

# Betrokkenheid van de patiënt in de beoordeling van klinische proeven. Bevindingen pilootproject 2



Elise Lammertyn, PhD – Scientific Officer

# Voorstelling pilootdossier

Farmaceutisch bedrijf **X** wil in ons land een fase Ib/IIa klinische studie opstarten met product **Y** in een subgroep van mucoviscidosepatiënten en vraagt hierover wetenschappelijk-technisch advies van het FAGG



# Voorstelling pilootdossier: voorgeschiedenis

- Eerdere klinische ervaring met **Y**: single en multiple (nog bezig) ascending dose studies in gezonde vrijwilligers
- Tijdens SAD studie: melding van mogelijk toxisch effect van **Y** op het gehoor (1 geval)

# Voorstelling pilootdossier: vragen van **X**

1. Mag de voorgestelde klinische studie uitgevoerd worden in mucopatiënten?
2. Mag de klinische studie in patiënten in parallel uitgevoerd worden met de laatste fase van de MAD studie in gezonde vrijwilligers?
3. Is men akkoord met het voorgestelde design van de studie?

# Voorstelling pilootdossier: eerste vergadering



**RaDiOrg**  
Rare Diseases Belgium

**MUCO** Vereniging  Association  
Belgische Vereniging voor Strijd tegen Mucoviscidose vzw Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose asbl

**afmps**   
**fagg**

agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

# Voorstelling pilootdossier: eerste impressies

- Enthousiasme, maar dit mag geen doekje voor het bloeden zijn
- Is het voor patiënten nuttig om al in dit stadium van het proces om een klinische studie op te zetten, input te geven?
- Mucovereniging is relatief grote en goed georganiseerde vereniging, wat met kleine verenigingen zonder medewerkers in dienst?
- Is Elise representatief voor de betrokken patiëntenpopulatie (geen patiënt, PhD)?

# Anonimiseren van het pilootdossier

Het volledige dossier – met naam van sponsor en medicinaal product – kan niet telkens met iedereen gedeeld worden

A PHASE 1B/2A, OPEN LABEL, MULTIPLE DOSE, PROOF-OF-CONCEPT AND DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND PRELIMINARY MEASURES OF EFFICACY OF SUBCUTANEOUSLY ADMINISTERED **X** AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH IVACAFTOR IN INDEPENDENT COHORTS OF SUBJECTS WITH CYSTIC FIBROSIS CAUSED BY NONSENSE MUTATIONS

1. Introduction.....	1
2. Background information.....	2
3. Extracts from the study protocol (anonymized): .....	10
4. Additional information .....	21
5. Questions for the agency and applicant' positions.....	32

## 1. Introduction

The compound name has been replaced by **X**, the company name has been replaced by **Y**. Other sensitive information has been made illisible.

The aim of this follow-up Scientific-Technical Advice (STA) Type II request is to seek the agreement of the Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) to conduct a first-in patients (phase 1b/2a) clinical study with **X** in patients with cystic fibrosis (CF) caused by nonsense mutations (nmCF).

This study is a dose finding trial with a limited number of patients planned to be performed in a single-center. The Ethical Committee responsible for this trial has not yet been identified, as the site has not been selected.

# Anonimiseren van het pilootdossier: reacties Mucovereniging

- Erg arbeidsintensief ( $\pm$  1 dag werk)
- Moeilijk in te schatten wat essentiële info is en wat niet
- Het kan niet de bedoeling zijn dat de patiëntenvereniging telkens instaat voor het anonimiseren van het pilootdossier
- Verwerken DOI extra administratieve last
- Wat met anoniem blijven van de patiënt?



# Anonimiseren van het pilootdossier: reacties patiënten

3 patiënten aangeschreven (allen wetenschappelijke achtergrond), 2 reacties

“”

Ik heb geprobeerd om het document volledig door te nemen en te begrijpen welke input er nu precies van ons verwacht wordt maar het lukt me niet.

Ik ben zeker bereid om met een kritische blik het opzet van een studie te bekijken maar op deze manier kan ik jullie niet helpen. Het artikel, vragen, antwoorden van verschillende partijen, nog meer antwoorden, delen van het protocol in 1 enkel document maakt het geheel voor mij te onduidelijk om te verwerken en op een zinvolle manier ook nog antwoorden te formuleren op twee vragen.

Het zou voor mij beter werken als de vragen in een document staan en de geanonimiseerde informatie die nodig is om de vragen te beantwoorden in een ander document. Het lukte me niet om in deze korte (en voor mij zeer drukke periode) alle info door te nemen en na te denken over extra argumenten voor de twee gestelde vragen.

# Anonimiseren van het pilootdossier: reacties patiënten (2)



- 100% pro het idee van patiëntenparticipatie waar het FAGG dit nu situeert: studie design
- Niet eenvoudig om een dossier dat gedeeltelijk geblindeerd is, te beoordelen. Er ontbreekt wellicht info die de inschatting vlotter zou kunnen doen verlopen
- De vragen zijn voor een gemiddelde (muco)patiënt niet te beantwoorden. Je moet al redelijk goed wetenschappelijk onderlegd zijn om hierop te kunnen antwoorden
- De vragen zijn helemaal opgesteld vanuit farmaperspectief, het is moeilijk om input te geven over zaken die de patiënten aanbelangen

# V1: mag de voorgestelde klinische studie uitgevoerd worden in mucopatiënten?



De farmacokinetiek van **Y** in mucopatiënten verschilt van die in gezonde mensen



## V2: mag de klinische studie met patiënten in parallel uitgevoerd worden met de lopende studie met GV's?



- Deze studie richt zich op een specifieke subgroep van mucopatiënten, rekrutering zal hierdoor relatief lang duren
- Dosering van **Y** in mucopatiënten zal pas starten als die specifieke dosis veilig werd bevonden bij gezonde vrijwilligers en na toestemming van de DSMB



V2: mag de klinische studie met patiënten in parallel uitgevoerd worden met de lopende studie met GV's?

 Association  
MUCO  
Vereniging



safety first

# V3: Is men akkoord met het voorgestelde design van de studie?

Visit Identifier	Screening	Treatment Period													End-of-Study (EOS) Visit
		Day 1	Day 2 <sup>a</sup>	Day 3	Day 4	Day 8	Day 11	Day 15	Day 18	Day 22	Day 25	Day 29	Day 30 <sup>a</sup>	Day 31	
Day in Study	Day -35 to -1				0	1	0	1	0	1	0	1			4
Allowed windows (±days)					0	1	0	1	0	1	0	1			4
Activity															
Informed consent	X														
Demographics	X														
Medical history <sup>1</sup>	X														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Weight, body mass index	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X			X
Height	X														
Vital signs <sup>2</sup>	X	X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>a</sup>	X	X
Physical examination <sup>3</sup>	X	X		X		X		X		X		X		X	X
Blood safety lab tests <sup>4</sup>	X	X	X <sup>a</sup>	X		X		X		X		X	X <sup>a</sup>	X	X
Blood for markers of inflammation <sup>5</sup>		X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>a</sup>	X	X
General urinalysis <sup>6</sup>	X	X	X <sup>a</sup>	X		X		X		X		X	X <sup>a</sup>	X	X
Confirmation of CF nonsense mutation	X														
Mitochondria Mutation	X														
HIV, HBsAg, HCV Ab	X														X
Blood pregnancy (females) <sup>7</sup>	X														
Urine - pregnancy <sup>8</sup>		X				X		X		X		X			X
Urine drugs of abuse	X											X			
Alcohol breath test		X										X			
12-lead ECG <sup>9</sup>	X	X		X		X		X		X		X		X	X
Audiometric testing <sup>10</sup>	X														X

# V3: Is men akkoord met het voorgestelde design van de studie?



- Het voorgestelde studieprotocol is te zwaar voor de patiënten: het omvat **13** bezoeken aan het studiecentrum op 1 maand tijd, voor 2 daarvan moeten de patiënten minstens 12 uur in het ziekenhuis blijven. Ook de andere afspraken duren ruim een uur. Deelname aan deze studie zou niet mogen betekenen dat patiënten moeten vrij nemen van school of werk.
- Specifieke subgroep van kwetsbare patiënten met weinig behandelingsopties



# V3: Is men akkoord met het voorgestelde design van de studie?

## Voorstellen:

- Afspraken zouden 's morgens of 's avonds kunnen ingepland worden, of sommige afspraken zouden kunnen doorgaan bij de patiënt thuis via thuisverpleging.
- Compensatie door garantie open label extension study/compassionate use program
- Duidelijke en patiëntvriendelijke info die uitlegt welke de impact is op het dagelijkse leven van deelname aan de studie
- Levenskwaliteit zou ook een eindpunt moeten zijn: vragenlijst toevoegen aan metingen



# Besluit

Patiënteninput zeker meerwaarde in dit soort dossiers, zelfs in deze vroege fase **MAAR** info moet op een meer verstaanbare en efficiënte manier tot bij de patiënt gebracht worden



# Voorstellen om patiënteninput in dit soort dossiers te vergemakkelijken:

- Vragen aan farmaceutisch bedrijf om zelf een beknopte lekensamenvatting van het dossier te maken
- Werken met een vast panel van patiënten die de procedure kennen + training voorzien – wat met ultrazeldzame ziektes?
- Patiënten uitnodigen voor een intakemeeting bij het FAGG: dossier doornemen en aandachtspunten identificeren – wat met timing advies en extra manuren?

## Voorstellen om patiënteninput in dit soort dossiers te vergemakkelijken (2):

- FAGG stelt een gestandaardiseerde set van vragen op om de patiënten te consulteren, vb. is het protocol niet te belastend, genoeg aandacht voor ‘zachte’ eindpunten?
- Gelijke renumneratie voor patiënten/patiëntenvertegenwoordigers en externe experts
- Feedback geven aan de patiënten over hoe hun opmerkingen werden onthaald door het farmaceutisch bedrijf