

# Participation des patients à l'évaluation des essais cliniques. Conclusions du projet pilote 2



Elise Lammertyn, PhD – Scientific Officer

# Présentation du dossier pilote

La société pharmaceutique **X** souhaite entamer une étude clinique de phase 1b/2a dans notre pays avec le produit **Y** dans un sous-groupe de patients atteints de mucoviscidose et demande l'avis scientifique et technique de l'AFMPS à ce sujet



# Présentation du dossier pilote : historique

- Expérience clinique antérieure avec **Y** : étude à doses uniques et multiples (toujours en cours) croissantes chez des volontaires sains
- Au cours de l'étude SAD : rapport sur l'effet toxique possible de **Y** sur l'ouïe (1 cas)

# Présentation du dossier pilote : questions de **X**

1. L'étude clinique proposée peut-elle être menée auprès de patients fibro-kystiques ?
2. L'étude clinique sur des patients peut-elle être menée en parallèle avec la phase finale de l'étude MAD auprès de volontaires sains ?
3. Est-on d'accord avec la conception proposée de l'étude ?

# Présentation du dossier pilote : première réunion



**RaDiOrg**  
Rare Diseases Belgium

**MUCO**  **Association**  
**Vereniging MUCO**  
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

# Présentation du dossier pilote : premières impressions

- Enthousiasme, mais ce ne doit pas être un emplâtre sur une jambe de bois
- Est-il utile pour les patients de donner leur avis à ce stade du processus de mise en place d'un essai clinique ?
- L'Association Muco est relativement grande et bien organisée, quid des associations plus petites sans personnel salarié ?
- Elise est-elle représentative de la population de patients concernés (aucun patient, doctorat) ?

# Anonymisation du dossier pilote

Le dossier complet - avec le nom du promoteur et du médicament - ne peut pas toujours être partagé avec tout le monde

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.

# Anonymisation du dossier pilote : réactions de l'Association Muco

- Demande beaucoup de travail ( $\pm$  1 journée)
- Difficile d'estimer ce qui est essentiel et ce qui ne l'est pas
- Le but ne peut pas être que l'association de patients soit toujours responsable de l'anonymisation du dossier pilote.
- Traiter les DOI est un surcroît de travail administratif
- Quid de l'anonymat du patient ?



# Anonymisation du dossier pilote : réactions des patients

3 patients contactés (uniquement profils scientifiques), 2 réactions

“ ”

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.

# Anonymisation du dossier pilote : réactions des patients(2)



- À 100% pour l'idée de la participation des patients là où l'AFMPS la situe aujourd'hui : conception de l'étude
- Pas facile d'évaluer un dossier partiellement aveugle. Il se peut qu'il manque des informations qui pourraient faciliter l'évaluation.
- Un patient (fibro-kystique) moyen ne peut pas répondre aux questions. Pour pouvoir y répondre, il faut déjà avoir un niveau de formation scientifique raisonnable.
- Les questions sont entièrement rédigées d'un point de vue pharmaceutique, il est difficile de donner son avis sur les questions qui concernent les patients.

# Q1 : l'étude clinique proposée peut-elle être menée chez des patients fibro-kystiques ?



La pharmacocinétique de **Y** chez les patients fibro-kystiques diffère de celle des personnes en bonne santé.



## Q2 : l'étude clinique sur des patients peut-elle être menée en parallèle avec l'étude en cours avec des VS ?



- Cette étude porte sur un sous-groupe spécifique de patients fibro-kystiques, le recrutement durera donc relativement longtemps.
- La posologie de **Y** chez les patients fibro-kystiques ne commencera pas tant que cette dose spécifique n'aura été jugée sécuritaire chez des volontaires sains et avec l'approbation du DSMB



Q2 : l'étude clinique auprès de patients peut-elle être menée en parallèle avec l'étude en cours avec des VS ?

 Association  
MUco  
Vereniging



safety first

# Q3 : est-on d'accord avec la conception proposée de l'étude ?

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														
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

# Q3 : est-on d'accord avec la conception proposée de l'étude ?



- Le protocole d'étude proposé est trop lourd pour les patients : il prévoit **13** visites au centre d'étude en 1 mois, et pour 2 d'entre elles les patients doivent rester à l'hôpital pendant au moins 12 heures. Les autres rendez-vous durent également plus d'une heure. La participation à cette étude ne devrait pas impliquer que les patients doivent s'absenter de l'école ou du travail.
- Sous-groupe spécifique de patients vulnérables ayant peu d'options de traitement



# Q3 : est-on d'accord avec la conception proposée de l'étude ?

## Propositions :

- Les rendez-vous peuvent être fixés le matin ou le soir, ou certains rendez-vous peuvent être pris au domicile du patient par des soins infirmiers à domicile.
- Compensation par garantie d'une open label extension study/d'un compassionate use program
- Une information claire et conviviale expliquant l'impact de la participation à l'étude sur la vie quotidienne.
- La qualité de vie devrait également être un critère d'évaluation : ajouter un questionnaire aux mesures.



# Conclusion

L'input des patients apporte certainement une valeur ajoutée à ce type de dossiers, même à ce stade précoce, **MAIS** l'information doit être fournie au patient de manière plus compréhensible et efficace.



# Propositions visant à faciliter l'input des patients à ce type de dossiers :

- Demander à une société pharmaceutique de faire son propre résumé succinct du dossier
- Travailler avec un panel fixe de patients qui connaissent la procédure + prévoir une formation - qu'en est-il des maladies ultra-rares ?
- Inviter les patients à une réunion d'accueil à l'AFMPS : examiner le dossier et identifier les points d'attention - qu'en est-il des conseils relatifs au timing et aux heures de travail supplémentaires ?

# Propositions visant à faciliter l'input des patients à ce type de dossiers (2):

- L'AFMPS élabore un ensemble standardisé de questions pour consulter les patients ; par exemple, le protocole n'est-il pas trop contraignant, l'attention accordée aux critères d'évaluation « doux » est-elle suffisante ?
- Rémunération égale des patients/représentants des patients et des experts externes
- Fournir aux patients un feedback sur la façon dont leurs commentaires ont été accueillis par l'entreprise pharmaceutique.