

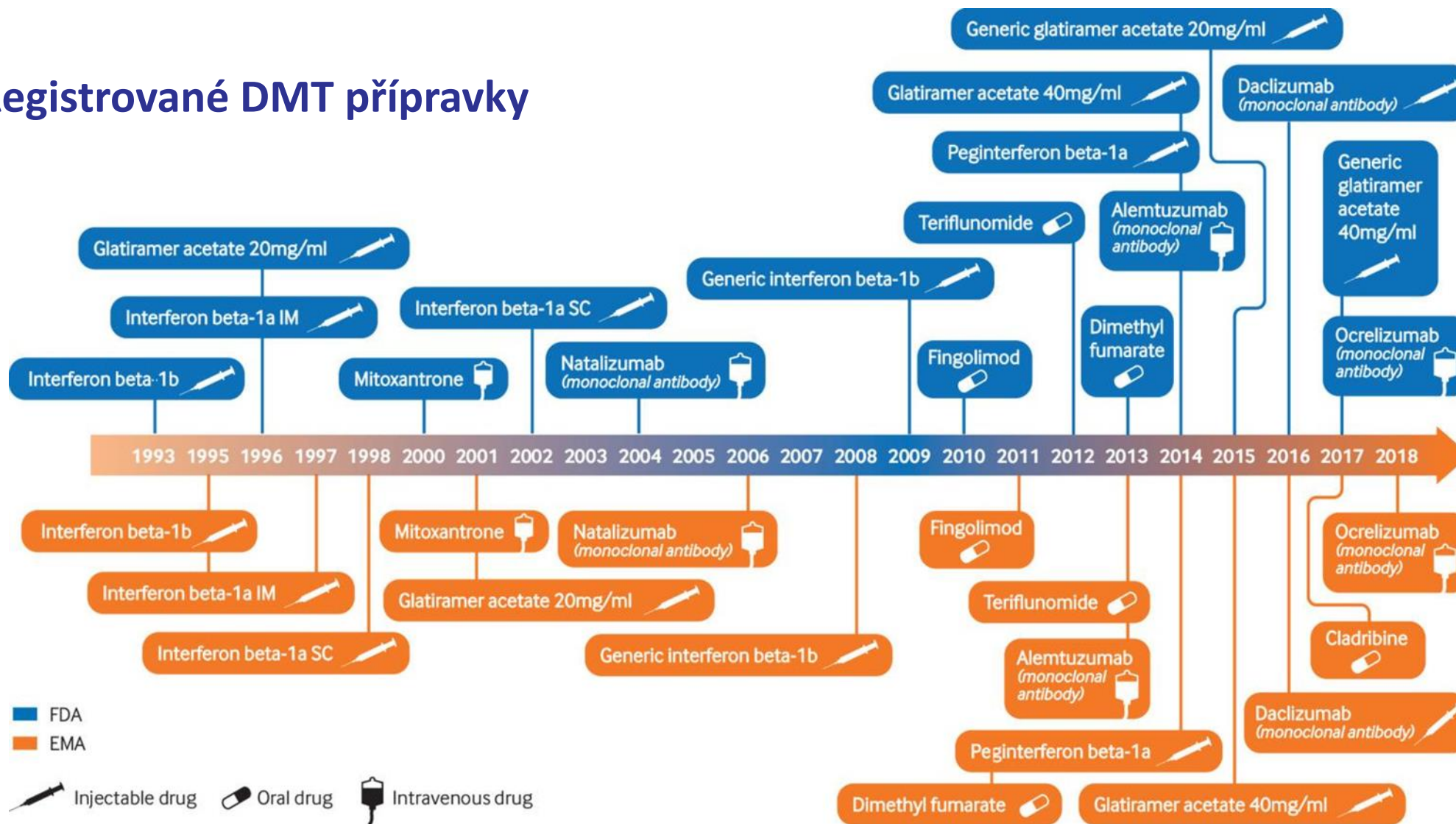
ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA POHLED SÚKL NA KLINICKÁ HODNOCENÍ

MUDr. Alena Trunečková

Roztroušená skleróza

- autoimunitní onemocnění bílé hmoty CNS
- ztráta myelinu v zánětlivých ložiscích + difúzní ztráta axonů
- nástup obtíží a dg. nejčastěji mezi 20. a 30. rokem, častěji ženy
- pro léčbu zásadní časná diagnóza a nasazení léčby
- relabující formy vs. progresivní formy
- v ČR – RS centra
- personalizovaná medicína
- za posledních 20 let výrazný posun v možnostech léčby

Registrované DMT přípravky



Přípravky ve vývoji – v KH schválených SÚKL

- **Fenebrutinib** – RMS
- **Evobrutinib** – RMS
- **SAR442168** – RMS
 - **inhibice Brutonovy tyrozin-kinázy**
- **IMU-838** – PMS (zatím nezahájena)
 - **inhibice dihydroorotát dehydrogenázy (DHODH)**

- **Masitinib** – neaktivní PMS
 - **inhibice tyrozin-kinázy**

Klinická hodnocení v indikaci RS předkládaná na SÚKL

Legislativa:

- **Zákon o léčivech 378/2007 Sb.** (znění do 31. 1. 2022, popř. po)
- GCP, Helsinská deklarace
- EMA guideline – Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis

Ročně cca 5 – 10 studií v této indikaci předloženo SÚKL k posouzení

- Převážně DMT přípravky pro relabující formy
- Přípravky pro progresivní formy - nárůst
- Přípravky na spasticity u RS

System posuzování KH na SÚKL (tzv. postaru)

- **Ohlášení vs. Povolení KH**
 - ✓ **Validace** – do 10 dní, pokud nejsou připomínky
 - ✓ **Odborné posouzení** (60 dní SÚKL)
 - Investigator's Brochure – preklinická i klinická data
 - IMPD – farmaceutický posuzovatel
 - Protokol – klinický posuzovatel (popř. statistik)
 - ✓ **Až 3 kola připomínek, možnost prodloužení lhůty na odpověď**
- V průběhu posuzování nelze konzultace (správní řád), lze pouze na vyžádání SÚKL (clarification meeting)
- Studie schválena/povolena, zamítnuta či stažena
- Možnost vydat závazné sdělení

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Fáze vývoje daného přípravku**
 - Dostatečná preklinická data
 - Musí být dokončeny a analyzovány studie fáze I (FIH – SAD + MAD)
 - Proof of concept studie (fáze II)
 - stanovení bezpečnosti, ověření hypotézy účinnosti
 - Rozsáhlé studie fáze III + dlouhodobé extenze
 - vyžadujeme předložit data z předchozích fází vývoje

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Benefit – risk účasti v KH**
 - **benefit přístupu k nové léčbě a častého sledování pacientů**
 - vs.**
 - **bezpečnost přípravku u časných fází vývoje**
 - **množství návštěv a vyšetření v porovnání s běžnou praxí**
 - nesmí být výrazně vyšší
 - **dostupnost výsledků zkoušejícím i pacientům**

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Design studie**

- **Téměř vždy dvojitě zaslepená**
 - **kontrolovaná placebem**
 - **kontrolovaná aktivní léčbou**
- **aspekty volby double dummy designu – např p.o. léčba vs. inj.**
- **složité designy – zátěž pro zkoušející i zdravotnické zařízení**
- **dostatečně definovaná kritéria pro vysazení studijní medikace v případě neúčinnosti léčby či výskytu bezpečnostních signálů**
- **v případě, že pacient v KH vysadí léčbu, ale setrvá ve studii – definovat možnosti další léčby**

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Placebo**

- a) Placebová větev

- U relabujících forem RS nelze dlouhodobě placebo, max. 6 měsíců, s ohledem na dostupnost přípravků v běžné praxi, zvážit dobu zprodlení léčby
- U progresivních forem – u aktivních též již dostupná léčba (ocrelizumab, siponimod)
- Placebo u dětí většinou nelze

- b) Injekční placebo

- Double-dummy designy
- Etické aspekty dlouhodobé aplikace injekčního placeba
- U dětí opakovaně nelze

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- Léčba relapsu
 - Musí být zajištěna vždy
 - definovat v Protokolu – oddíl konkomitantní medikace
 - standardně 1 g methylprednisolonu po dobu 3-5 dní
 - včasné zahájení léčby relapsu

Zajištění antikoncepce v průběhu KH

- většinou akceptovatelné pouze vysoce spolehlivé metody, definovat v Protokolu i IP/IS
- pacientky často v produktivním věku, v případě těhotenství nelze dále podávat hodnocenou léčbu, v případě plánovaného rodičovství – vyřadit včas pacientku z KH

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Odslepení léčby**
 - **V kapitole Emergency Unblinding v Protokolu – definovat podmínky odslepení**
 - **Zkoušejícího přístup k odslepení (přes IVRS systém) nesmí být vázán na Sponzora či Medical Monitora**
 - **Musí být naopak zdůrazněno, že zkoušející je zodpovědný za veškerá léčebná rozhodnutí (ICH GCP 4.3.1)**
 - **Zkoušející musí mít svobodnou volbu odslepit pacientovu léčbu kdykoliv, pokud to považuje za nezbytné a bez předchozího kontaktu se sponzorem či medical monitorem. Tento bude informován následně (ICH GCP 4.7)**

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Otázka zaslepení vyšetření, např. MRI, vyšetření MMM, laboratorní vyšetření**
 - v čím dál vyšší míře zadavatelé zaslepují některá vyšetření, tj. snímky či laboratorní testy jsou vyhodnocovány centrálně a nejsou k dispozici zkoušejícím, natož pacientům
 - nezávislý hodnotitel EDSS – ošetřující lékař však musí znát klinický stav pacienta
 - MRI – výsledky musí být dostupné minimálně ve stejném rozsahu, jako v běžné praxi (tj. min. 1x za rok), nutné sledovat dynamiku nálezu, nelze řešit duplikací vyšetření

Za pacienta je dle GCP zodpovědný zkoušející lékař a musí mít dostupné veškeré informace z vyšetření, jako je tomu v běžné klinické praxi!

- Medical monitor nemůže za zkoušejícího rozhodovat postupy týkající se léčby a bezpečnosti pacientů
- tendence i zaslepovat části protokolu – tj. zkoušející se třeba nedozví pravý design studie, dávku hodnoceného přípravku apod. – též v rozporu s GCP

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Informace pro pacienty/Informovaný souhlas**
 - **Pokyn SÚKL KLH-22**
 - **V přijatelném rozsahu**
 - **Pochopitelně uvést design studie a přehled vyšetření**
 - **Aspekty možného zařazení do placebové větve**
 - **Rizika přípravku, především při dlouhodobé aplikaci**
 - **Zdůraznit možnosti vysazení léčby (nedostatečná účinnost, neakceptovatelná bezpečnost) a převedení na jinou DMT**
 - **Ne – formulář souhlasu s vyřazením z KH!**

Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v této indikaci?

- **Volba center**
 - **Centrum musí být schopné zajistit provedení KH v souladu s Protokolem**
 - **Zajištění bezpečnosti pacienta**
 - **KH s DMT výhradně v centrech RS, mimo např. studie na spasticitu u pokročilých forem**



Děkujeme za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz