

SOUHRN PROTOKOLU

Název studie		Bezpečnost a účinnost terapie olanzapinem u psychóz: vliv genetických a epigenetických faktorů – kovariáty léčebné odpovědi	
Kód protokolu	SEOTP-2022	EU CTR	2022-502902-33-00
Zadavatel	Masarykova univerzita Žerotínovo nám. 617/9 601 77 Brno, Česká republika		
Hodnocené léčivo	Olanzapin (OLA) Potahované tablety, perorální podání		
Fáze	IV		
Indikace	Psychózy u schizofrenie a schizoafektivní poruchy		
Účel	Konečným účelem studie je zlepšení stávajících léčebných přístupů u psychóz a jejich inovace na základě genotypu a endofenotypu včetně farmakokinetické analýzy tak, aby bylo možné minimalizovat nežádoucí účinky léčby OLA a získat další informace o účinnosti této léčby.		
CÍLE			
Cíle	Primárním cílem je zjistit podíl (frekvenci) genových polymorfismů v CYP1A2, MDR1, 5HT2A, 5HT2C, HDAC3 a HDAC4 ve studijní populaci pacientů se schizofrenií. Sekundárními cíly studie je zhodnotit vliv kovariátů (genových polymorfismů, fenotypu CYP1A2, metylace cytosinu v genu pro receptor 5HT2A, hladin olanzapinu a desmethylolanzapinu v séru, kuřáctví a souběžné medikace) na účinnost a bezpečnost (telerabilitu) léčby olanzapinu ve studijní populaci.		
POPULACE ZAHRNUTÁ DO STUDIE			
Zařazovací kritéria	<ol style="list-style-type: none">1. Věk 18–60 let;2. Dg. F20 (schizofrenie) nebo F25 (schizoafektivní porucha) dle klasifikace ICD-10;3. Zavedená léčba OLA nebo její plánované zahájení;4. Vyjádření informovaného souhlasu a vůle spolupracovat.5. Ženy ve fertilním věku mohou být zařazeny pouze v případě, že používají alespoň přijatelnou účinnou antikoncepci (kapitola 8.10)		
Vyřazovací kritéria	<ol style="list-style-type: none">1. Omezení nebo zbavení svéprávnosti;2. Kontraindikace podání OLA nebo kofeinu;3. Těhotenství nebo plánování početí v průběhu studie, kojení;4. Předchozí účast ve studii nebo klinické zkoušce zdravotnického prostředku v období 14 dní před zařazením do tohoto klinického hodnocení a v jeho průběhu;5. Jiné závažné somatické nebo psychiatrické onemocnění, které není dostatečně kontrolováno a dle názoru zkoušejícího by neumožnilo léčbu pacienta dle protokolu.		
Kritéria pro předčasné ukončení účasti subjektu ve studii	<ol style="list-style-type: none">1. Odvolání informovaného souhlasu (vlastní rozhodnutí subjektu odstoupit z jakéhokoli důvodu);2. Nedostatečná účinnost OLA a potřeba přejít na jinou antipsychotickou léčbu dle rozhodnutí zkoušejícího;3. Nežádoucí příhoda, která dle rozhodnutí zkoušejícího značí, že pokračování ve studii není v nejlepším zájmu subjektu;4. Těhotenství;		

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Závažné nebo opakované problémy s <i>compliance</i> subjektu; ztráta kontaktu s pacientem; 6. Ztráta schopnosti svobodně poskytnout souhlas z důvodu omezení osobní svobody, např. z důvodu nástupu k trestu odnětí svobody, nedobrovolné hospitalizace nebo z jakékoli jiné zákonem přípustné příčiny; 7. Ukončení studie zadavatelem.
DESIGN	
Plán a doba trvání studie	<p>Toto klinické hodnocení je navrženo jako nízkointervenční, multicentrická, otevřená (nezaslepená), jednoramenná, prospektivní studie. V plánu je zařadit 200 pacientů v průběhu 42 měsíců. Subjekt se bude účastnit studie po dobu 4–6 týdnů, a to během hospitalizace nebo ambulantně.</p> <p>Genotyp bude hodnocen jednou na konci studie. Fenotyp CYP1A2 bude testován v Den 0 (<i>baseline</i>, výchozí stav) a na konci studie. Sérové hladiny OLA a desmethylolanzapinu budou měřeny 7 dní po zahájení léčby u pacientů s nově zahájenou léčbou OLA, nebo v Den 0 u pacientů s již zavedenou léčbou OLA a u obou skupin také na konci studie.</p>
Hodnocené parametry	<p>Parametry spojené s genetickým a epigenetickým pozadím pacienta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frekvence genových polymorfismů <i>CYP1A2</i>, <i>MDR1</i>, <i>5HT2A</i>, <i>5HT2C</i>, <i>HDAC3</i> a <i>HDAC4</i> 2. Methylace cytosinů v genu pro receptor 5HT2A 3. Metabolický fenotyp CYP1A2 <p>Parametry spojené s účinností OLA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Míra léčebné odpovědi: Léčebná odpověď je definována jako 20% snížení PANSS skóre v Den 14, nebo 30% snížení PANSS skóre v Den 28 ve srovnání s <i>baseline</i>. 2. Míra dosažení remise: Remise je definována v souladu se závěry pracovní skupiny “Remission in Schizophrenia Working Group” jako snížení závažnosti symptomů hodnocených v položkách P1, P2, P3, G5, G9, N1, N4, N6 PANSS skóre na stupeň ≤ 3; s ohledem na dobu studie, původní doporučený časový faktor (6 měsíců) nebude do hodnocení zahrnut. 3. Doba do dosažení léčebného účinku (tj. do 20% snížení PANSS skóre). 4. Počet „drop-outs“ (ukončení léčby OLA) a jejich důvody. <p>Parametry spojené se snášenlivostí OLA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zhodnocení nežádoucích účinků pomocí UKU škály. 2. Léčba nežádoucích účinků OLA: medikace, dávky, délka terapie, změny v dávkování OLA.
Statistická analýza	<p>První vhled do dat poskytnou deskriptivní a základní asoiační/korelační analýzy. Poměr polymorfismů hodnocených genů bude uveden v 95% Waldově intervalu spolehlivosti.</p> <p>Pro naplnění sekundárních cílů (predikce účinnosti léčby), budou parametry analyzovány v univariantním a následně v multivariantním logistickém modelu. Odpověď na léčbu bude považována za binární závislou proměnnou. Nezávislé proměnné (analyzované parametry) budou nejprve vyhodnoceny pomocí univariantních analýz. Pravděpodobné prediktory účinnosti pak budou zahrnuty do multivariantního modelu.</p>

	<p>Stejná technika bude použita k vytvoření modelu bezpečnosti léčby. V tomto modelu bude skóre UKU považováno za závislou proměnnou a pravděpodobné prediktory budou zahrnuty do multivariální analýzy. Bezpečnostní profil léčby bude charakterizován také deskriptivně se zaměřením na incidenci a intenzitu nežádoucích příhod.</p>
--	---

Tabulka 1: Plánované procedury

	Screening D-1 nebo D0	Baseline D0	D7 ¹ ± 2 dny	D14 ± 2 dny	D28 ± 2 dny (účast pacienta pokračuje)	Řádné ukončení účasti ² D28 nebo D42 ± 2 dny	Předčasné ukončení účasti
Informovaný souhlas	x						
Zařazovací/Vyřazovací kritéria	x						
Anamnéza	x						
Demografické údaje	x						
Těhotenský test	x						
Kuřáctví	x	x	x	x	x	x	x
Souběžná medikace	x	x	x	x	x	x	x
BMI		x	x	x	x	x	x
CGI škála		x		x	x	x	x
PANSS škála		x		x	x	x	x
UKU škála				x	x	x	x
Zahájení léčby OLA		x ³					
Volitelná úprava dávky OLA				x ⁴	x ⁴		
Podání kofeinu		x				x ⁵	x ⁵
Vzorek slin		x				x ⁵	x ⁵
Vzorek krve – hladiny OLA		x ⁶	x ³			x ⁵	x ⁵
Vzorek krve – (epi)genetika						x ⁵	x ⁵
Zaznamenání nežádoucích příhod		x	x	x	x	x	x

1 Návštěva D7 je povinná pouze pro pacienty s nově zahájenou terapií OLA

2 Řádné ukončení účasti ve studii může nastat v D28 nebo D42 v závislosti na předchozí odpovědi na léčbu a potřebě úpravy (úprav) dávky – viz **obrázek 1** v protokolu

3 Platí pouze pro pacienty s nově zahájenou terapií OLA

4 Dávku OLA lze upravit pouze v D14 a/nebo D28

5 Vyšetření by měla být provedena při řádném ukončení účasti (D28 nebo D42) nebo při předčasném ukončení účasti ve studii

6 Platí pouze pro pacienty, kteří již byli před zařazením do studie léčeni OLA

Zkratky: BMI – index tělesné hmotnosti (Body Mass Index), CGI – index celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression index), D – den, PANSS – škála pozitivních a negativních symptomů (Positive and Negative Syndrome Scale), OLA – olanzapin, UKU – škála pracovní skupiny klinického výzkumu (Udvalg for Kliniske Undersøgelser, Task force for clinical investigations scale)