

SOUHRN PROTOKOLU KLINICKÉHO HODNOCENÍ

SYNOPSIS

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost mitapivatu u pediatrických pacientů s deficitem pyruvátkinázy, kteří podstupují pravidelnou transfuzi, následovaná pětiletým otevřeným prodlouženým obdobím

Zadavatel studie:	Agios Pharmaceuticals, Inc. 88 Sidney Street Cambridge, MA 02139-4169, USA Telefon: 617-649-8600 Fax: 617-649-8618
Číslo protokolu:	AG348-C-022
Verze protokolu:	Dodatek protokolu č. 1 ze dne 20. října 2021
Číslo EudraCT:	2021-003265-36
Indikace:	Deficit pyruvátkinázy
Hodnocený přípravek:	mitapivat (také známý jako mitapivat sulfát a AG-348)
Fáze vývoje:	3
Populace pacientů:	Pediatrická populace s deficitem pyruvátkinázy, které je pravidelně podávána transfuze

Cíle a cílové parametry:

Primární cíl	Primární cílový parametr
Stanovit účinnost léčby mitapivatem oproti placebu na základě snížení transfuzní zátěže u pediatrických pacientů s deficitem pyruvátkinázy (deficit PK), kteří podstupují pravidelnou transfuzi	Odpověď v podobě snížení počtu transfuzí (transfusion reduction response, TRR), definovaná jako dosažení $\geq 33\%$ snížení celkového objemu transfuzí erytrocytů (red blood cell, RBC) od 9. do 32. týdne dvojitě zaslepeného období, normalizovaného podle hmotnosti a skutečného trvání podávání hodnoceného přípravku ve srovnání s dřívějším objemem transfuzí standardizovaným podle hmotnosti a na dobu 24 týdnů

Sekundární cíle	Sekundární cílové parametry
Vyhodnotit účinnost léčby mitapivatem ve srovnání s placebem na další ukazatele transfuzní zátěže u pediatrických subjektů s deficitem PK, kterým jsou pravidelně podávány transfuze	- Odpověď v podobě žádné transfuze, definovaná jako dosažení 0 transfuzí podaných od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období - Změna počtu transfuzních epizod od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období ve srovnání s dřívějším počtem transfuzních epizod standardizovaných na 24 týdnů - Procentuální změna celkového objemu transfuzí normalizovaného podle hmotnosti a trvání hodnocené léčby v období od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období ve srovnání s dřívějším objemem transfuzí standardizovaným podle hmotnosti a na dobu 24 týdnů - Odpověď v podobě normálního hemoglobinu (Hb) definovaná jako minimálně jedenkrát dosažení koncentrace Hb v normálním rozmezí, a to 8 nebo více týdnů po transfuzi během 9. až 32. týdne dvojité zaslepeného období
Vyhodnotit bezpečnost mitapivatu ve srovnání s placebem u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým jsou pravidelně podávány transfuze	- Změny vů bezpečnostních vyšetřeních včetně měření pohlavních hormonů, hodnocení pohlavní zralosti pomocí Tannerovy stupnice, vývoje a hodnocení cyst na vaječníku (pouze subjekt ženského pohlaví) - Změny v průběhu času pomocí z-skóre u výšky vzhledem k věku, z-skóre u hmotnosti vzhledem k věku a z-skóre u indexu tělesné hmotnosti vzhledem k věku - Změny denzity kostního minerálu v průběhu času pomocí z-skóre
Vyhodnotit účinnost mitapivatu ve srovnání s placebem na metabolismus železa a přetížení železem u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým jsou pravidelně podávány transfuze	Změna markerů metabolismu železa a indikátorů přetížení železem oproti výchozímu stavu (železo v séru, feritin v séru, celková vazebná kapacita železa, transferin/saturace transferinu)
Vyhodnotit účinnost mitapivatu ve srovnání s placebem na ukazatele kvality života v souvislosti se zdravím (health-related quality of life, HRQOL) u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým jsou pravidelně podávány transfuze	Změna hodnocení kvality života oproti výchozímu stavu: deník deficitu pyruvátkinázy a posouzení dopadu deficitu pyruvátkinázy
Charakterizovat farmakokinetiku mitapivatu u pediatrických subjektů s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze	Farmakokinetické parametry, mimo jiné včetně C_{max} (maximální koncentrace), AUC (plocha pod křivkou koncentrace v čase), C_{ss} (koncentrace v ustáleném stavu) a C_{trough} (údolní koncentrace)

Výzkumné cíle	Výzkumné cílové parametry
Charakterizovat biomarkery deficitu PK po podání mitapivatu ve srovnání s placebem u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze	Změna biomarkerů oproti výchozímu stavu, mimo jiné včetně markerů hemolýzy (např. nepřímý bilirubin, laktátdehydrogenáza a haptoglobin), erytropoetické aktivity (např. retikulocyty, erytropoetin), přetížení železem (koncentrace železa v játrech) a hladiny proteinu PKR (pyruvátkinázy specifické pro RBC)
Charakterizovat přijatelnost mitapivatu při podávání pediatrickým subjektům s deficitem PK	Hodnocení přijatelnosti pevné lékové formy vhodné pro daný věk
Vyhodnotit účinnost mitapivatu ve srovnání s placebem na ukazatele HRQOL u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým jsou pravidelně podávány transfuze	Změna hodnocení kvality života oproti výchozímu stavu: stupnice kvality života dětí (Pediatric Quality of Life, PedsQL) – multidimenzionální stupnice únavy a základní generická škála PedsQL
Prozkoumat účinek nezaslepeného mitapivatu na účinnost a bezpečnost	- Změna transfuzní zátěže, parametrů výsledků hlášených pacientem, markerů přetížení železem a metabolismu železa a výzkumných biomarkerů oproti výchozímu stavu během otevřeného prodlouženého období (open-label extension, OLE) - Typ, závažnost a vztah nežádoucích příhod (adverse events, AE) a závažných AE k hodnocenému léku během období OLE

Plán studie:

Studie AG348-C-022 je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 navržená k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti mitapivatu oproti placebo u pediatrických subjektů s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze, následovaná 5letým obdobím OLE k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti.

Dvojitě zaslepené období zahrnuje 8týdenní období titrace dávky následované 24týdenním obdobím s fixní dávkou. Subjekty, které dokončí dvojitě zaslepené období, budou způsobilé k podávání mitapivatu po dobu až 5 let v období OLE. Během období OLE budou všechny subjekty dostávat mitapivat. Aby bylo během dvojitě zaslepeného období zachováno zaslepení přiřazené léčby subjektu, podstoupí všechny subjekty vstupující do období OLE dvojitě maskované období titrace dávky, během něhož budou všechny subjekty dostávat mitapivat i placebo po dobu 8 týdnů.

Transfuze a jiné podpůrné léčby jsou povoleny podle klinické indikace. Úpravy dávky jsou povoleny v případě nadměrné odpovědi Hb a AE souvisejících s hodnoceným přípravkem.

Plánovaný počet subjektů: Bude randomizováno nejméně 45 subjektů, z toho minimálně 6 subjektů v každé věkové skupině (1 až < 6 let, 6 až < 12 let, 12 až < 18 let).

Kritéria způsobilosti:

Kritéria pro zařazení:

Pacienti jsou vhodnými kandidáty pro zařazení do studie pouze v případě, že splňují následující kritéria:

1. Před provedením jakýchkoli postupů souvisejících se studií musí být získán písemný informovaný souhlas subjektu nebo jeho zákonného zástupce, rodiče nebo opatrovníka a případně i souhlas nezletilého subjektu (informovaný souhlas/svolení) a subjekty musí být ochotny dodržovat všechny postupy ve studii po celou dobu trvání studie.
2. Věk 1 až <18 let. Subjekty ve věku 12 až 24 měsíců musí vážit minimálně 7 kg.
3. Klinické laboratorní potvrzení deficitu PK definované jako zdokumentovaná přítomnost alespoň 2 mutantních alel v genu *PKLR*, z nichž alespoň 1 je tzv. missense mutace, jak je stanoveno na základě genotypizace provedené centrální genotypizační laboratoří studie
4. Šest až 26 transfuzních epizod v období 52 týdnů před poskytnutím informovaného souhlasu/svolení
5. Mají úplné záznamy o transfuzní anamnéze za období 52 týdnů před poskytnutím informovaného souhlasu/svolení, což je definováno jako všechny následující údaje: (1) data **všech** transfuzí, (2) objem transfuzí RBC (v mililitrech a/nebo počtech jednotek) u **všech** transfuzí a (3) známá koncentrace Hb během 1 týdne před transfuzí u nejméně 80 % transfuzí
6. Podávání doplňků s kyselinou listovou v rámci běžné klinické péče po dobu nejméně 21 dnů před podáním první dávky hodnoceného přípravku, které má pokračovat i během účasti ve studii
7. Subjekty ženského pohlaví, které dosáhly menarche a/nebo vývoje prsů stadia 2 podle Tannerovy stupnice, jakož i subjekty mužského pohlaví, které mají partnerky, které dosáhly menarche, se musí zdržet sexuálních aktivit, které by mohly vést k těhotenství, je-li to součástí jejich obvyklého životního stylu, nebo souhlasit s používáním 2 forem antikoncepce, z nichž jedna musí být považována za vysoce účinnou, a to od okamžiku poskytnutí informovaného souhlasu/svolení, po celou dobu trvání studie a po dobu 28 dnů po poslední dávce hodnoceného přípravku (včetně doby potřebné ke snížení dávky) u žen, které dosáhly menarche, a 90 dnů po poslední dávce hodnoceného přípravku (včetně doby potřebné ke snížení dávky) u mužů. Druhá forma antikoncepce může zahrnovat přijatelnou bariérovou metodu.

Kritéria pro vyřazení

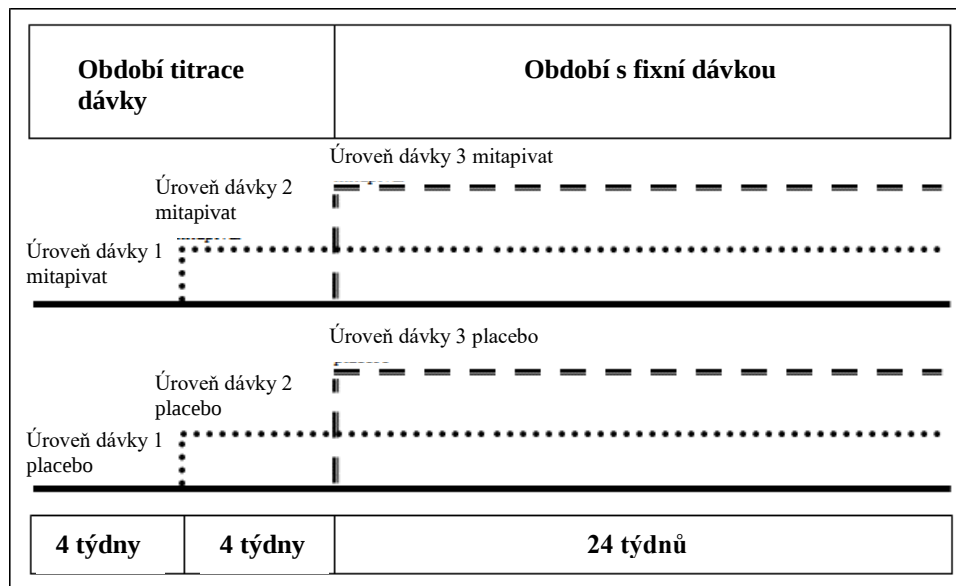
Subjekty budou ze studie vyřazeny, pokud bude platit některé z následujících kritérií:

1. Těhotenství nebo kojení
2. Jsou homozygotní pro mutaci R479H nebo mají 2 mutace, které nepatří mezi tzv. missense mutace, a nemají jinou missense mutaci v genu *PKLR*, jak bylo stanoveno na základě genotypizace provedené centrální genotypizační laboratoří studie
3. Malignita v anamnéze
4. Anamnéza aktivního a/nebo nekontrolovaného srdečního nebo plicního onemocnění nebo klinicky relevantního prodlouženého QT intervalu během 6 měsíců před poskytnutím informovaného souhlasu/svolení
5. Poruchy jater a žlučových cest, mimo jiné:
 - a. Onemocnění jater s histopatologickým důkazem cirhózy nebo závažné fibrózy
 - b. Klinicky symptomatická cholelitiáza nebo cholecystitida (subjekty s předchozí cholecystektomií jsou způsobilé)

- c. Léková cholestatická hepatitida v anamnéze
- d. Aspartátaminotransferáza > 2,5násobek horní hranice normálu (HHN) (pokud není způsobena hemolýzou a/nebo ukládáním železa v játrech) a alaninaminotransferáza > 2,5násobek HHN (pokud není způsobena ukládáním železa v játrech)
- 6. Renální dysfunkce definovaná odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² (dle Schwartzova vzorce, provedené u lůžka)
- 7. Triglyceridy nalačno > 440 mg/dl (5 mmol/l)
- 8. Aktivní nekontrolovaná infekce vyžadující systémovou antimikrobiální léčbu
- 9. Subjekty s vysokou pravděpodobností expozice hepatitidě B nebo hepatitidě C nebo s anamnézou hepatitidy B nebo hepatitidy C u rodičů, kteří následně mají pozitivní test na antigen hepatitidy B nebo protilátky proti viru hepatitidy C se známkami aktivní infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C
- 10. Subjekty s vysokou pravděpodobností expozice HIV nebo s anamnézou HIV u rodičů, kteří následně mají pozitivní test na protilátky proti HIV-1 nebo -2
- 11. Závažná operace (včetně splenektomie) v anamnéze ≤ 6 měsíců před poskytnutím informovaného souhlasu/svolení a/nebo plánovaný větší chirurgický zákrok během screeningu nebo dvojité zaslepeného období
- 12. Současná nebo předchozí účast (během 90 dnů před první dávkou hodnoceného přípravku nebo během časového rámce odpovídajícího 5 poločasům hodnoceného přípravku podle toho, co trvá déle) v jakékoli jiné klinické studii zkoumající hodnocený přípravek nebo prostředek
- 13. Předchozí transplantace kostní dřeně nebo kmenových buněk
- 14. V současné době dostávají léky stimulující krvetvorbu, přičemž poslední dávka musí být podána nejméně 28 dní nebo během časového rámce odpovídajícího 5 poločasům rozpadu (podle toho, co trvá déle) před randomizací
- 15. Užívání přípravků, které jsou silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP)3A4/5, které nebyly vysazeny po dobu ≥ 5 dnů nebo po dobu odpovídající 5 poločasům (podle toho, co trvá déle), nebo silných induktorů CYP3A4, které nebyly vysazeny po dobu ≥ 28 dnů nebo po dobu odpovídající 5 poločasům rozpadu (podle toho, co trvá déle) před randomizací
- 16. Užívání anabolických steroidů, včetně testosteronových přípravků, které nebyly vysazeny nejméně 28 dní před randomizací
- 17. Známá alergie na mitapivat nebo jeho pomocné látky (mikrokrytalickou celulózu, sodnou sůl kroskarmelózy, stearyl fumarát sodný, manitol a stearan hořečnatý)
- 18. Jakékoli zdravotní, hematologické, psychologické nebo behaviorální stavy nebo předchozí či současná léčba, které by podle názoru zkoušejícího lékaře mohly představovat nepřijatelné riziko pro účast ve studii a/nebo by mohly narušit interpretaci údajů ze studie

Schéma dávkování

Dvojitě zaslepené období



Poznámka: Skutečná dávka hodnoceného přípravku závisí na věku a hmotnosti subjektu.

Období titrace dávky

Aby se postupně zvýšily hladiny Hb a maximalizovala se účinnost, je třeba mitapivat titrovat postupnými dávkami, přičemž zvýšení dávky by se mělo provádět přibližně každé 4 týdny podle tabulky 1.

Tabulka 1: Úrovně dávky hodnoceného přípravku během titračního období

Věk (roky)	Úroveň dávky 1 – počáteční dávka (mg; dávkování dvakrát denně)	Úroveň dávky 2 (mg; dávkování dvakrát denně)	Úroveň dávky 3 (mg; dávkování dvakrát denně)
1 až < 2	1	4	10
2 až < 12			
Hmotnost < 20 kg	1	5	15
Hmotnost ≥ 20 až < 40 kg	2	10	20
Hmotnost ≥ 40 kg	5	20	50
12 až < 18 ¹	5	20	50

¹ Dávka se bude podávat pouze v případě, že subjekty ve věku 12 až < 18 let váží ≥ 40 kg. Pokud subjekty ve věku 12 až < 18 let váží < 40 kg, je třeba dodržovat dávkování podle hmotnosti, jak je popsáno pro věkovou kategorii 2 až < 12 let.

Při návštěvách ve 4. a 8. týdnu by měla být dávka hodnoceného přípravku zvýšena na další úroveň dávky, pokud subjekt splní kritérium 1 a kterékoli z kritérií 2a nebo 2b:

1. Subjekt toleruje hodnocený přípravek.
- 2a. Koncentrace Hb je u subjektu v den návštěvy na základě výsledků z místní laboratoře nižší než dolní hranice normálu (DHN) (podle pohlaví a věku).
- 2b. Koncentrace Hb je u subjektu v den návštěvy na základě výsledků místní laboratoře vyšší než DHN (podle pohlaví a věku), ale nižší než horní hranice normálu (HHN; podle pohlaví a věku) a zkoušející lékař se domnívá, že by další zvýšení koncentrace Hb bylo pro subjekt přínosné.

Pokud zkoušející lékař bude považovat za nezbytné dávku hodnoceného přípravku z bezpečnostních důvodů snížit, může být dávka subjektu snížena na nejbližší nižší úroveň dávky podle věku a hmotnosti.

Pokud se vyskytnou otázky ohledně toho, zda by měla být úroveň dávky danému subjektu zvýšena, zachována nebo snížena, pracoviště by mělo kontaktovat lékařského monitora nebo pověřenou osobu a požádat o diskusi.

Období s fixní dávkou

Během období s fixní dávkou bude každý subjekt nadále užívat svou individuálně titrovanou dávku. Je třeba zvážit úpravu dávky na základě věku a/nebo hmotnosti (část 6.7 protokolu).

Období otevřeného prodloužení

Subjekty, které dokončí dvojitě zaslepené období, budou způsobilé k podávání mitapivatu po dobu až 5 let (260 týdnů; bez započtení doby na snížení dávky) v období otevřeného prodloužení (open-label extension, OLE).

Během období OLE budou všechny subjekty dostávat mitapivat. Aby bylo během dvojitě zaslepeného období zachováno zaslepení přiřazené léčby subjektu, podstoupí všechny subjekty vstupující do období OLE dvojitě maskované období titrace dávky podle schématu na obr. 2, během něhož budou všechny subjekty dostávat mitapivat i placebo po dobu 8 týdnů. Subjekty, které během dvojitě zaslepeného období dostávaly placebo, podstoupí titrační období dávky mitapivatu, které bude kopírovat titrační období během dvojitě zaslepeného období. Subjekty, které dostávaly během dvojitě zaslepeného období mitapivat, podstoupí falešnou titraci pomocí placebo a budou pokračovat v dávkovacím režimu mitapivatu tak, jak jej dostávaly při poslední návštěvě v rámci dvojitě zaslepeného období. Přiřazení léčby z dvojitě zaslepeného období zůstane zaslepené, dokud nebude studie odslepena pro analýzu primárního cílového parametru, s výjimkou případů popsaných v části 6.3.2 protokolu.

Během období OLE je třeba zvážit úpravu dávky na základě věku a/nebo hmotnosti (část 6.7 protokolu). Během období OLE budou subjekty nadále podstupovat hodnocení bezpečnosti a klinické aktivity. Studijní návštěvy budou nadále, pokud to bude možné, sladěny s harmonogramy podávání transfuzí subjektu v rámci běžné léčby a upraveny podle pokynů v části 8.9 protokolu. Pokud to dovolují směrnice zdravotnického zařízení a další místní předpisy, budou mít pacienti možnost domácích návštěv v rámci studie, jak je uvedeno v rozpisu vyšetření.

Doba trvání léčby a ukončení studie: Účast subjektu ve studii bude trvat až 5,9 let (306 týdnů). Délka léčby je až 5,7 roku (294 týdnů). Konec studie je definován jako okamžik, kdy všechny subjekty absolvují všechny studijní návštěvy, ztratí se kontakt pro sledování, odvolají souhlas/svolení s další účastí ve studii nebo když zadavatel studii ukončí.

Referenční léčba, dávkování a způsob podání: Subjekty budou dostávat odpovídající placebo k perorálnímu podání.

Statistické metody:

Níže je popsáno stanovení velikosti vzorku a statistická metodika pro primární analýzu klíčových cílových parametrů účinnosti a analýzy bezpečnostních a farmakokinetických cílových parametrů. Další podrobnosti budou uvedeny v plánu statistické analýzy (statistical analysis plan, SAP), který bude dokončen před uzamčením databáze a odslepením.

Randomizace a zaslepení:

V této studii budou způsobili pacienti náhodně přiřazeni v poměru 2:1 k užívání hodnoceného přípravku (mitapivat nebo placebo). Randomizace bude stratifikována podle věku (1 až < 6 let, 6 až < 12 let, 12 až < 18 let) a stavu splenektomie (ano/ne).

Subjekty studie, zkoušející lékaři, personál centra klinické studie, lékárníci a zadavatel budou vzhledem k léčbě přiřazené subjektu zaslepeni, dokud nedojde k odslepení studie pro účely analýzy primárního cílového parametru.

Aby bylo během dvojité zaslepeného období zachováno zaslepení léčby přiřazené subjektu, podstoupí všechny subjekty vstupující do období OLE dvojité maskované období titrace dávky. Během období OLE bude zaslepení zachováno s výjimkou následujících situací:

1. Pokud bude během období dvojité maskované titrace dávky podáván hodnocený přípravek (mitapivat nebo odpovídající placebo) na úrovni dávky 1 a bude nutná úprava dávky, bude přiřazení léčby subjektu odslepeno, aby mohlo být rozhodnuto o další léčbě (snížení dávky nebo ukončení).
2. Po dokončení titračního období s dvojité maskovanou dávkou budou všichni pacienti dostávat pouze mitapivat, aby se snížila zátěž spojená s nadměrným množstvím pilulek.

Strategie statistického testování:

Primární cílový parametr bude analyzován na základě bayesovského logistického regresního modelu s robustní předchozí distribucí u míry TRR v rameni s mitapivatem a neinformativní předchozí distribucí u míry TRR v rameni s placebem (konkrétně pro logaritmický poměr šancí u míry TRR).

Robustní předchozí distribuce je váženou kombinací informativní předchozí distribuce (g) míry TRR na základě údajů od dospělých subjektů s deficitem PK léčených mitapivatem ve studii AG348-C-007 a skeptické předchozí distribuce (f): $(1 - w) \times f + w \times g$. Pro vyhodnocení účinku léčby bude použity váhy v rozmezí od 0 do 1 v přírůstcích po 0,05.

Studie splní svůj primární cíl, pokud v době primární analýzy bude dolní hranice 95% intervalu věrohodnosti pro poměr šancí u míry TRR (mitapivat vs. placebo), na základě bayesovského logistického regresního modelu s použitím robustní předchozí distribuce za použití klinicky přiměřené váhy, vyšší než 1.

Stanovení velikosti vzorku:

Alespoň 45 subjektů bude náhodně přiřazeno v poměru 2:1 k užívání hodnoceného přípravku (mitapivat nebo placebo). Plánuje se minimálně 6 subjektů v každé věkové kategorii (1 až < 6 let, 6 až < 12 let, 12 až < 18 let).

Za předpokladu 35% míry TRR v rameni s mitapivatem a 5% míry TRR v rameni s placebem je v této pediatrické studii zapotřebí 30 subjektů v rameni s mitapivatem a 15 subjektů v rameni s placebem, aby byla zajištěna více než 80% pravděpodobnost, že dolní mez 95% intervalu věrohodnosti pro poměr šancí míry TRR (mitapivat vs. placebo), na základě bayesovského logistického regresního modelu s použitím robustní předchozí distribuce míry TRR u ramene s mitapivatem s $w \geq 0,1$, bude vyšší než 1.

Populace pro analýzy:

Populace	Popis
Úplný soubor pro analýzu (FAS)	Všechny randomizované subjekty. Subjekty budou klasifikovány podle randomizovaného léčebného ramene podle léčebného záměru. FAS je soubor k primární analýze pro hodnocení cílových parametrů účinnosti, pokud není uvedeno jinak.
Soubor pro analýzu bezpečnosti	Všechny subjekty, které dostanou alespoň 1 dávku hodnoceného přípravku. Subjekty budou klasifikovány podle obdržené léčby. Pokud subjekt randomizovaný do skupiny s placebem dostane ve dvojité zaslepené období alespoň 1 dávku mitapivatu, bude klasifikován do ramene s mitapivatem.
Soubor pro farmakokinetickou analýzu	Podskupina souboru pro analýzu bezpečnosti zahrnující všechny subjekty s nejméně 1 měřením koncentrace mitapivatu v plazmě nad dolní hranicí kvantifikace
Soubor pro analýzu otevřeného prodloužení studie	Všechny subjekty, které dostanou alespoň 1 dávku mitapivatu v rámci nezaslepené léčby po dvojité zaslepené období

Primární cílový parametr:

Primárním cílovým parametrem je TRR definovaná jako $\geq 33\%$ snížení celkového objemu transfuzí normalizovaného podle hmotnosti a trvání hodnocené léčby v období od 9. do 32. týdne dvojité zaslepené období ve srovnání s předcházejícím objemem transfuzí standardizovaným podle hmotnosti a na dobu 24 týdnů. Subjekty, které ukončí účast před dokončením 12 týdnů hodnocené léčby počínaje 9. týdnem, budou považovány za non-respondéry.

Odpověď na snížení transfuzní zátěže bude analyzována pomocí bayesovského logistického regresního modelu. Tento model bude zahrnovat stav TRR (ano/ne) jako závislou proměnnou a léčebné rameno jako nezávislou proměnnou s úpravou podle stavu splenektomie. V bayesovském modelu bude použita robustní předchozí distribuce pro míru TRR v rameni s mitapivatem, aby mohl být získán posteriorní odhad poměru šancí pro míru TRR (mitapivat vs. placebo). Robustní předchozí distribuce je váženou kombinací $(1 - w) \times f + w \times g$, informativní předchozí distribuce (g) míry TRR na základě údajů od dospělých s deficitem PK léčených mitapivatem ve studii AG348-C-007 a skeptické předchozí distribuce (f), přičemž neinformativní předchozí distribuci přenechává pro stanovení logaritmického poměru šancí pro míru TRR.

Posteriorní střední hodnota poměru šancí míry TRR bude odhadnuta na základě výše popsaného bayesovského logistického regresního modelu spolu s 95% intervalem věrohodnosti. Primární

analýza bude založena na váze, která bude považována za klinicky přiměřenou. Pro analýzu citlivosti budou použity váhy v rozmezí od 0 do 1 v přírůstcích po 0,05.

Sekundární cílové parametry:

Odpověď v podobě žádné transfuze

Odpověď v podobě žádné transfuze definovaná jako 0 transfuzí RBC podaných od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období. Subjekty, které ukončí svou účast před dokončením nejméně 12 týdnů hodnocené léčby počínaje 9. týdnem, budou považovány za non-respondéry.

Počet a procento subjektů, které budou bez transfuze od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období, budou shrnuty na základě FAS podle léčebného ramene.

Změna v počtu transfuzních epizod

Změna celkového počtu a procentuální změna v počtu transfuzních epizod od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období ve srovnání s předcházejícím počtem transfuzních epizod standardizovaných na 24 týdnů bude shrnuta na základě FAS podle léčebného ramene.

Procentuální změna celkového objemu transfuzí oproti výchozímu stavu

Procentuální změna celkového objemu transfuzí normalizovaného podle hmotnosti a trvání hodnocené léčby v období od 9. do 32. týdne dvojité zaslepeného období ve srovnání s předcházejícím objemem transfuzí standardizovaným podle hmotnosti a na dobu 24 týdnů bude shrnuta na základě FAS podle léčebného ramene.

Odpověď v podobě normálního hemoglobinu

Odpověď v podobě normálního Hb je definovaná jako minimálně jedenkrát dosažení koncentrace Hb v normálním rozmezí, a to 8 nebo více týdnů po transfuzi, tj. během 9. až 32. týdne dvojité zaslepeného období. Subjekty, které ukončí svou účast před dokončením nejméně 12 týdnů hodnocené léčby počínaje 9. týdnem, budou považovány za non-respondéry.

Podíl subjektů, které dosáhnou odpovědi v podobě normálního Hb (nejméně jednou dosažení koncentrace Hb v normálním rozmezí, 8 nebo více týdnů po transfuzi, během 9. až 32. týdne), bude shrnut na základě FAS podle léčebného ramene.

Farmakokinetické cílové parametry

Farmakokinetické vzorky pro tuto studii se budou řídit strategií odběru vzorků s malým počtem vzorků. Příslušné farmakokinetické parametry budou odhadnuty a shrnuty pomocí populačního farmakokinetického modelovacího přístupu.

Bezpečnostní cílové parametry

Údaje o bezpečnosti z dvojité zaslepeného období budou shrnuty na základě souboru pro analýzu bezpečnosti podle léčebného ramene.

Údaje o bezpečnosti ze samotného období OLE budou shrnuty samostatně na základě souboru pro analýzu OLE podle léčebného ramene a celkově.

Léčebné období

Léčebné období začíná datem zahájení hodnocené léčby a končí 28 dní po ukončení hodnocené léčby (včetně snižování dávky).

V rámci léčebného období existují 2 různá období léčby:

- Dvojitě zaslepené období začíná datem zahájení hodnocené léčby a končí:
 - 28 dní po ukončení hodnocené léčby u subjektů, které ukončí hodnocenou léčbu během dvojitě zaslepeného období studie
 - 1 den před začátkem období OLE u subjektů, které pokračují do období OLE studie
- Období OLE začíná dnem první dávky nezaslepeného mitapivatu v období OLE a končí 28 dní po ukončení hodnocené léčby.

Nezávislá komise pro sledování dat

Odslepená nezávislá komise pro sledování dat (independent data monitoring committee, IDMC) bude odpovídat za průběžné monitorování bezpečnosti subjektů podle stanov IDMC, dokud nebude studie odslepena pro analýzu primárního cílového parametru.

Rozpis vyšetření

Tabulka 2: Rozpis vyšetření: Screeningové období a dvojitě zaslepené období

	Screeningové období		Dvojitě zaslepené období ¹							
			Období titrace dávky				Období s fixní dávkou			
Týden studijní návštěvy:	--		--	2	4	8	12	16 ²	242	32
Den studijní návštěvy:	-56 až -8	-7 až -2 (transfuze 0) ³	1	15	29	57	85	113	169	225
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	--	--	--	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Postupy:										
Informovaný souhlas/svolení	X									
Demografické údaje	X									
Genotypizace (PKLR a UGT1A1) ⁴	X									
Zdravotní, procedurální, chirurgická a chorobopisná anamnéza	X									
Transfuzní anamnéza	X									
Předchozí medikace ⁵	X									
Těhotenský test ⁶	X		X		X	X	X	X	X	X
Randomizace ⁷			X							
Vyšetření DEXA ⁸		X								X
Ultrazvuk pánve (pouze ženské subjekty) ⁹		X								
Radiologické vyšetření (ruka, zápěstí a páteř) ¹⁰		X								X

Tabulka 2: Rozpis vyšetření: Screeningové období a dvojité zaslepené období

	Screeningové období		Dvojitě zaslepené období ¹							
			Období titrace dávky				Období s fixní dávkou			
Týden studijní návštěvy:	--		--	2	4	8	12	16 ²	242	32
Den studijní návštěvy:	-56 až -8	-7 až -2 (transfuze 0) ³	1	15	29	57	85	113	169	225
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	--	--	--	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
MR jater ¹¹		X								X
Fyzikální vyšetření	X				X	X	X			X
Hodnocení podle Tannerovy stupnice ¹²	X				X	X	X			X
Základní životní funkce, výška/délka a hmotnost ¹³	X		X	X	X	X	X	X	X	X
12svodový EKG	X									
Hematologické vyšetření ¹⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemické vyšetření ¹⁵	X				X			X	X	
Jaterní testy a LDH ¹⁶	X		X		X	X	X	X	X	X
Lipidový panel ¹⁷	X								X	
Panel koagulačních faktorů		X								
Pohlavní hormony ¹⁸			X		X	X	X			X
Erythropoetin a haptoglobin		X			X				X	
Vzorky krve pro výzkumné biomarkery ¹⁹			X		X				X	
Vyšetření metabolismu železa ²⁰		X						X		X
Protein PKR		X							X	

Tabulka 2: Rozpis vyšetření: Screeningové období a dvojité zaslepené období

	Screeningové období		Dvojitě zaslepené období ¹							
			Období titrace dávky				Období s fixní dávkou			
Týden studijní návštěvy:	--		--	2	4	8	12	16 ²	242	32
Den studijní návštěvy:	-56 až -8	-7 až -2 (transfuze 0) ³	1	15	29	57	85	113	169	225
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	--	--	--	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Vzorek krve pro farmakokinetickou analýzu ²¹				X		X	X	X		
PKDD	X (nepřetržitě)									
PKDIA	X		X		X	X	X	X	X	X
PGIS	X		X		X	X	X	X	X	X
CaGIS	X		X		X	X	X	X	X	X
CGIS	X		X		X	X	X	X	X	X
PGIC					X	X	X	X	X	X
CaGIC					X	X	X	X	X	X
CGIC					X	X	X	X	X	X
Multidimenzionální stupnice únavy PedsQL	X		X		X	X	X	X	X	X
Základní generická škála PedsQL	X		X		X	X	X	X	X	X
Výstupní rozhovor ²²										X
Dotazník přijatelnosti	X (nepřetržitě)									
Výdej hodnoceného přípravku ²³			X		X	X	X	X	X	X
Vrácení hodnoceného přípravku					X	X	X	X	X	X

Tabulka 2: Rozpis vyšetření: Screeningové období a dvojité zaslepené období

	Screeningové období		Dvojitě zaslepené období ¹							
			Období titrace dávky				Období s fixní dávkou			
Týden studijní návštěvy:	--		--	2	4	8	12	16 ²	242	32
Den studijní návštěvy:	-56 až -8	-7 až -2 (transfuze 0) ³	1	15	29	57	85	113	169	225
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	--	--	--	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Podání hodnoceného přípravku			X (nepřetržitě)							
Výdej eDeníku	X									
Deník dávkování			X (nepřetržitě)							
Nežádoucí příhody			X (nepřetržitě)							
Souběžně užívané léky / postupy / operace / transfuze			X (nepřetržitě)							

Zkratky: AE = nežádoucí příhoda (adverse event); BMD = denzita kostního minerálu (bone mineral density); BUN = močovinový dusík v krvi (blood urea nitrogen); CaGIC = celkový dojem pečovatele ze změny (Caregiver Global Impression of Change); CaGIS = celkový dojem pečovatele ze závažnosti (Caregiver Global Impression of Severity); CGIC = celkový dojem klinického pracovníka ze změny (Clinician Global Impression of Change); CGIS = celkový dojem klinického pracovníka ze závažnosti (Clinician Global Impression of Severity); CO₂ = oxid uhličitý; DEXA = dvouenergetická rentgenová absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry); EKG = elektrokardiogram; eCRF = elektronický záznam subjektu hodnocení (electronic case report form); eDeník = elektronický deník; eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate); Hb = hemoglobin; hCG = lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin); HCT = hematokrit (hematocrit); LDH = laktátdehydrogenáza; MCH = střední množství hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin); MCHC = střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin concentration); MCV = střední objem erytrocytu (mean corpuscular volume); MR = magnetická rezonance; NRBC = normoblasty; PedsQL = kontrolní přehled kvality života dětí (Pediatric Quality of Life Inventory); PGIC = celkový dojem pacienta ze změny (Patient Global Impression of Change); PGIS = celkový dojem závažnosti podle pacienta (Patient Global Impression of Severity); PKDD = deník pro záznam deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Diary); PKDIA = hodnocení dopadu deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Impact Assessment); PKLR = gen kódující L a R izoenzymy pyruvátkinázy; PKR = forma pyruvátkinázy specifická pro erytrocyty; RBC = erytrocyty (red blood cells); RDW-CV = šíře distribuce erytrocytů – variační koeficient (RBC distribution width-coefficient of variation); TIBC = celková vazebná kapacita železa (total iron-binding capacity); TSAT = saturace transferinu (transferrin saturation); UGT1A1 = uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1; WBC = leukocyty (white blood cells).

1 Subjekty, které kdykoli během studie ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly podstoupit doporučené snižování dávky (část 6.7.1 protokolu) a dokončit vyšetření při bezpečnostní kontrolní návštěvě 28 dní (±4 dny) po podání poslední dávky hodnoceného přípravku (včetně doporučeného snižování dávky); subjekty, které ze studie odstoupí, by měly být vyzvány, aby nejprve podstoupily doporučené snížení dávky a absolvovaly bezpečnostní kontrolní návštěvu (tabulka 4). Subjekty, které ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly být sledovány na případné příznaky hemolýzy nebo zhoršení anémie, jak je klinicky indikováno.

2 Pokud to dovolují místní směrnice zdravotnického zařízení a podle uvážení zkoušejícího a subjektu, budou mít subjekty možnost absolvovat vyšetření specifická pro studii prostřednictvím domácích návštěv namísto osobních návštěv centra klinické studie (viz část 8 protokolu).

³ Transfuze 0 je definována jako poslední transfuze před podáním hodnoceného přípravku 1. den. Všechny vzorky krve musí být odebrány před transfúzí 0.

4 Hodnocení bude provedeno > 4 týdny před 1. dnem.

- 5 Předchozí medikací se rozumí léky podávané kdykoli ≤ 4 týdnů před poskytnutím informovaného souhlasu/svolení až do podání první dávky hodnoceného přípravku, pokud není uvedeno jinak. Podstoupení chelatační léčby po dobu až 52 týdnů před informovaným souhlasem/svolením a během screeningového období bude zaznamenáno do eCRF.
- 6 Těhotenský test se provádí pouze u ženských subjektů, které dosáhly menarche. Těhotenský test z moči bude proveden v uvedených časových bodech a kdykoli je podezření na těhotenství nebo kdykoli je to vyžadováno místními předpisy a těhotenským testem ze séra (hCG) bude potvrzován pouze v případě pozitivního nebo neprůkazného/pochybného výsledku.
- 7 Randomizace může proběhnout až 48 hodin před podáním první dávky hodnoceného přípravku 1. den. Způsobilost musí být potvrzena před randomizací (část 5.1 a část 5.2 protokolu).
- 8 Během screeningu budou provedena vyšetření DEXA u subjektů ve věku ≥ 4 let; během studie budou provedena vyšetření DEXA do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně budou provedena v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Vyšetření DEXA zahrnuje BMD a přítomnost komprese obratlů, abnormality, zaklínění a zúžení prostoru. Pokud je to možné, zobrazovací vyšetření páteře bude provedeno ve stejnou dobu jako vyšetření DEXA. Během screeningu budou vyšetření DEXA provedena po potvrzení způsobilosti.
- 9 Během screeningu se transabdominální ultrazvuk pánve provede pouze u subjektů ženského pohlaví ve věku ≥ 6 let; během studie se provede transabdominální ultrazvuk pánve do 6 měsíců poté, co pacientka dosáhne věku 6 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice). Transabdominální ultrazvuk pánve zahrnuje měření objemu vaječníků, velikosti dělohy a tloušťky případného endometriálního proužku. Transabdominální ultrazvuk pánve bude zopakován do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne stadia 2 podle Tannerovy stupnice, a dále bude proveden v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření, jinak podle klinické indikace (u všech pacientek). Během screeningu budou ultrazvuková vyšetření provedena po potvrzení způsobilosti.
- 10 Během screeningu bude provedeno rentgenové vyšetření ruky a zápěstí pouze u subjektů ve věku ≥ 10 let; během studie bude provedeno rentgenové vyšetření ruky a zápěstí do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 10 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně budou provedena v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Během screeningu bude provedeno rentgenové vyšetření páteře pouze u subjektů ve věku ≥ 4 let; během studie bude provedeno rentgenové vyšetření páteře do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně budou provedena v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Během screeningu bude rentgenové vyšetření provedeno po potvrzení způsobilosti. Rentgenové vyšetření páteře je vyžadováno pouze v případě, že nebylo provedeno současně s vyšetřením DEXA.
- 11 Pro podrobnosti o vyšetření MR jater viz část 8.7.3 protokolu.
- 12 Podle potřeby by měla proběhnout konzultace s dětským endokrinologem.
- 13 K základním životním funkcím patří měření systolického a diastolického krevního tlaku, tepové frekvence a tělesné teploty. Bude zaznamenána také hmotnost a výška subjektu (nebo délka u subjektů ve stadiu 1 podle Tannerovy stupnice, které nejsou schopny stát).
- 14 Mezi hematologické parametry patří kompletní krevní obraz (Hb, HCT, MCHC, MCH, MCV, počet RBC, RDW-CV, procentuální zastoupení retikulocytů, absolutní počet retikulocytů a počet trombocytů) s počtem WBC a diferenciálem (neutrofily, bazofily, eozinofily, lymfocyty a monocyty). 1. den, v 16. týdnu a ve 32. týdnu budou vzorky analyzovány v centrální laboratoři a budou zahrnovat také počet NRBC.
- 15 Mezi klinické biochemické parametry patří albumin, bikarbonát nebo CO_2 , BUN nebo močovina, vápník, chlorid, kreatinin, glukóza (bez lačnění), hořčík, fosfor, draslík, sodík, celková bílkovina a kyselina močová. Hodnota eGFR bude vypočtena pomocí Schwartzova vzorce na základě kreatininu u lůžka.
- 16 Mezi parametry jaterních testů patří alkalická fosfatáza, alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza a celkový, přímý a nepřímý bilirubin. Bude také měřena hodnota LDH.
- 17 Parametry lipidového panelu zahrnují celkový cholesterol, triglyceridy, lipoproteiny o vysoké hustotě a lipoproteiny o nízké hustotě.
- 18 Pohlavní hormony zahrnují estradiol, estron a celkový testosteron. Kromě toho bude u subjektů ve věku ≥ 7 let nebo ve stadiu ≥ 2 podle Tannerovy stupnice, podle toho, co nastane dříve, vyšetřen také volný testosteron. U subjektů ve věku > 6 let bude také vyšetřen luteinizační hormon.
- 19 Krevní vzorky pro výzkumné analýzy biomarkerů budou odebrány pouze subjektům ve věku ≥ 2 let, které váží ≥ 10 kg, a zahrnují erytroferon, hepcidin a rozpustný transferinový receptor.
- 20 Metabolismus železa zahrnuje vyšetření hladiny železa, feritinu v séru, TIBC, transferinu/TSAT.
- 21 Vzorky krve pro farmakokinetickou analýzu budou odebrány ve 2. týdnu: ≤ 30 min před podáním dávky, 0,5 hod (± 5 min) a 1 hod (± 5 min) po podání dávky; v 8. týdnu: ≤ 30 min před podáním dávky a 1 hod (± 5 min) a 3 hod (± 15 min) po podání dávky; ve 12. týdnu: ≤ 30 min před podáním dávky, 2 hod (± 5 min), 4 hod (± 30 min) po podání dávky a v 16. týdnu: 6 h (± 30 min) a 8 h (± 30 min) po podání dávky. Vzorky krve se nesmí odebírat ve stejný den, kdy probíhá transfuze RBC.
- 22 Výstupní rozhovory budou provedeny do 2 týdnů po poslední návštěvě během dvojité zaslepeného období.
- 23 Očekává se, že hodnocený přípravek bude subjektu vydán na studijním pracovišti během plánovaných studijních návštěv na pracovišti; za výjimečných okolností a se souhlasem zadavatele (nebo jím pověřené osoby) může být hodnocený přípravek, který měl být vydán během plánovaných studijních návštěv na pracovišti, vydán subjektu doma (pokud je to přijatelné podle místní praxe a povoleno místními předpisy). Pro plánované domácí návštěvy v rámci klinického hodnocení pracoviště odešle hodnocený přípravek do domova subjektu, pokud je to přijatelné podle místní praxe a povoleno místními předpisy.

Tabulka 3: Rozpis vyšetření: Období otevřeného prodloužení od 34. do 64. týdne

	Období otevřeného prodloužení ¹						
Týden studijní návštěvy:	34	36	40	44	48	56²	64
Den studijní návštěvy:	239	253	281	309	337	393	449
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Postupy:							
Těhotenský test ³		X	X	X	X	X	X
Vyšetření DEXA ⁴							X
Ultrazvuk pánve (pouze ženské subjekty) ⁵	Viz poznámka pod čarou č. 5						
Radiologické vyšetření (ruka, zápěstí a páteř) ⁶	Viz poznámka pod čarou č. 6						
MR jater ⁷							X
Fyzikální vyšetření		X	X	X			X
Hodnocení podle Tannerovy stupnice ⁸		X	X	X			X
Základní životní funkce, výška/délka a hmotnost ⁹	X	X	X	X	X	X	X
Hematologické vyšetření ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X
Biochemické vyšetření ¹¹		X			X	X	
Jaterní testy a LDH ¹²		X	X	X	X	X	X
Lipidový panel ¹³						X	
Pohlavní hormony ¹⁴		X	X	X			X
Erytropoetin a haptoglobin		X				X	
Vzorky krve pro výzkumné biomarkery ¹⁵		X				X	

Tabulka 3: Rozpis vyšetření: Období otevřeného prodloužení od 34. do 64. týdne

	Období otevřeného prodloužení ¹						
Týden studijní návštěvy:	34	36	40	44	48	56²	64
Den studijní návštěvy:	239	253	281	309	337	393	449
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Vyšetření metabolismu železa ¹⁶					X		X
Protein PKR						X	
PKDD ¹⁷	X						
PKDIA		X	X	X	X	X	X
Multidimenzionální stupnice únavy PedsQL		X	X	X	X	X	X
Základní generická škála PedsQL		X	X	X	X	X	X
Výdej hodnoceného přípravku ¹⁸		X	X	X	X	X	X
Vrácení hodnoceného přípravku		X	X	X	X	X	X
Podání hodnoceného přípravku	X (nepřetržitě)						
Nežádoucí příhody	X (nepřetržitě)						
Souběžně užívané léky / postupy / operace / transfuze	X (nepřetržitě)						

Zkratky: AE = nežádoucí příhoda (adverse event); BMD = denzita kostního minerálu (bone mineral density); BUN = močovinový dusík v krvi (blood urea nitrogen); CO₂ = oxid uhličitý; DEXA = dvouenergetická rentgenová absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry); eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate); Hb = hemoglobin; hCG = lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin); HCT = hematokrit (hematocrit); LDH = laktátdehydrogenáza; MCH = střední množství hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin); MCHC = střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin concentration); MCV = střední objem erytrocytu (mean corpuscular volume); MR = magnetická rezonance; NRBC = normoblasty; PedsQL = kontrolní přehled kvality života dítěte (Pediatric Quality of Life Inventory); PKDD = deník pro záznam deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Diary); PKDIA = hodnocení dopadu deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Impact Assessment); PKR = forma pyruvátkinázy specifická pro erytrocyty; RBC = erytrocyty (red blood cells); RDW-CV = širší distribuce erytrocytů – variační koeficient (RBC distribution width-coefficient of variation); TIBC = celková vazebná kapacita železa (total iron-binding capacity); TSAT = saturace transferinu (transferrin saturation); WBC = leukocyty (white blood cells).

1 Subjekty, které kdykoli během studie ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly podstoupit doporučené snižování dávky (část 6.7.1 protokolu) a dokončit vyšetření při bezpečnostní kontrolní návštěvě 28 dní (±4 dny) po podání poslední dávky hodnoceného přípravku (tj. včetně doporučeného snižování dávky); subjekty, které ze studie odstoupí, by měly být vyzvány, aby nejprve podstoupily doporučené snížení dávky a absolvovaly bezpečnostní kontrolní návštěvu (tabulka 4). Subjekty, které ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly být sledovány pro případné příznaky hemolýzy nebo zhoršení anémie, jak je klinicky indikováno.

- 2 Pokud to dovolují místní směrnice zdravotnického zařízení a podle uvážení zkoušejícího a subjektu, budou mít subjekty možnost absolvovat vyšetření specifická pro studii prostřednictvím domácích návštěv namísto osobních návštěv centra klinické studie (viz část 8 protokolu).
- 3 Těhotenský test se provádí pouze u žen s těhotenstvím, které dosáhly menarche. Těhotenský test z moči bude proveden v uvedených časových bodech a kdykoli je podezření na těhotenství nebo kdykoli je to vyžadováno místními předpisy a těhotenským testem ze séra (hCG) bude potvrzován pouze v případě pozitivního nebo nepravdivého/pochybného výsledku.
- 4 Vyšetření DEXA budou provedena do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně budou provedena v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Vyšetření DEXA zahrnuje BMD a přítomnost komprese obratlů, abnormality, zaklínění a zúžení prostoru. Pokud je to možné, zobrazovací vyšetření páteře bude provedeno ve stejnou dobu jako vyšetření DEXA.
- 5 Transabdominální ultrazvuk pánve se provede do 6 měsíců poté, co pacientka dosáhne věku 6 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice). Transabdominální ultrazvuk pánve zahrnuje měření objemu vaječníků, velikosti dělohy a tloušťky případného endometriálního proužku. Transabdominální ultrazvuk pánve bude zopakován do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne stadia 2 podle Tannerovy stupnice, a dále bude proveden v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření, jinak podle klinické indikace (u všech pacientek).
- 6 Rentgen ruky a zápěstí bude proveden do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 10 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně bude prováděno v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Rentgenové vyšetření páteře bude provedeno do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně bude prováděno v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Rentgenové vyšetření páteře je vyžadováno pouze v případě, že nebylo provedeno současně s vyšetřením DEXA.
- 7 Pro podrobnosti o vyšetření MR jater viz část 8.7.3 protokolu.
- 8 Podle potřeby by měla proběhnout konzultace s dětským endokrinologem.
- 9 K základním životním funkcím patří měření systolického a diastolického krevního tlaku, tepové frekvence a tělesné teploty. Bude zaznamenána také hmotnost a výška subjektu (nebo délka u subjektů ve stadiu 1 podle Tannerovy stupnice, které nejsou schopny stát).
- 10 Mezi hematologické parametry patří kompletní krevní obraz (Hb, HCT, MCHC, MCH, MCV, počet RBC, RDW-CV, procentuální zastoupení retikulocytů, absolutní počet retikulocytů a počet trombocytů) s počtem WBC a diferenciálem (neutrofily, bazofily, eozinofily, lymfocyty a monocyty). Ve 48. a 64. týdnu budou vzorky analyzovány v centrální laboratoři a budou zahrnovat také počet NRBC.
- 11 Mezi klinické biochemické parametry patří albumin, bikarbonát nebo CO₂, BUN nebo močovina, vápník, chlorid, kreatinin, glukóza (bez lačnění), hořčík, fosfor, draslík, sodík, celková bílkovina a kyselina močová. eGFR bude vypočtena pomocí Schwartzova vzorce na základě kreatininu u lůžka.
- 12 Mezi parametry jaterních testů patří alkalická fosfatáza, alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza a celkový, přímý a nepřímý bilirubin. Bude také měřena hodnota LDH.
- 13 Parametry lipidového panelu zahrnují celkový cholesterol, triglyceridy, lipoproteiny o vysoké hustotě a lipoproteiny o nízké hustotě.
- 14 Pohlavní hormony zahrnují estradiol, estron a celkový testosteron. Kromě toho bude u subjektů ve věku ≥ 7 let nebo ve stadiu 2 podle Tannerovy stupnice, podle toho, co nastane dříve, vyšetřen také volný testosteron. U subjektů ve věku > 6 let bude také vyšetřen luteinizační hormon.
- 15 Krevní vzorky pro výzkumné analýzy biomarkerů budou odebrány pouze subjektům ve věku ≥ 2 let, které váží ≥ 10 kg, a zahrnují erytroferon, hepcidin a rozpustný transferinový receptor.
- 16 Metabolismus železa zahrnuje vyšetření hladiny železa, feritinu v séru, TIBC, transferinu/TSAT.
- 17 Hodnocení PKDD bude probíhat 6 dní před a v den hodnocení PKDIA.
- 18 Očekává se, že hodnocený přípravek bude subjektu vydán na studijním pracovišti během plánovaných studijních návštěv na pracovišti; za výjimečných okolností a se souhlasem zadavatele (nebo jeho zástupce) může být hodnocený přípravek, který měl být vydán během plánovaných studijních návštěv na pracovišti, vydán subjektu doma (pokud je to přijatelné podle místní praxe a povoleno místními předpisy). Pro plánované domácí návštěvy v rámci klinického hodnocení pracoviště odešle hodnocený přípravek do domova subjektu, pokud je to přijatelné podle místní praxe a povoleno místními předpisy.

Tabulka 4: Rozpis vyšetření: Období otevřeného prodloužení od 76. do 292. týdne

	Období otevřeného prodloužení (pokračování) ¹											Bezpečnost ní kontrola
Týden studijní návštěvy:	76	88	112	136	160	184	208	232	256	280	292	Konec studie ²
Den studijní návštěvy:	533	617	785	953	1 121	1 289	1 457	1 625	1 793	1 961	2 045	+28 dní
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±4
Postupy:												
Těhotenský test ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vyšetření DEXA ⁴					X				X			X
Ultrazvuk pánve (pouze ženské subjekty) ⁵			X				X				X	X
Radiologické vyšetření (ruka, zápěstí a páteř) ⁶			X				X				X	X
MR jater ⁷			X		X		X		X		X	X
Fyzikální vyšetření		X	X		X		X		X		X	X
Hodnocení podle Tannerovy stupnice ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Základní životní funkce, výška/délka a hmotnost ⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematologické vyšetření ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemické vyšetření ¹¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Jaterní testy a LDH ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidový panel ¹³			X		X		X		X		X	
Pohlavní hormony ¹⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Erytropoetin a haptoglobin	X		X		X		X		X		X	X
Vzorky krve pro výzkumné biomarkery ¹⁵	X		X		X		X		X		X	

Tabulka 4: Rozpis vyšetření: Období otevřeného prodloužení od 76. do 292. týdne

	Období otevřeného prodloužení (pokračování) ¹											Bezpečnost ní kontrola
Týden studijní návštěvy:	76	88	112	136	160	184	208	232	256	280	292	Konec studie ²
Den studijní návštěvy:	533	617	785	953	1 121	1 289	1 457	1 625	1 793	1 961	2 045	+28 dní
Tolerance termínu návštěv (ve dnech):	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±4
Vyšetření metabolismu železa ¹⁶			X		X		X		X		X	
PKDD ¹⁷	X											
PKDIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Multidimenzionální stupnice únavy PedsQL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Základní generická škála PedsQL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Výdej hodnoceného přípravku ¹⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vrácení hodnoceného přípravku	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Podání hodnoceného přípravku	X (nepřetržitě)											
Vrácení elektronického deníku											X	
Nežádoucí příhody	X (nepřetržitě)											
Souběžně užívané léky / postupy / operace / transfuze	X (nepřetržitě)											

Zkratky: AE = nežádoucí příhoda (adverse event); BMD = denzita kostního minerálu (bone mineral density); BUN = močovinový dusík v krvi (blood urea nitrogen); CO₂ = oxid uhličitý; DEXA = dvouenergetická rentgenová absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry); eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate); EOS = konec studie (end of study); Hb = hemoglobin; hCG = lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin); HCT = hematokrit (hematocrit); LDH = laktátdehydrogenáza; MCH = střední množství hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin); MCHC = střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin concentration); MCV = střední objem erytrocytu (mean corpuscular volume); MR = magnetická rezonance; PedsQL = kontrolní přehled kvality života dětí (Pediatric Quality of Life Inventory); PKDD = deník pro záznam deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Diary); PKDIA = hodnocení dopadu deficitu pyruvátkinázy (Pyruvate Kinase Deficiency Impact Assessment); RBC = erytrocyty (red blood cells); RDW-CV = šíře distribuce erytrocytů – variační koeficient (RBC distribution width-coefficient of variation); TIBC = celková vazebná kapacita železa (total iron-binding capacity); TSAT = saturace transferinu (transferrin saturation); WBC = leukocyty (white blood cells).

1 Subjekty, které kdykoli během studie ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly podstoupit doporučené snižování dávky (část 6.7.1 protokolu) a dokončit vyšetření při bezpečnostní kontrolní návštěvě 28 dní (±4 dny) po podání poslední dávky hodnoceného přípravku (včetně doporučeného snižování dávky); subjekty, které ze studie odstoupí, by

- měly být vyzvány, aby nejprve podstoupily doporučené snížení dávky a absolvovaly bezpečnostní kontrolní návštěvu. Subjekty, které ukončí užívání hodnoceného přípravku, by měly být sledovány pro případné příznaky hemolýzy nebo zhoršení anémie, jak je klinicky indikováno.
- 2 Subjekty absolvují bezpečnostní kontrolní návštěvu 28 dní ($\pm$ 4 dny) po podání poslední dávky hodnoceného přípravku. Tato návštěva proběhne u každého subjektu pouze jednou.
- 3 Těhotenský test se provádí pouze u žen v těhotenství. Těhotenský test z moči bude proveden v uvedených časových bodech a kdykoli je podezření na těhotenství nebo kdykoli je to vyžadováno místními předpisy a těhotenským testem ze séra (hCG) bude potvrzován pouze v případě pozitivního nebo neprůkazného/pochybného výsledku.
- 4 Vyšetření DEXA budou provedena do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně budou provedena v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Vyšetření DEXA zahrnuje BMD a přítomnost komprese obratlů, abnormality, zaklínění a zúžení prostoru. Pokud je to možné, zobrazovací vyšetření páteře bude provedeno ve stejnou dobu jako vyšetření DEXA. U subjektů, které ukončí užívání hodnoceného přípravku před 52. týdnem, se při bezpečnostní kontrolní návštěvě vyšetření DEXA nevyžaduje. Při bezpečnostní kontrolní návštěvě nebude vyšetření DEXA opakováno u subjektů, které podstoupily vyšetření v průběhu uplynulého 1 roku.
- 5 Transabdominální ultrazvuk pánve se provede do 6 měsíců poté, co pacientka dosáhne věku 6 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice). Transabdominální ultrazvuk pánve zahrnuje měření objemu vaječníků, velikosti dělohy a tloušťky případného endometriálního proužku. Transabdominální ultrazvuk pánve bude zopakován do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne stadia 2 podle Tannerovy stupnice, a dále bude proveden v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření, jinak podle klinické indikace (u všech pacientek). Při bezpečnostní kontrolní návštěvě se transabdominální ultrazvuk pánve nebude opakovat u subjektů, které podstoupily vyšetření v průběhu uplynulého 1 roku, pokud to nebude klinicky indikováno.
- 6 Rentgen ruky a zápěstí bude proveden do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 10 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice). Rentgenové vyšetření páteře bude provedeno do 6 měsíců poté, co subjekt dosáhne věku 4 let (vyšetření se zahájí v časovém bodě, kdy subjekt dosáhne minimální věkové hranice), a následně bude prováděno v časových bodech uvedených v rozpisu vyšetření. Rentgenové vyšetření páteře je vyžadováno pouze v případě, že nebylo provedeno současně s vyšetřením DEXA. Při bezpečnostní kontrolní návštěvě se rentgenové vyšetření neopakují u subjektů, které podstoupily vyšetření v průběhu uplynulého 1 roku.
- 7 Pro podrobnosti o vyšetření MR jater viz část 8.7.3 protokolu. Při bezpečnostní kontrolní návštěvě nebude MR jater opakováno u subjektů, které podstoupily vyšetření v průběhu uplynulého 1 roku.
- 8 Podle potřeby by měla proběhnout konzultace s dětským endokrinologem.
- 9 K základním životním funkcím patří měření systolického a diastolického krevního tlaku, tepové frekvence a tělesné teploty. Bude zaznamenána také výška (nebo délka u subjektů ve stadiu 1 podle Tannerovy stupnice, které nejsou schopny stát) a váha subjektu.
- 10 Mezi hematologické parametry patří kompletní krevní obraz (Hb, HCT, MCHC, MCH, MCV, počet RBC, RDW-CV, procentuální zastoupení retikulocytů, absolutní počet retikulocytů a počet trombocytů) s počtem WBC a diferenciálem (neutrofily, bazofily, eozinofily, lymfocyty a monocyty).
- 11 Mezi klinické biochemické parametry patří albumin, bikarbonát nebo CO₂, BUN nebo močovina, vápník, chlorid, kreatinin, glukóza (bez lačnění), hořčík, fosfor, draslík, sodík, celková bílkovina a kyselina močová. eGFR bude vypočtena pomocí Schwartzova vzorce na základě kreatininu u lůžka.
- 12 Mezi parametry jaterních testů patří alkalická fosfatáza, alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza a celkový, přímý a nepřímý bilirubin. Bude také měřena hodnota LDH.
- 13 Parametry lipidového panelu zahrnují celkový cholesterol, triglyceridy, lipoproteiny o vysoké hustotě a lipoproteiny o nízké hustotě.
- 14 Pohlavní hormony zahrnují estradiol, estron a celkový testosteron. Kromě toho bude u subjektů ve věku $\geq$ 7 let nebo ve stadiu 2 podle Tannerovy stupnice, podle toho, co nastane dříve, vyšetřen také volný testosteron. U subjektů ve věku $>$ 6 let bude také vyšetřen luteinizační hormon.
- 15 Krevní vzorky pro výzkumné analýzy biomarkerů budou odebrány pouze subjektům ve věku $\geq$ 2 let, které váží $\geq$ 10 kg, a zahrnují erytroferon, hepcidin a rozpustný transferinový receptor.
- 16 Metabolismus železa zahrnuje vyšetření hladiny železa, feritinu v séru, TIBC, transferinu/TSAT.
- 17 Hodnocení PKDD bude probíhat 6 dní před a v den hodnocení PKDIA.
- 18 Očekává se, že hodnocený přípravek bude subjektu vydán na studijním pracovišti během plánovaných studijních návštěv na pracovišti; za výjimečných okolností a se souhlasem zadavatele (nebo jeho zástupce) může být hodnocený přípravek, který měl být vydán během plánovaných studijních návštěv na pracovišti, vydán subjektu doma (pokud je to přijatelné podle místní praxe a povoleno místními předpisy).

Deficit pyruvátkinázy

Deficit pyruvátkinázy (deficit PK) je vzácná nesférocytární chronická hemolytická anémie. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, které je způsobeno mutacemi v genu *PKLR*, které vedou k defektní formě pyruvátkinázy (PKR) specifické pro erytrocyty (RBC). Pyruvátkináza R, klíčový enzym v posledním kroku glykolýzy, katalyzuje přeměnu fosfoenolpyruvátu (PEP) a adenosindifosfátu (ADP) na pyruvát a adenosintrifosfát (ATP). Zralé erytrocyty při tvorbě ATP spoléhají na proces glykolýzy, proto je PKR klíčovým enzymem pro udržování energetické homeostázy v erytrocytech.

Přítomnost mutantní PKR (mPKR) u pacientů s deficitem PK vede k narušení glykolytické dráhy, což způsobuje akumulaci PEP a 2,3-difosfoglycerátu a snížení hladiny ATP. Tento glykolytický defekt a následné snížení hladiny ATP vedou ke zkrácení životnosti retikulocytů a erytrocytů kvůli neschopnosti udržet elektrochemický gradient a celistvost membrány těchto buněk, v důsledku čehož u pacientů dochází ke chronické hemolýze ([Grace a kol., 2015](#); [Kung a kol., 2017](#); [Zanella a kol., 2005](#)).

Stejně jako u mnoha jiných vzácných genetických onemocnění je deficit PK nedostatečně diagnostikován, a přestože přesná prevalence není známa, odhaduje se, že prevalence klinicky diagnostikovaného deficitu PK je v západní populaci 3,2 až 8,5 na milion obyvatel ([Secrest a kol., 2020](#)). Odhaduje se, že prevalence diagnostikovaného i nediodagnostikovaného deficitu PK je až 51 osob na milion obyvatel.

Diagnóza deficitu PK je založena na vyloučení častějších příčin hemolýzy, která je obvykle následována průkazem snížené enzymatické aktivity pyruvátkinázy a detekcí mutací v genu *PKLR* ([Grace a Barcellini, 2020](#)). Distribuce genotypů je u dospělých a dětí s deficitem PK podobná, jak se dá u vrozené nemoci očekávat ([Grace, Bianchi a kol., 2018](#)).

Zátěž daná onemocněním u pediatrických a dospělých pacientů s deficitem pyruvátkinázy

Deficit pyruvátkinázy je autozomálně recesivní genetické onemocnění, které má na pacienty celoživotní fyzický, duševní, sociální a ekonomický dopad. Důkazy z praxe naznačují, že pacienti s deficitem PK mohou mít ve srovnání s věkově odpovídajícími kontrolními skupinami také zvýšené riziko mortality ([Zagadailov a kol., 2020](#)).

Klinické projevy deficitu PK jsou heterogenní, různé závažné a často se objevují během prvního měsíce života, přičemž časté příznaky zahrnují žloutenku a anémii ([Al-Samkari a kol., 2020](#); [Grace a Barcellini, 2020](#)). U kojenců a dětí může nízká koncentrace hemoglobinu (Hb) vést ke špatné výživě, zpomalenému růstu a snížené hladině energie a také k podrážděnosti, zatímco u starších dětí a dospívajících může nízká koncentrace Hb vést ke špatnému soustředění ve škole, přetrvávající potřebě spánku a nízké hladině energie. Běžnými příznaky a známkami celoživotní hemolytické anémie jsou únava, dušnost, tachykardie, žloutenka a změny kostí spojené s extramedulární hematopoézou ([Grace, Bianchi a kol., 2018](#); [Grace, Cohen a kol., 2018](#)). Pacienti mohou také zažívat epizody závažné akutní hemolytické anémie v důsledku zvýšené hemolýzy při infekcích, stresu, aplastické krizi v souvislosti s parvovirem a v těhotenství (u pacientek v plodném věku).

U pacientů s deficitem PK existuje riziko dlouhodobých komplikací spojených s hemolýzou, jako jsou žlučové kameny (67,8 % pacientů), přetížení jater železem (62,3 % pacientů), osteoporóza

(15,6 % pacientů) a plicní hypertenze (4,6 % pacientů) (Boscoe a kol., 2020). Pokud se tyto komplikace neléčí, mohou mít za následek vysokou morbiditu (Al-Samkari a kol., 2020).

Vzhledem k tomu, že je deficit PK chronické onemocnění, je míra a počet komplikací, s výjimkou přetížení železem, ve srovnání s dětskými pacienty obecně vyšší u dospělých (Grace a Barcellini, 2020).

Léčba dětských a dospělých pacientů s deficitem pyruvátkinázy

Pro léčbu pacientů s deficitem PK neexistuje žádné schválené léčivo. Současné možnosti léčby pacientů jsou podpůrné, léčí příznaky celoživotní hemolytické anémie a souvisejících komplikací, ale nezaměřují se na základní patofyziologii. Tyto možnosti podpůrné péče (popsané níže) mohou vést k dalším komplikacím nebo existující komplikace dále zhoršovat. Pro léčbu pacientů s deficitem PK neexistují žádná standardní doporučení. Během konference o vývoji léku zaměřené na pacienty, pořádané v září 2019 Národní organizací pro vzácná onemocnění (National Organization for Rare Disorders) a Nadací pro vzácná krevní onemocnění (Foundation for Rare Blood Diseases), pouze 11 % pacientů uvedlo, že mají pocit, že jejich současné možnosti podpůrné léčby fungují velmi dobře (White a kol., 2020).

Pediatrickí pacienti jsou obvykle léčeni transfuzemi erytrocytů podávanými podle potřeby, přičemž 87 % pacientů mladších 18 let dostalo během svého života alespoň 1 transfuzi (Grace a Barcellini, 2020). Údaje ze studie deficitu PK Natural History Study ilustrují trendy v používání transfuzí u různých věkových skupin: U nejmladších pacientů (< 6 let věku) se transfuze k léčbě anémie používají běžně, přičemž 48 % pacientů v této věkové skupině dostávalo ≥ 6 transfuzí ročně (tj. pravidelné transfuze) (Grace, Bianchi a kol., 2018). Toto procento u dětí ve věku 6 až < 12 let pokleslo na 26 %, což odráží použití splenektomie v mediánu věku 5 let (podrobnosti jsou uvedeny níže). Akutní stresové faktory, jako jsou virové infekce, mohou vést k intermitentním transfuzím; u některých dětí mohou recidivující virové infekce v raném dětství vyvolat dojem závislosti na transfuzích v důsledku častých epizod zvýšené hemolýzy (Grace a Barcellini, 2020). S tím, jak děti rostou a snižuje se u nich výskyt virových infekcí a spouštěčů hemolýzy, četnost transfuzí od období dospívání do dospělosti klesá, přičemž pravidelné infuze (definované jako ≥ 6 transfuzí ročně) dostává 14 % pacientů ve věku 12 až < 18 let a 11 % dospělých s deficitem PK. U dospělých se mohou příznaky anémie zvyšovat s věkem a komorbiditami, což vede k opětovnému zahájení pravidelných transfuzí. Neexistují žádná doporučení, která by transfuzní režimy u pediatrických nebo dospělých pacientů s deficitem PK definovala; rozhodnutí o transfuzi pacienta je založeno na toleranci anémie u každého pacienta, jeho životním stylu a posouzení kvality života (QOL) (Al-Samkari a kol., 2020; Grace a kol., 2019). Ke snížení potřeby transfuze a/nebo zvýšení Hb mohou pacienti s deficitem PK podstoupit splenektomii (Grace a Barcellini, 2020). Splenektomie se obvykle odkládá až do věku 5 let, aby se snížilo riziko sepse způsobené bakteriemií opouzdřených organismů. Pouze 5 % pacientů, kterým byl diagnostikován deficit PK, podstoupí splenektomii ve věku < 5 let a 70 % pacientů s diagnostikovaným deficitem PK podstoupí úplnou nebo částečnou splenektomii do 18 let věku. Splenektomie může anémii zlepšit pouze částečně a nemusí zcela zmírnit potřebu transfuzí, protože hemolýza může pokračovat na jiných anatomických místech. Téměř u všech pacientů po splenektomii přetrvává hemolýza a nepřímá hyperbilirubinémie a pacienti jsou i nadále vystaveni riziku vzniku žlučových kamenů a žloutenky (Grace a kol., 2019). Kromě toho splenektomie zvyšuje riziko infekce, což vyžaduje, aby pacienti podstoupili dlouhodobou profylaktickou antibiotickou léčbu a přísně dodržovali vakcinaci, dále zvyšuje riziko trombózy, plicní

hypertenze a přispívá k riziku přetížení železem (Crary a Buchanan, 2009; Evans, 1985; Jones a kol., 2016; van Beers a kol., 2019).

Přetížení železem je u pacientů s deficitem PK běžné a může vést k jaterním, srdečním a endokrinním komplikacím (Porter a kol., 2017; van Beers a kol., 2019). Přetížením železem trpí přibližně 50 % dětí ve věku < 18 let (Grace a Barcellini, 2020). Zdá se, že riziko přetížení železem se s věkem nemění (van Beers a kol., 2019). K léčbě přetížení železem způsobeného hemolýzou a/nebo jinou podpurnou léčbou, jako je transfuze, se obvykle používá chelatační terapie, její dodržování ze strany pacienta je ale často špatné, což omezuje její přínos (Grace a Barcellini, 2020). Mezi rizika spojená s chelatační terapií patří ovlivnění růstu u dětí, zraková a sluchová toxicita, jaterní toxicita, renální toxicita, gastrointestinální krvácení a neutropenie a agranulocytóza (Příbalový leták přípravku Jadenu (deferasirox), 2020). Přístup k chelatační terapii je u dospělých a pediatrických pacientů s deficitem PK podobný (Grace a Barcellini, 2020).

Žlučové kameny jsou častou komplikací deficitu PK a vyskytují se přibližně u 21 % pediatrických pacientů s deficitem PK, s mediánem věku diagnózy kolem 15 let; naproti tomu postihují žlučové kameny přibližně 70 % dospělých pacientů s deficitem PK (Grace a Barcellini, 2020). Splenektomie u pacientů s deficitem PK nesnižuje riziko vzniku žlučových kamenů, proto se při splenektomii často zvažuje také cholecystektomie, bez ohledu na nálezy na žlučníku, aby se předešlo budoucím komplikacím a/nebo další operaci (Grace, Bianchi a kol., 2018).

Další běžné intervence u pediatrických pacientů s deficitem PK zahrnují fototerapii a výměnnou transfuzi (Grace, Bianchi a kol., 2018; Zanella a kol., 2005). Transplantace hematopoetických alogenních kmenových buněk je sice potenciálně kurativní, ale je prováděna zřídka kvůli život ohrožujícím komplikacím spojeným s tímto postupem, zejména u velmi malých dětí (van Straaten a kol., 2018).

Lze shrnout, že i když existují rozdíly v projevech onemocnění, komplikacích a léčebných přístupech mezi dospělými a dětmi (Grace, Bianchi a kol., 2018), nejsou způsobeny rozdílem v patofyziologii základního onemocnění. Tyto rozdíly jsou spíše důsledkem věku a přirozené variability mezi pacienty vzhledem k závažnosti onemocnění, průběhu léčby a zavádějícím faktorům, které mohou vyvolat příznaky.

Pediatrickí pacienti s deficitem pyruvátkinázy, kterým je pravidelně podávána transfuze

Jak je uvedeno v bodě 2.1.1.2 protokolu, frekvence transfuzí je u pediatrických pacientů s deficitem PK ve srovnání s dospělými pacienty vyšší. To je pravděpodobně důsledkem jak vyšší frekvence infekcí u malých dětí, tak splenektomie, která se obvykle provádí kolem 5 let věku, a nesvědčí to o tom, že by se patofyziologie deficitu PK u těchto 2 populací lišila (Grace a Barcellini, 2020). Rozhodnutí o zavedení režimu pravidelných transfuzí u pacienta s deficitem PK po 1 roce věku záleží na mnoha faktorech a spíše než koncentrací Hb u pacienta je dáno klinickým obrazem, zátěží pravidelných návštěv v léčebném centru za účelem transfuze a snahou vyhnout se přetížení železem (Zanella a kol., 2005).

I když jsou opakované transfuze účinné při stabilizaci hladin Hb, mohou vést k transfuzí vyvolanému přetížení železem, což je závažná komplikace vyžadující další intervenci k odstranění nadbytečného železa. Proto je nezbytné monitorovat přetížení železem a monitoring musí zahrnovat hodnocení koncentrace železa v játrech pomocí magnetické rezonance (MR), což je postup vyžadující u malých dětí celkovou anestezii.

Mnozí pacienti s deficitem PK dostávají občas ve stresových nebo traumatických situacích další transfuze nad rámec pravidelného transfuzního režimu. I benigní komunitní infekce, jako jsou virové infekce horních cest dýchacích, mohou způsobit akutní pokles Hb, který vyžaduje transfuzní terapii. Infekce je považována za klíčový spouštěč přispívající k vyšší frekvenci transfuzí pozorované u dětí s deficitem PK ve srovnání s dospělými.

Celkově platí, že u pediatrických pacientů s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze, je nutný pečlivý klinický dohled. Kvůli zajištění adekvátní koncentrace Hb při současném zabránění přetížení železem a udržení adekvátního růstu a vývoje je zřetelná nenaplněná lékařská potřeba méně invazivní léčby, která by zlepšovala hemolytickou anémii a její příznaky u pediatrických pacientů s deficitem PK.

Mitapivat

Mitapivat (také známý jako mitapivat sulfát a AG-348) je biologicky dostupnou perorální formou silného allosterického aktivátoru PKR a řady enzymů mPKR, první ve své léčivé třídě (Kung a kol., 2017). Mitapivat působí tak, že se alostericky váže na PKR tetramer a zvyšuje jeho afinitu k PEP, čímž zvyšuje schopnost erytrocytů přeměnit PEP + ADP na pyruvát + ATP. Obnovením aktivity mutantních forem PKR tak mitapivat cílí na základní enzymatický defekt, který způsobuje hemolýzu při deficitu pyruvátkinázy (PK). Mitapivat zlepšuje hemolytickou anémii a související příznaky, a proto má schopnost léčit nebo snižovat komplikace chronické hemolytické anémie u pacientů s deficitem PK, předcházet transfuzím nebo snižovat jejich potřebu, snižovat zátěž spojenou s onemocněním a zlepšovat kvalitu života.

Další informace najdete v aktuálním vydání Souboru informací pro zkoušejícího (IB).

Zdůvodnění studie

Pro léčbu pacientů s deficitem PK nejsou k dispozici žádná schválená léčiva. Pacienti s deficitem PK trpí nejen bezprostředními a dlouhodobými účinky chronické hemolytické anémie, ale také řadou komplikací vyplývajících z dostupné podpůrné péče, včetně přetížení železem, což platí i pro pacienty, kteří nikdy nedostali transfuzi. Existuje významná neuspokojená potřeba bezpečné a účinné terapie, která by se konkrétně zaměřovala na základní patofyziologii deficitu PK, léčbu chronické hemolýzy a zlepšení souvisejících dlouhodobých komplikací. Zejména u pediatrických pacientů s deficitem PK by snížení transfuzní zátěže a/nebo zajištění adekvátní koncentrace Hb mohlo potenciálně vést ke snížení přetížení železem a adekvátnímu růstu a vývoji. U mladých pacientů, kteří ještě nepodstoupili splenektomii, může navíc léčba základního onemocnění snížit potřebu splenektomie.

Celkové údaje z dokončených a probíhajících studií u dospělých subjektů s deficitem PK podporují pozitivní profil přínosů a rizik mitapivatu. Bylo prokázáno, že mitapivat u dospělých pacientů s deficitem PK léčí nebo snižuje komplikace chronické hemolytické anémie, předchází transfuzím nebo snižuje jejich potřebu (transfuzní zátěž), snižuje zátěž spojenou s onemocněním a zlepšuje kvalitu života. Mutace způsobující onemocnění a také patofyziologie základního onemocnění snížené aktivity pyruvátkinázy u dospělých a pediatrických pacientů jsou považovány za identické; mechanismus účinku mitapivatu jako aktivátoru pyruvátkinázy by tedy měl být na věku nezávislý. Vzhledem k tomu, že jsou měřítka účinnosti u dospělých a pediatrických pacientů s deficitem PK shodná a neexistují žádné identifikovatelné faktory, které by mohly pozměnit účinek mitapivatu mezi těmito 2 populacemi, očekává se, že odpověď na mitapivat bude podobná.

Tato studie bude hodnotit účinnost a bezpečnost mitapivatu u pediatrických subjektů (ve věku od 1 do < 18 let) s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze, aby se zjistilo, zda mitapivat přináší této pediatrické populaci pacientů prospěch.

Stanovení poměru přínosů a rizik

Údaje o účinnosti u dospělých subjektů s deficitem PK, kterým je pravidelně podávána transfuze, vykazují statisticky významné a klinicky významné snížení transfuzní zátěže, přičemž některé subjekty dosáhly nezávislosti na transfuzi (odpověď v podobě žádné transfuze) a normalizace Hb. Nežádoucí příhody vznikající při léčbě byly ve všech klinických studiích u subjektů s deficitem PK zvládnutelné a konzistentní, což dokazuje, že mitapivat je u dospělých pacientů (≥ 18 let věku) s deficitem PK dobře snášen a při krátkodobém i dlouhodobém užívání má přijatelný bezpečnostní profil.

Je nutné poznamenat, že změny hormonů závislých na aromatáze pozorované při podávání mitapivatu zdravým dospělým a dospělým pacientům s deficitem PK jsou pro pediatrické pacienty s deficitem PK zvláště důležité vzhledem ke změnám pohlavních hormonů spojených s pubertou. Subjekty v této studii budou proto sledovány s ohledem na možné klinické účinky inhibice aromatázy prostřednictvím sériového hodnocení hladin pohlavních hormonů a snímků dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DEXA) pro monitorování denzity kostního minerálu (BMD).

Celkové údaje o účinnosti a bezpečnosti ve všech klinických studiích u subjektů s deficitem PK ukazují, že mitapivat poskytuje u subjektů s deficitem PK konzistentní a trvalé klinicky významné zlepšení bez ohledu na stav transfuzí při zachování přijatelného bezpečnostního profilu. Na základě kumulativních klinických údajů získaných s mitapivatem u subjektů s deficitem PK nepřevažují rizika spojená s léčbou mitapivatem nad potenciálními přínosy u pediatrických pacientů s deficitem PK, což je zamýšlená populace pro tuto studii. Další informace k hodnocení přínosů a rizik užívání mitapivatu v souvislosti s léčbou deficitu PK a jiných hemolytických anémií najdete v aktuálním vydání IB.

Hodnocení přínosů a rizik během pandemie

Předpokládá se, že mimořádná situace v oblasti veřejného zdraví v souvislosti s onemocněním covid-19 bude trvat i po zahájení této studie. Aby byla při provádění této studie během pandemie zajištěna bezpečnost subjektů, dodržování správné klinické praxe (SKP) a minimalizaci rizik pro integritu studie, umožňuje tento protokol dočasnou úpravu v něm uvedených postupů (část 11.1.1 protokolu). Tyto úpravy jsou v souladu s opatřeními pro zajištění bezpečnosti subjektů a nepřerušeno přístupu k hodnocenému přípravku při minimalizaci rizika pro subjekty hodnocení, zkoušející a personál centra klinické studie. Byla posouzena důležitost provádění této studie navzdory probíhající pandemii a tato studie je považována za zásadní vyhodnocení hodnoceného přípravku pro závažnou nenaplněnou zdravotní potřebu u pacientů s deficitem PK (část 2.1.1.2 protokolu). Vliv covid-19 na onemocnění způsobené deficitem PK se nepředpokládá. Jelikož u některých pacientů s deficitem PK vyžadujících transfuze může v určitých částech světa dojít kvůli pandemickým restrikcím k omezenějšímu přístupu ke transfuzím, může zkoušející lékař pacienty na základě posledního kritéria pro vyřazení (č. 18) vyřadit, pokud je taková situace pro pacienta relevantní a pokud to vede ke zdravotnímu stavu, který neumožňuje bezpečnou účast. Proto se má za to, že mimořádná situace v oblasti veřejného zdraví v souvislosti s covid-19 nemá negativní

vliv na riziko účasti subjektů ani hodnocení cílů studie. Celkově lze říci, že se umožněním dočasných úprav převažují pro pediatrické pacienty s deficitem PK přínosy provádění této studie navzdory problémům způsobeným onemocněním covid-19 nad potenciálními riziky. V průběhu studie bude toto tvrzení opakovaně posuzováno zadavatelem a zkoušejícím.

Zadavatel provedl posouzení rizik souběžného užití vakcíny proti covid-19 s hodnocenou léčbou se zvláštním zřetelem na populaci klinického hodnocení a stanovil, že vakcína proti covid-19 podaná subjektu hodnocení v souladu s místními předpisy lze považovat za jednoduchý souběžný lék bez interakcí, které by vyžadovaly konzultaci ohledně načasování vakcíny nebo jiných aspektů, které by bylo třeba mírnit.