

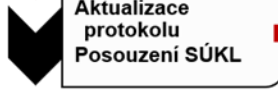
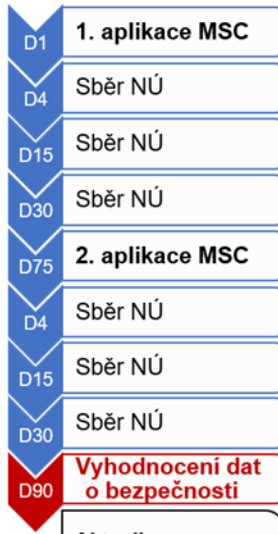
S O U H R N P R O T O K O L U

Název klinického hodnocení		Bezpečnost a účinnost alogenních mezenchymálních stromálních buněk odvozených z tukové tkáně u pacientů s <i>epidermolysis bullosa</i> : klinické hodnocení fáze I/II	
Číslo protokolu	MSC-EB_2020	EudraCT No.	2020-002936-55
Zadavatel		Masarykova univerzita Žerotínovo náměstí 617/9 601 77 Brno, Česká republika	
Hodnocené léčivé přípravky		Expandované alogenní lidské mezenchymální stromální buňky (MSC)	
Lékové formy a způsoby podání hodnocených léčivých přípravků		Suspenze pro injekci, intradermální podání	
Fáze		I/II	
Indikace		<i>Epidermolysis bullosa congenita</i>	
Účel klinického hodnocení		Zhodnotit z hlediska bezpečnosti a účinnosti nový terapeutický přístup k podpoře hojení chronických ran	
Rizika a přínosy pro subjekty		<p>Účastí ve studii získá pacient přístup k inovativní terapii s potenciálem zrychlení hojení chronických ran. Výhodou mohou být také častější kontroly specializovaným dermatologem a navázání spolupráce s pracovníky patientské organizace DEBRA ČR, která pomáhá rodinám pacientů s tímto vzácným onemocněním.</p> <p>Účinnost léčby nebyla zatím spolehlivě ověřena, proto existuje riziko, že bude bez efektu. Injekční podání může být pro pacienty nepříjemné, bolestivé. Nejedná se však o celosvětově první podání člověku a je známo, že MSC byly dobře tolerovány. Riziko závažných nežádoucích příhod a místní i systémové imunitní reakce je minimální. Další rizika pro pacienta jsou spojena s dojížděním na vyšetření a možností zranění při transportu (křehkost kůže pacientů).</p>	
CÍLE KLINICKÉHO HODNOCENÍ			
Primární cíle a sledované parametry		<p>Primárním cílem studie je posoudit bezpečnost podávání MSC. Primárním kombinovaným parametrem bezpečnosti je výskyt nežádoucích příhod zvláštního významu (AESI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Těžká lokální reakce v místě injekce s výjimkou vzniku puchýře • Těžká systémová alergická reakce kdykoli po podání MSC • Těžká systémová nebo lokální infekční komplikace kdykoli po podání MSC 	
Sekundární cíle a sledované parametry		<p>Sekundární bezpečnostní parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Výskyt, závažnost, intenzita nežádoucích příhod a jejich vztah ke studijní medikaci <p>Parametry účinnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plocha nezhojené rány v oblasti vyznačené ve studijních lézích • Změna velikosti nezhojené rány • Odhad celkové plochy lézí na těle pacienta (% tělesného povrchu, BSA) 	
STUDIJNÍ POPULACE			
Zařazovací kritéria		<ol style="list-style-type: none"> 1) Věk vyšší než 1 rok (včetně) 2) Klinická diagnóza hereditární EB podpořená histologickou diagnózou (elektronová mikroskopie, imunofluorescenční antigenní mapování) a analýzou DNA 	

	<ol style="list-style-type: none"> 3) Rozsah onemocnění alespoň 10 % povrchu těla 4) Účastníci klinického hodnocení starší 15 let s biologickou možností otěhotnění (ž) nebo oplození (m) musí souhlasit s používáním předepsaných metod antikoncepce po dobu trvání klinické studie a minimálně 6 měsíců následujících po podání poslední dávky studijní medikace: <ol style="list-style-type: none"> a) Ženy – Dodržování sexuální abstinence, pokud jde o součást běžného životního stylu pacientky, nebo správné použití vysoce spolehlivé antikoncepční metody (viz protokol), ev. přítomnost oboustranné tubární okluze či vazektomie u partnera. b) Muži – Dodržování sexuální abstinence nebo použití adekvátní antikoncepční metody (tj. kondomu) v případě pohlavního styku. 5) Ochota a možnost dodržet omezení v péči o studijní léze a dodržovat rozpis návštěv a vyšetření v rámci studie.
<p>Vyřazovací kritéria</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Přítomnost systémové infekce nebo sepse 7 dní před podáním MSC 2) Léčba krevní transfuzí (koncentrátem erytrocytů nebo transfuzí plné krve) 7 dní před podáním MSC 3) Klinické příznaky infekce v uvažovaných studijních lézích 7 dní před podáním MSC 4) Neschopnost snést opakované vpichy do kůže (především u dětských pacientů) 5) Anamnéza bazocelulárního nebo spinocelulárního karcinomu kůže v posledních 5 letech 6) Anamnéza jiné malignity jakéhokoli typu kdykoli v průběhu života 7) Těžké onemocnění plic, které vyžaduje domácí podávání kyslíku 8) Těžké onemocnění ledvin nebo jater v osobní anamnéze 9) Dilatační kardiomyopatie v osobní anamnéze 10) Očekávaná délka života kratší než 90 dní 11) Prodělaná těžká imunitní reakce na podání alogenních lidských buněk 12) Jiná těžká somatická nebo psychiatrická onemocnění, která nejsou dostatečně kontrolována a podle názoru zkoušejícího lékaře by neumožňovala dodržet protokol studie 13) Předchozí účast v klinickém hodnocení léčiva nebo klinické zkoušce zdravotnického prostředku v době 30 dní nebo 5 eliminačních poločasů (podle toho, která lhůta je delší) před nábořem do této studie (platí také pro účast v klinické zkoušce zdravotnického prostředku) 14) Těhotenství, kojení 15) Alergie nebo hypersenzitivita na jakoukoli složku přípravku/roztoku Hypotermosol
<p>Kritéria pro předčasné ukončení účasti</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozhodnutí pacienta, v případě dětí rozhodnutí rodičů (zákonného zástupce) • Rozhodnutí zkoušejícího lékaře, že další účast pacienta není v pacientově nejlepším zájmu, • Setrvalá nebo opakovaná nespolupráce pacienta, ztráta kontaktu s pacientem, • Těhotenství pacientky účastnící se klinického hodnocení, • Ukončení studie rozhodnutím zadavatele nebo regulační autority
<p>Počet subjektů</p>	<p>15</p>

DESIGN KLINICKÉHO HODNOCENÍ	
Popis designu	<p>Klinické hodnocení fáze I/II s jedním ramenem, nerandomizované a bez zaslepení bude probíhat se zapojením dvou center (pro dospělé a dětské pacienty) v jedné nemocnici pouze v České republice. Podávány budou MSC odvozené z tukové tkáně alogenních dárců, aplikace bude probíhat intradermální injekcí. Jedna aplikovaná dávka bude obsahovat 2×10^6 MSC a bude mít objem 200 μl. U jednoho pacienta budou podány 1–4 dávky (tj. ošetřeny budou 1–4 studijní léze). Jedna další klinicky srovnatelná léze zůstane kontrolní. Celkem budou MSC podány dvakrát v intervalu 8 ± 2 týdny. Studie bude probíhat ve dvou po sobě následujících kohortách.</p> <p>Do kohorty 1 budou zařazeni 4 pacienti starší 18 let. Podávání 1. dávky nebude provedeno současně u všech pacientů, ale postupně s časovým odstupem 7 dnů. Při 1. podání MSC bude v této kohortě ošetřena pouze 1 studijní léze. Poté, co čtvrtý dospělý pacient absolvuje návštěvu č. 5 (tj. v den 90 po podání 2. dávky MSC), bude provedena <i>interim</i> analýza bezpečnosti HLP (AESI, SAE, ostatní AE). Trial Management Group (TMG) výsledky vyhodnotí a určí, zda je bezpečné přistoupit k otevření kohorty 2. Výsledky analýzy budou zpracovány do protokolu KH a odeslány k posouzení SÚKL jako podstatný dodatek protokolu. Kohorta 2 bude otevřena po získání souhlasného stanoviska TMG a SÚKL.</p> <p>Do kohorty 2 bude zařazeno 11 dětí ve věku 1 rok až 17 let. U jednoho pacienta budou podány 1–4 dávky (tj. ošetřeny budou 1–4 studijní léze) dle rozhodnutí lékaře. Způsob aplikace MSC bude stejný jako u dospělých. Jako první bude zařazen pacient ve věku 12–17 let. 7 dní od podání 1. dávky bude vyhodnocena bezpečnost HLP u tohoto pacienta. Následně se TMG vyjádří k možnosti pokračovat se zařazováním dalších pacientů ve věku 12–17 let a ev. povolí zařazení prvního pacienta ve věku 2–11 let. 7 dní od podání 1. dávky prvnímu pacientovi ve věku 2–11 let bude vyhodnocena bezpečnost HLP u tohoto pacienta. Následně se TMG vyjádří k možnosti pokračovat se zařazováním další pacienty ve věku 2–11 let a ev. povolí zařazení prvního pacienta ve věku 12–23 měsíců. 7 dní od podání 1. dávky prvnímu pacientovi ve věku 12–23 měsíců let bude vyhodnocena bezpečnost HLP u tohoto pacienta. Následně se TMG vyjádří k možnosti pokračovat se zařazováním další pacientů ve věku 12–23 měsíců.</p> <p>Konečné výsledky bezpečnosti a účinnosti budou vyhodnoceny poté, co poslední subjekt absolvuje poslední plánovanou návštěvu.</p>
Délka trvání klinického hodnocení	Přibližně 5 let
Délka trvání účasti jednoho subjektu	365 dní
Statistické metody analýzy dat	Bezpečnostní data budou hodnocena primárně deskriptivními statistickými metodami. Pro analýzu pilotních dat o účinnosti srovnáním hojení aktivních lézí a kontrolní léze bude použit smíšený lineární model (<i>mixed model</i>) s využitím opakovaných pozorování.

Kohorta 1 = dospělí



Kohorta 2 = děti 1–17 let

První pacient 12–17 let



První pacient 2–11 let



První pacient 12–23 měs.



	INJ1		Propuštění z nemocnice	Follow-up 1			INJ2	Follow-up 2				Ukončení studie
	Screening Den -7±8	Den 1	Den 2 (24 hod po inj.)	Den 4±1	Den 15±2	Den 30±3	Den 75±15	Den 4±1	Den 15±2	Den 30±3	Den 90±15	Den 290±15
Číslo návštěvy v centru	Centrum	Vizita 1		Doma	Doma	Vizita 2	Vizita 3	Doma	Doma	Vizita 4	Vizita 5	Vizita 6
Místo provádění kontroly		Centrum				Centrum	Centrum			Centrum	Centrum	
Informovaný souhlas	x											
Zařazovací/vyřazovací kritéria	x											
Vyřazovací kritéria č. 1–4							x					
Anamnéza	x											
Demografické údaje	x											
Těhotenský test	x						x					x
Konkomitantní medikace	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tělesná teplota, tepová frekvence	x		x			x	x			x	x	x
Fyzikální a dermatologické vyšetření	x		x			x	x			x	x	x
Fotografie studijní léze/lézí		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrola kvality fotografií		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PODÁNÍ HLP		x					x					
Hospitalizace a observace pacienta po podání HLP (24 hod)		x										
Observace pacienta po podání HLP (1 hod)							x					
Nežádoucí příhody		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Standardní převaz, péče o rány	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Telefonát (zkoušející-pacient)				x	x			x	x			