

Informeren van studiedeelnemers na vroegtijdige beëindiging van een trial

Rien Janssens





Inhoud

- Waarom eindigen trials vroegtijdig?
- Uitgangspunten bij informeren van deelnemers
- Niet informeren en het schadebeginsel
- Verantwoordelijkheid METC
- Informeren van andere deelnemers aan andere lopende trials (voorbeelden)
- Conclusie en discussie



Waarom worden trials vroegtijdig stopgezet?

- **Category**

- Negative efficacy
- Positive
- Negative safety
- Possibly negative
- Neutral

- Misuse

Terms (selectie door RJ)

Based on data in this study, Futility, Insufficient efficacy

Success

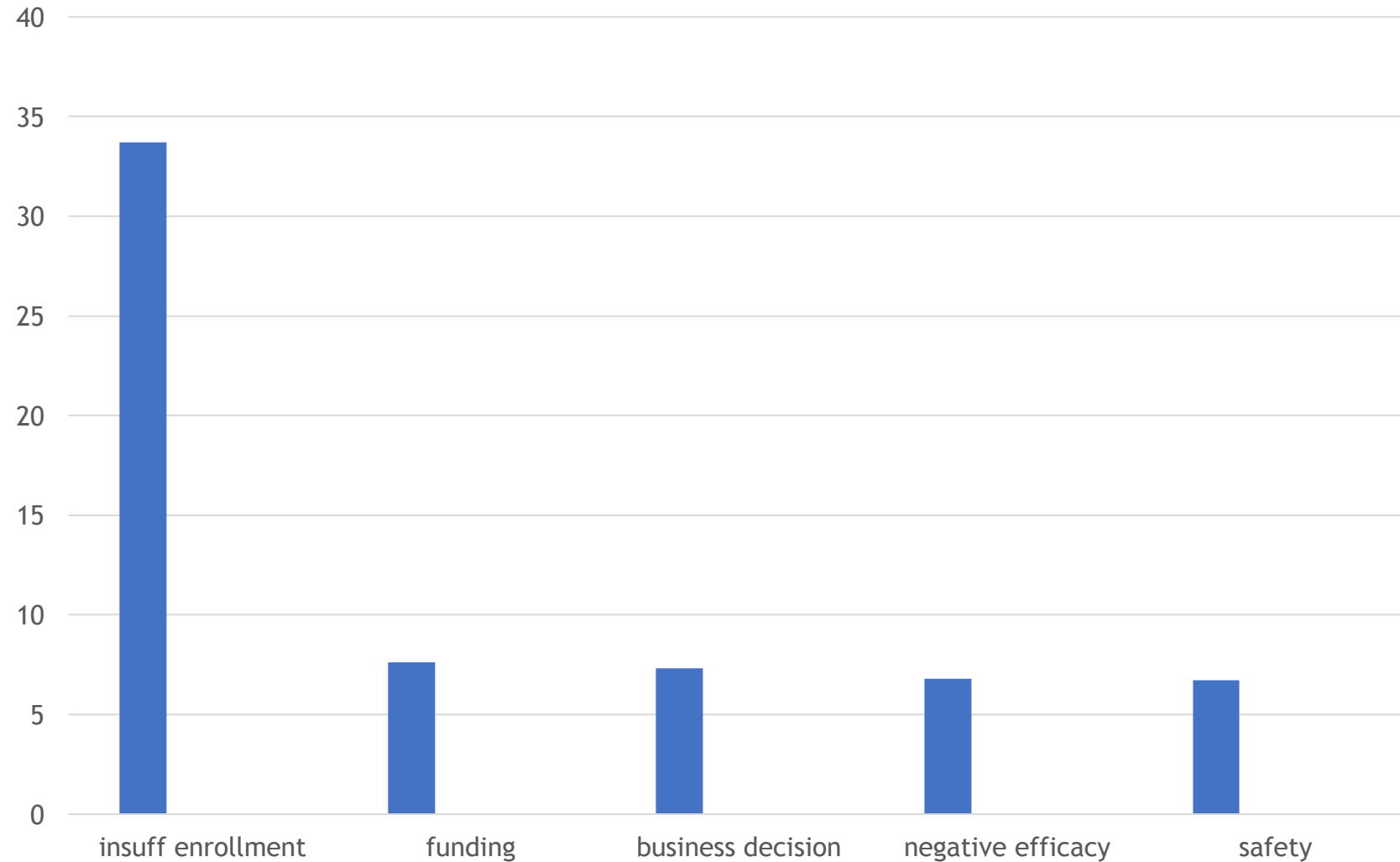
Safety, Side effects

Administrative reasons, Business decision, Change in study design, Inadequate design, Insufficient data, Insufficient enrollment

Enrollment completed, None given, Not a clinical trial, Study completed



Verdeling top 5 redenen





Uitgangspunt CCMO

- Bij opschorting en/of voortijdige beëindiging van een onderzoek dient de METC erop toe te zien dat de proefpersonen op een adequate wijze worden geïnformeerd.
- METC draagt zorg voor tijdige en adequate informatievoorziening, mogelijk gefaseerd.
- Er kunnen ook situaties zijn waarin dit geen doel dient.



ICH/GCP, 4.12.

If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the regulatory authority(ies).



Niet informeren?

- Bij vroegtijdige beëindiging om andere redenen dan veiligheid en effectiviteit?
 - Ook als de informatie geen doel dient kan deze toch worden gewaardeerd
 - Deelnemers stellen er prijs op betrokken te worden bij het onderzoek
 - Informeren is ook passend bij empowerment en patiëntenparticipatie



Niet informeren vanwege het beginsel 'vooraleerst niet schaden'

- Als informatie
 - geen doel dient, én
 - belastend is, nodeloos ongerust maakt of zelfs schade berokkent.
 - Nabestaanden
 - Deelnemer is kwetsbaar/korte prognose
 - Deelnemer geeft zelf aan/waiver



Verantwoordelijkheid METC

- Moet geïnformeerd worden over vroegtijdige beëindiging
- Toetst inhoudelijk of vroegtijdige beëindiging risico's met zich meebrengt
- Oordeelt over de informatieplicht en als die er is of de informatie tijdig en adequaat is
- Toetst de brieven aan de deelnemers



Informeren van andere deelnemers aan lopend onderzoek

- Vroegtijdige beëindiging van een trial kan relevant zijn voor deelnemers aan andere trials met vergelijkbare middelen
 - Voorbeeld 1: TGN 1412 en TAB 08
 - Voorbeeld 2: Lopende trials met BACE inhibitors



Voorbeeld 1 informeren: TGN 1412 en TAB08

- Antilichaam dat het immuunsysteem in evenwicht brengt
- In vitro-onderzoek
- Onderzoek met muizen
- Onderzoek met apen:
 - Verdroegen doses van 50mg/kg goed, geen neveneffecten maar wel T-celactivering
 - Nu 0,1 mg/kg in gezonde vrijwilligers
 - Volgens het protocol is de cel waar TGN 1412 aan bindt bij apen exact hetzelfde als bij mensen





The return of the prodigal son (Kenter en Cohen, Br J Clin Pharmacology 2015)

- TGN 1412 wordt TAB08 (2006)
- In vitro laboratorium onderzoek met T-cellen
- Verschillen tussen mens en aap worden duidelijk (menselijke CD4+ cellen behouden CD 28 receptoren)
- Nieuwe startdoserings: 0,0002% van de hoogste dosering bij de apen (= 0,1 % van de dosering in de Londen studie).



Informeren nieuwe gezonde vrijwilligers

- Return of the prodigal son
 - Nieuw onderzoek bij gezonde vrijwilligers (geen ernstige neveneffecten)
 - Lopende trial onder RA patiënten.
- Informeren TAB08 deelnemers over TGN 1412



Voorbeeld 2: ‘Another BACE inhibitor fails in phase III trials’

“On June 12, AstraZeneca and Eli Lilly terminated their two Phase III clinical trials of oral amyloid targeting β -secretase (BACE) inhibitor lanabecestat in [Alzheimer’s disease](#) (AD). The partners made the decision to terminate AMARANTH (NCT02245737) and the DAYBREAK-ALZ (NCT02783573) trials after an independent data monitoring committee concluded they were unlikely to meet primary endpoints based on interim analysis...



BACE inhibitors ctd.

Other BACE inhibitors in development have recently been terminated as well. In February 2015, Boehringer Ingelheim and Vitae Pharmaceuticals placed the development of BI-1181181 on hold in order to investigate side effects. Its development was later discontinued. Earlier this year, J&J terminated its atabecestat (JNJ-54861911) program, after observing serious elevation of liver enzymes in treated patients...

At the same time, there are still other BACE inhibitors in development. Eisai and Biogen are co-developing E2609, now in Phase III trials.”



Vragen:

- Moeten deelnemers aan lopende trials met soortgelijke geneesmiddelen geïnformeerd worden over vroegtijdige beëindiging vanwege gebrek aan effectiviteit?
- Vanwege bijwerkingen?
- Waargenomen bijwerkingen in beëindigde trials kunnen gevolgen hebben voor lopend onderzoek



Conclusie

- Uitgangspunt is dat de deelnemer geïnformeerd moet worden
- Ter discussie:
 - Wanneer kan hiervan worden afgezien? Enkel bij schade?
 - Wat is de rol van de METC?
 - Bepaalt de METC of er een informatieplicht is?
 - Moet hij alles toetsen wat naar de deelnemer gaat?

