás vyskytnou všechny, některé nebo žádné z výše uvedených nežádoucích účinků. Mnohé nežádoucí účinky po ukončení užívání hodnoceného přípravku ustoupí, ale v některých případech mohou být dosud neznámé nežádoucí účinky závažnější, dlouhodobé, trvalé nebo život ohrožující. Pokud se u Vás během studie jakékoliv nežádoucí reakce vyskytnou (i takové, které nejsou uvedeny výše), ihned kontaktujte zkoušejícího lékaře, případně vyhledejte lékařskou pomoc.

Předvídatelná rizika a nepříjemnosti spojené se studijními vyšetřeními

S požadovanými vyšetřeními může být spojeno nepohodlí. Rizika vyplývající ze studijních procedur jsou následující:

- **Odběr krve:** riziko mírné bolesti, zarudnutí, lokálního podráždění nebo tvorby modřin/krvácení v místě vpichu jehly.
- **EKG:** riziko zarudnutí a/nebo podráždění v místě kontaktu elektrod na kůži.
- **Magnetická rezonance včetně kontrastní látky gadolinia:**
 - Během vyšetření mohou někteří lidé pociťovat úzkost nebo klaustrofobii (strach z uzavřených prostor). Neustále budete v kontaktu s osobou provádějící vyšetření a kdykoliv tak můžete vyšetření přerušit. Během snímkování také přístroj vydává hlasité klepající zvuky, které mohou být pro někoho nepříjemné. Protože se při magnetické rezonanci používá velmi silný magnet, je důležité informovat zkoušejícího lékaře, zda máte v těle kardiostimulátor nebo jiné kovové předměty, aby mohla být posouzena Vaše bezpečnost během vyšetření.
 - Mezi vedlejší účinky kontrastní látky gadolinia patří mírná bolest hlavy, nevolnost a bolest v místě vpichu (podává se nitrožilně). S pravděpodobností menší než 1% se vyskytuje nízký krevní tlak a točení hlavy, které lze léčit nitrožilním podáním tekutin. Velmi zřídka (méně než u 1 člověka z 1000) pak dochází k alergické reakci, jako je kopřivka a svědění očí. Může nicméně dojít i k závažnějším reakcím. Škodlivost gadolinia pro nenarozené dítě není známa, těhotné ženy se nemohou studie zúčastnit. Kontrastní látky obsahující gadolinium byly také spojovány se vzácnou poruchou, tzv. nefrogenní systémovou fibrózou, která může poškodit kůži a životně důležité orgány. Tento nežádoucí účinek však byl pozorován jen u pacientů s poruchou ledvin. Bylo také zjištěno, že opakovaným podáním se v mozku malé množství gadolinia ukládá, dosud ale nebyly zaznamenány žádné škodlivé účinky. Riziko negativního dopadu ukládání gadolinia však nelze vyloučit ani při normální funkci ledvin.
 - Byly zaznamenány případy pacientů s permanentním make-upem, u kterých se při vyšetření v těchto místech objevil otok nebo pálení. Máte-li tetování nebo permanentní make-up, informujte o tom prosím Vašeho zkoušejícího lékaře a osobu provádějící magnetickou rezonanci.
- **Reakce v místě podání hodnoceného přípravku:** riziko bolesti, zarudnutí, svědění nebo vyrážky. Po infuzi budete sledován/a a budete požádán/a o vyplnění dotazníku svých pocitů. V klinických studiích se zdravými dobrovolníky se vyskytlo několik mírných případů reakcí v místě infuze nebo v místě podkožního podání. V probíhajících studiích s pacienty nebyly dosud evidovány žádné závažné nežádoucí příhody spojené s tímto rizikem.

Rizika pro nenarozené dítě nebo během kojení

SAR441344 (frexalimab) nebyl studován u těhotných žen a může vystavit nenarozené dítě neznámým rizikům včetně možnosti vrozených vývojových vad. Pokud jste těhotná, kojíte, nebo v průběhu své účasti ve studii plánujete mít dítě (tento bod platí i pro muže), nemůžete se studie zúčastnit.

ANTIKONCEPCE

Jste-li žena v plodném věku, musíte během užívání hodnoceného přípravku a ještě 24 týdnů po posledním podání používat vysoce účinnou antikoncepci a zároveň nesmíte po tuto dobu darovat nebo si nechat zamrazit vajíčka. Zkoušející lékař s Vámi probere nejvhodnější možnosti antikoncepce a metodu, kterou používáte, musí schválit. Mezi vysoce účinné metody antikoncepce patří hormonální antikoncepce zabraňující ovulaci (tablety, injekce, náplasti apod.), nitroděložní antikoncepce (nehormonální nebo hormonální tělísko), předchozí podvázání vejcovodů nebo předchozí vasektomie (podvázání chámovodů) partnera. Za přijatelnou metodu antikoncepce je považována také úplná sexuální abstinence, pokud je v souladu s Vaším preferovaným životním stylem. Rovněž podstoupíte těhotenské testy podle pokynů zkoušejícího lékaře. V případě, že během studie otěhotníte nebo si budete myslet, že byste mohla být těhotná, oznamte to co nejdříve zkoušejícímu lékaři. Budete požádána o poskytnutí informací o svém těhotenství a dítěti po dobu 6 až 8 týdnů po jeho narození, pokud s tím budete souhlasit a podepíšete samostatný dokument informovaného souhlasu s poskytováním informací o těhotenství. V rámci stejného informovaného souhlasu bude Váš partner v souvislosti s Vaším těhotenstvím požádán o poskytnutí informací o jeho zdravotním stavu.

Jste-li muž, nesmíte během užívání hodnoceného přípravku a ještě 24 týdnů po posledním podání darovat nebo si nechat zamrazit sperma. Zároveň je nutné po stejnou dobu používat kondom k zabránění početí a zkoušející lékař Vám sdělí, abyste zvážil přínos vysoce účinné antikoncepční metody pro partnerku v plodném věku, která není těhotná, protože kondom může selhat. O vhodné formě antikoncepce pro Vaši partnerku Vás bude informovat zkoušející lékař. Sexuální abstinence je považována za přijatelnou formu antikoncepce, pokud je v souladu s Vaším preferovaným životním stylem, stejně jako předchozí vasektomie (podvázání chámovodů). Pokud zjistíte, že Vaše partnerka je nebo by mohla být těhotná, oznamte to co nejdříve zkoušejícímu lékaři. Zkoušející lékař požádá Vás i Vaši partnerku o povolení sbírat informace o jejím těhotenství a vývoji dítěte po dobu 6 až 8 týdnů po jeho narození. Vaše partnerka v případě svolení podepíše samostatný dokument informovaného souhlasu s poskytováním informací o těhotenství. V rámci stejného informovaného souhlasu požádáme i Vás o poskytnutí dodatečných informací o Vašem zdravotním stavu, které by mohly být důležité v souvislosti s těhotenstvím Vaší partnerky.

VAŠE PRÁVA A DALŠÍ OKOLNOSTI VYPLÝVAJÍCÍ Z PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ ČR

Ukončení podávání hodnoceného přípravku nebo účasti ve studii

Pokud se z jakéhokoli důvodu rozhodnete přestat užívat hodnocený přípravek nebo ukončit účast ve studii, neprodleně informujte zkoušejícího lékaře. Budete požádán/a, abyste pro svoji vlastní bezpečnost absolvoval/a vyšetření v rámci studijní návštěvy „předčasné ukončení léčby“ a setrval/a ve studii až do jejího konce. Budete pokračovat ve studijních návštěvách, aniž byste užíval/a hodnocený přípravek, protože to bude důležité pro sledování Vaší bezpečnosti a z hlediska vědecké hodnoty studie.

V případě odstoupení ze studie (odvolání souhlasu) přestanou být shromažďovány Vaše údaje a biologické vzorky. Veškeré dosud shromážděné zakódované údaje však zůstanou uchovány a budou analyzovány v souladu s platnými předpisy.

Pokud budete souhlasit s uchováním zbylých biologických vzorků pro použití v budoucím výzkumu, ale později se rozhodnete souhlas odvolat, opět o tom informujte zkoušejícího lékaře a Vaše zbylé biologické vzorky budou zlikvidovány.

Vaši účast ve studii může ukončit také zkoušející lékař. Důvodem může být neúčinnost léčby, obavy o Vaše zdraví, nutnost podání léčby zakázané protokolem studie, abnormální laboratorní výsledek, výskyt alergické reakce, diagnóza zhoubného nebo jiného závažného onemocnění, těhotenství, nedodržení pokynů zkoušejícího lékaře z Vaší strany nebo předčasné ukončení studie ze strany zadavatele, státního úřadu (FDA, EMA, SÚKL) či etické komise. V tomto případě Vás zkoušející lékař bude informovat a zajistí řádné ukončení Vaší účasti ve studii.

Přístup k hodnocenému přípravku po ukončení studie

Frexalimab nebude po ukončení studie k dispozici, ale pacientům, kteří úspěšně dokončí studii a budou užívat hodnocený přípravek až do jejího konce, bude nabídnuta možnost zúčastnit se volitelné studie dlouhodobé bezpečnosti pouze s frexalimabem (nezaslepená studie). Pacienti, kteří ukončí účast předčasně, budou převedeni zpět na obvyklou standardní léčbu.

Náhrady a výdaje

V souvislosti s účastí ve studii nebudete mít žádné zvláštní výdaje. Za účast v této studii nedostanete žádnou odměnu. Obdržíte náhradu výdajů za cestovné a za vynaložený čas ve výši 1500 Kč za komplexnější návštěvy ve screeningu, při randomizaci a poté každých 12 týdnů. Za všechny ostatní osobní návštěvy v rámci studie obdržíte náhradu ve výši 1000 Kč (včetně návštěvy pro provedení magnetické rezonance, pokud proběhne v jiný den než plánovaná návštěva na studijním pracovišti). V případě nutnosti odběrů vzorků krve (opakovaný odběr, bezpečnostní důvody) obdržíte náhradu ve výši 500 Kč. Podrobné informace o způsobu proplácení obdržíte od zkoušejícího lékaře. Hodnocený přípravek po celou dobu studie a vyšetření prováděná v rámci klinického hodnocení hradí zadavatel. Žádné další platby Vám nebudou poskytnuty. Pokud tato studie povede k prodeji nového léku, nebudete mít nárok na žádné finanční benefity. Zdravotnické zařízení, zkoušející lékař a další spolupracující osoby obdrží za práci ve studii od zadavatele odměnu.

Pojištění

Účastníci tohoto klinického hodnocení jsou pojištěni podle platných právních předpisů České republiky. V případě jakékoliv zdravotní újmy v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení Vám bude poskytnuta a uhrazena odpovídající lékařská péče a máte právo na odškodnění v souladu s platnými právními předpisy. V tomto případě je třeba se obrátit na zkoušejícího lékaře.

MOŽNÉ NOVÉ POZNATKY O VAŠEM ZDRAVÍ

Zkoušející lékař Vás bude během studie informovat o všech nových skutečnostech, které by Vás mohly přimět ke změně Vašeho rozhodnutí účastnit se studie a užívat hodnocený přípravek (např. v případě, že se objeví nová léčba onemocnění). Pokud se na základě těchto nových skutečností rozhodnete odstoupit ze studie, nebude to pro Vás znamenat žádný negativní dopad a neovlivní to kvalitu zdravotní péče, kterou dostáváte.

Je možné, že testy a vyšetření, které v rámci této studie podstoupíte, odhalí neočekávané poznatky o Vašem zdraví nesouvisející s účelem studie. Máte právo odmítnout být o takových poznatcích informován/a. V takovém případě to prosím oznamte zkoušejícímu lékaři.

DŮVĚRNOST A OCHRANA ÚDAJŮ

Zajištění ochrany osobních údajů bude provedeno v souladu s platnou legislativou a je **popsáno v samostatném dokumentu**, který Vám poskytne zkoušející lékař. Zkoušející lékař poskytne za účelem dohledu nad průběhem studie přímý přístup do zdravotnické dokumentace, ve které může být zjištěna Vaše totožnost, pověřeným zástupcům společnosti Sanofi (monitoři a auditoři), osobám pověřeným národními kontrolními úřady (v ČR je to Státní ústav pro kontrolu léčiv - SÚKL) a členům etické komise. Tyto osoby jsou vázány povinnou mlčenlivostí. Vaše kódované údaje budou odesílány zadavateli, pouze budete-li s účastí ve studii souhlasit a podepíšete tento informovaný souhlas. Pokud s účastí ve studii souhlasit nebudete, žádné údaje zadavateli odeslány nebudou a rovněž nebude výše uvedeným osobám umožněno nahlížení do zdravotnické dokumentace. Zadavatel je povinen uchovávat všechny údaje ze studie po dobu 25 let po jejím skončení. Údaje poté budou smazány nebo anonymizovány. Biologické vzorky, které zůstanou po analýze, budou na konci studie zničeny, pokud neposkytnete souhlas, aby byly uchovány pro použití v budoucím výzkumu.

INFORMACE O STUDII

Popis této studie bude k dispozici na stránkách [euclinicaltrials.eu](https://www.euclinicaltrials.eu) (dle právní normy EU). Na uvedených webových stránkách nebudou žádné informace, které by Vás mohly identifikovat. Webové stránky budou obsahovat maximálně přehledy výsledků. Tyto webové stránky můžete kdykoli využít k vyhledání potřebných informací.

Výsledky studie

Po dokončení studie bude pro veřejnost připraveno jednoduché shrnutí celkových výsledků a bude k dispozici na stránkách www.trialssummaries.com. Tyto internetové stránky nebudou obsahovat informace, které by Vás mohly identifikovat.

DĚKUJEME VÁM ZA ZVÁŽENÍ ÚČASTI V TÉTO STUDII!

Informovaný souhlas

Prohlašuji, že jsem si přečetl/a veškeré výše uvedené informace týkající se studie ECF17504 (FREVIVA) a porozuměl/a jsem jim. Bude mi poskytnut jeden podepsaný stejnopis tohoto informovaného souhlasu, druhý stejnopis bude uložený na studijním pracovišti.

Byly mi vysvětleny veškeré informace, včetně důvodů k provedení této studie, o organizaci studie, o hodnoceném přípravku (SAR441344), o všech požadovaných a/nebo volitelných testech a procedurách, jakož i s nimi spojených rizicích. Jsem si vědom/a toho, že zkoušející lékař mi může poskytnout další důležité zdravotnické informace spojené s mou účastí nebo informace, které mohou ovlivnit mou ochotu ve studii pokračovat. Jsem si vědom/a toho, že pokud z jakéhokoli důvodu odstoupím z účasti v této studii, nijak to neovlivní kvalitu zdravotní péče, která mi bude poskytována.

Podpisem tohoto Informovaného souhlasu souhlasím s účastí ve studii, s uvedenými postupy a vyšetřeními a s popsáním sběrem údajů o zdravotním stavu a osobních údajů. Rozumím, že se nevzdávám žádného ze svých zákonných práv.

Prohlašuji, že jsem pravdivě zodpověděl/a všechny otázky týkající se mé zdravotní anamnézy a že budu dodržovat veškerá pravidla uvedená v tomto dokumentu. Pokud budu chtít získat další informace o této studii nebo o vývoji přípravku SAR441233, mohu se obrátit na zkoušejícího lékaře, příslušnou etickou komisi, nebo zadavatele (kontaktní údaje jsou uvedeny na „kartičce účastníka“, kterou obdržím po podpisu tohoto dokumentu).

Kdykoliv mohu uplatnit svá práva u svého zkoušejícího lékaře a požádat v souladu se zákonem o přístup k záznamům a případně tyto nechat opravit.

JMÉNO PACIENTKY/PACIENTA:

(HŮLKOVÝM PÍSMEM VLASTNÍ RUKOU) Podpis: _____ Datum: _____
DEN MĚSÍC ROK

O Vaší účasti v klinickém hodnocení by měl být informován Váš praktický lékař. Níže se můžete rozhodnout, zda souhlasíte s poskytnutím kontaktních údajů na Vašeho praktického lékaře a s jeho informováním o Vaší účasti ve studii. Zaškrtnutím „ANO“ souhlas udělujete, zaškrtnutím „NE“ jej neudělujete.

Souhlasím s poskytnutím kontaktních údajů na mého praktického lékaře a s jeho informováním o mé účasti v klinickém hodnocení EFC17504. ANO NE

JMÉNO PACIENTKY/PACIENTA:

(HŮLKOVÝM PÍSMEM VLASTNÍ RUKOU) Podpis: _____ Datum: _____
DEN MĚSÍC ROK

Podrobně jsem vysvětlil/a pacientce/pacientovi podstatu a účel klinického hodnocení EFC17504. Před podepsáním měl/a pacient/ka dostatek času a vhodné podmínky k přečtení a porozumění informacím v tomto dokumentu. Pacient/ka mohl/a klást otázky a ty mu/jí byly zodpovězeny. Pacient/ka pochopil/a podstatu a účel klinického hodnocení EFC17504 a dobrovolně souhlasil/a s účastí.

JMÉNO ZKOUŠEJÍCÍHO LÉKAŘE:

(HŮLKOVÝM PÍSMEM VLASTNÍ RUKOU) Podpis: _____ Datum: _____
DEN MĚSÍC ROK