

# ALZHEIMEROVA CHOROBA – POHLED SÚKL NA KLINICKÁ HODNOCENÍ

MUDr. Alena Trunečková

## Demence

- **masivní nárůst se stárnutím populace**
  - výrazně u osob nad 65 let
  - extrémně ve skupině nad 85 let
- **nároky na léčbu budou do budoucna o mnoho vyšší, než u ostatních onemocnění (malignity, CMP, srdeční onemocnění)**
- **snaha o vývoj nových léků, ale přes velké množství studií I. a II. fáze – k registraci minimum přípravků, není kauzální léčba → „krize oboru“**

## Rizika

- hlavní:
  - věk
  - fenotyp APOE4 - apolipoprotein E4, pozitivní ve 14% případů, zvyšuje rizika AD (akumulace amyloidu)
- další rizikové faktory:
  - DM, hypertenze, obezita, ↓ fyzická aktivita, deprese, kouření, ↓ mentální trénink

## Prevence!

→ Srovnávací studie v UK – 2 skupiny pacientů s počáteční AD:

1. skupina nedělala nic

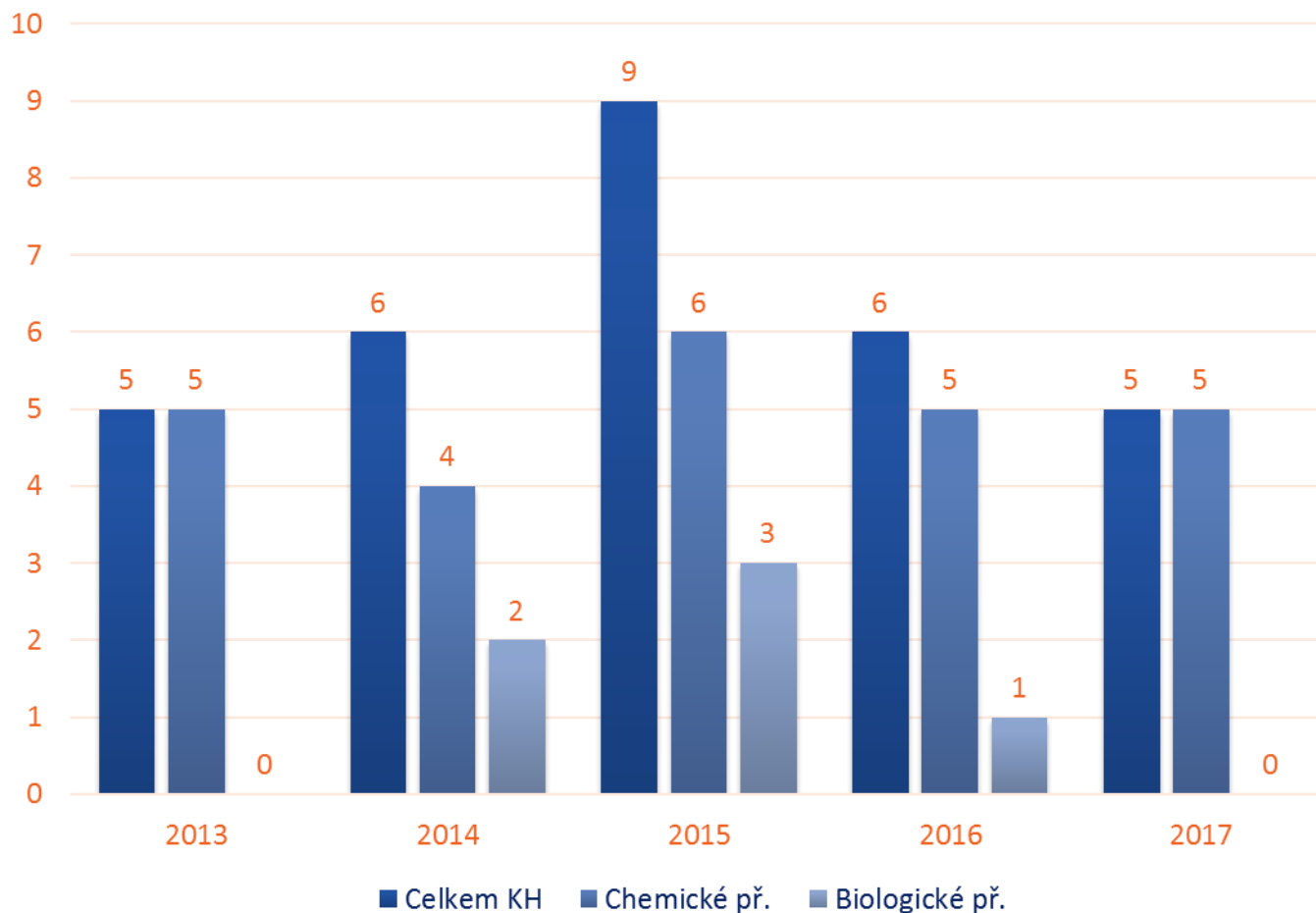
2. skupina - preventivní program (cvičení, strava, mentální trénink)

– za dva roky vyhodnocení, **1. skupina horší kognitivní fce o 25%**

## Nové přípravky ve vývoji

- **Látky ovlivňující:**
    - **cholinerní deficit**
    - **tvorbu a eliminaci patologických proteinů amyloidu  $\beta$**
    - **tvorbu a eliminaci tau proteinu**
    - **zánětlivé procesy**
    - **nedostatek neurotrofních faktorů**
- a další...**

## Počet předkládaných žádostí o schválení KH v indikaci AD na SÚKL



## Biologická léčba v KH

- zásah do kaskády amyloidu  $\beta$
- většina studií doposud selhala – problémy již v I. a II. fázi KH  
– metodika KH, populace, dávky IMP
- stále chybí jasná korelace mezi množstvím amyloidu a klinickým obrazem – zatím bylo stanoveno, že účinný přípravek je takový, který odstraní více jak 7% amyloidu
  - ale stále není jasné, **zda to odpovídá klinickému obrazu**
  - nelze tvrdit jednoznačně, že A-beta způsobuje AD, jeho **kumulace je i u zcela zdravých jedinců**
- Hypotéza: v experimentech je třeba zasáhnout na vhodném místě, nejlépe ze 2 stran (monoklonální protilátky proti A-beta, BACE inhibitory, inhibitory a modulátory gama sekretázy)

## Biologická léčba v KH

- **Bapineuzumab** – efektivní, ale ↑ NÚ
- **Gantenerumab** – nepřesvědčivé výsledky
- **Aducanumab** – ve vývoji

**V ČR povoleny KH s těmito biologickými přípravky:**

- **AADvac 2015**
  - indukuje tvorbu protilátek, které se zaměřují na vadně složený tau protein
- **Crenezumab 2016**
  - monoklonální protilátka s vysokou afinitou k amyloidu beta

**CENA !!! BEZPEČNOST !!!**

- **V posledních letech bylo do tohoto výzkumu investováno 25 miliard dolarů**

## Na co SÚKL bere ohled při posuzování KH v indikaci AD?

- předchozí provedená klinická hodnocení s daným přípravkem
- informace o bezpečnosti přípravku
- zátěž pro pacienty, věk
- množství vyšetření
- placebová větev v designu KH
- aplikace přípravku
- pečovatel
- informace pro pacienty, informace pro pečovatele/  
informovaný souhlas
- (volba center KH)



## Předchozí provedená klinická hodnocení s daným přípravkem

- **S ohledem na bezpečností rizika** (u monoklonálních protilátek proti amyloidu beta – rizika mikrokrvácení do mozku, edému mozku) – **nezbytný postupný vývoj**
- **Nejdříve je nezbytné ověřit bezpečnost v malých studiích fáze I a II, proof of concept studie – nástin účinnosti u malého množství pacientů**
- **Nelze povolit rozsáhlou studii fáze III, aniž by předtím měl SÚKL k dispozici finální uspokojivé výsledky z fází I a II**

## Informace o bezpečnosti přípravku

- Validně vyhodnocený poměr benefit/risk přípravku
- Zařazovací/vylučovací kritéria volena s ohledem na bezpečnost přípravku
- Dostatečně nastavena kritéria pro vysazení studijní medikace v případě výskytu bezpečnostních signálů
- Protilátky proti amyloidu beta – pacient homozygot pro APOE  $\epsilon 4$  – mají vyšší riziko vzniku ARIA-E
  - pomalé navyšování dávek, redukce dávek či úplné vysazení přípravku v případě výskytu nežádoucích příhod, kontrola na MRI

## Zátěž pro pacienty, věk

- Protokoly KH jsou často velmi složité, zátěž pro pacienty nesmí být o mnoho větší, než je v běžné klinické praxi
- V KH často mnoho vyšetření navíc
  - nároky kladeny jak na pacienty, tak i na pečovatele
  - nutný jen omezený počet podstudií!
- U studií v ranné fázi vývoje (nejasná účinnost i bezpečnost vs. zátěž) – opodstatněnost zařazovat pacienty ve věku nad 80 let?

## Množství vyšetření

### Lumbální punkce – odběr mozkomíšního moku

- maximální množství u 1 odběru:
  - 5-10 ml, atraumatickou jehlou (EK dokonce u 1 studie požadovala pouze 2ml)
- maximálně 2-3 odběry v průběhu KH – záleží na době účasti pacientů
- nejlépe pouze volitelně

### Vyšetření MRI

- nelze opakovat často, pro pacienty s AD je MRI zatěžující vs. bezpečnost (mikrokrvácení u AB proti amyloidu beta)

## Placebová větev v designu KH

- Většina studií je placebem kontrolovaná
- Dlouhodobá zařazení pacienta pouze do placebové větve – **pacient může přijít o možnost standardní léčby**
- U KH s mírnou kognitivní poruchou u Alzheimerovy choroby požadujeme v Protokolu uvést:
  - pokud nemoc progreduje do stadia demence, může v průběhu KH začít pacient užívat inhibitory acetylcholinesterázy (AChEI), popř. memantin
  - při progresi do těžké demence požadujeme uvést, že v průběhu KH lze změnit AChEI na memantin

## Aplikace přípravku

- **U perorální medikace**
  - kontrola compliance pacienta
  - užívá pacient v domácích podmínkách přípravky pravidelně?
- **Injekční aplikace na centrech KH**
  - především u biologické léčby
  - sledování bezpečnosti pacienta po podání přípravku na pracovišti – u prvních 2-3 dávek minimálně 2 hodiny

## Pečovatel

### Nezbytná podmínka pro povolení studie s AD v ČR

- Osoba doprovázející pacienta na návštěvy k lékaři
- Dohlíží, zda pacient dodržuje pokyny klinického hodnocení
- Dohlíží na užívání léčivých přípravků
  - hodnocených + průvodní medikace

### Mírná Alzheimerova choroba

- osobní dohled 5 dní v týdnu

### Středně těžká až těžká AD

- nezbytná společná domácnost pečovatele s pacientem

**Pozor, neplést si termíny PEČOVATEL a OPATROVNÍK**

## Informace pro pacienty, informace pro pečovatele/ informovaný souhlas

- Validita podpisu Informovaného souhlasu – již u středně těžké demence?
  - odpovědnost zkoušejícího, validita je minimálně sporná...
- Málokdy má již pacient v této fázi onemocnění svého opatrovníka (tzn. je právně omezena pacientova svéprávnost)
  - u dlouhodobých studií pokud pacient původně byl schopen dát informovaný souhlas, v důsledku progresu nemoci však v průběhu KH dále informovaný souhlas schopen dát není? Souhlas opatrovníka?

### Požadavky SÚKL (blíže viz pokyn SÚKL KLH-22)

- **Informace pro pacienty** – maximum 5 stránek (závisí na tíži onemocnění), dostatečná velikost písma
  - jednoduché věty, ne cizí výrazy
- **Informace pro pečovatele** – naopak větší rozsah
  - vysvětlit roli pečovatele, doprovod na návštěvy v centru, dohled nad užíváním medikace – compliance!



## Volba center

SÚKL centra standardně nepřipomínkuje (schvalování center je v kompetenci Etické komise)

Komentář SÚKL pouze:

- v případě, že by mohla být výběrem centra ohrožena bezpečnost pacienta
- případně pokud centrum není schopné zajistit veškeré úkony dané protokolem
- u biologické léčby – vyšší rizika
  - volba centra se **zázemím pro urgentní stavy + možnost hospitalizace**