

Erasmus MC

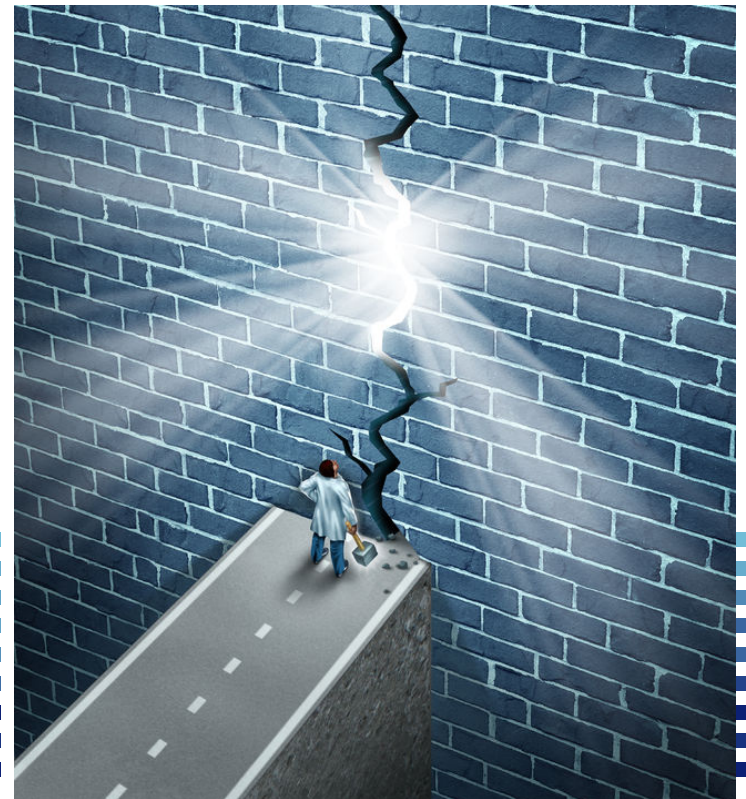
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Selectie van patiënten voor “breakthrough therapies”

Marleen Bakker

06-11-2019





Disclaimer

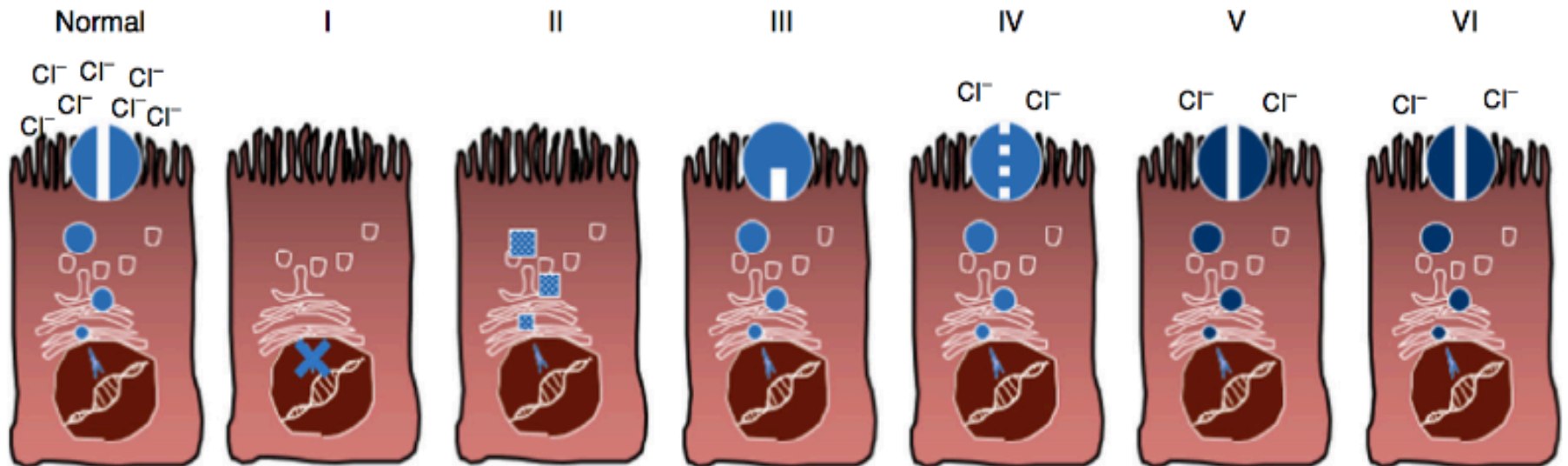
Geen conflicterende belangen

PI Vertex studies CF Erasmus MC

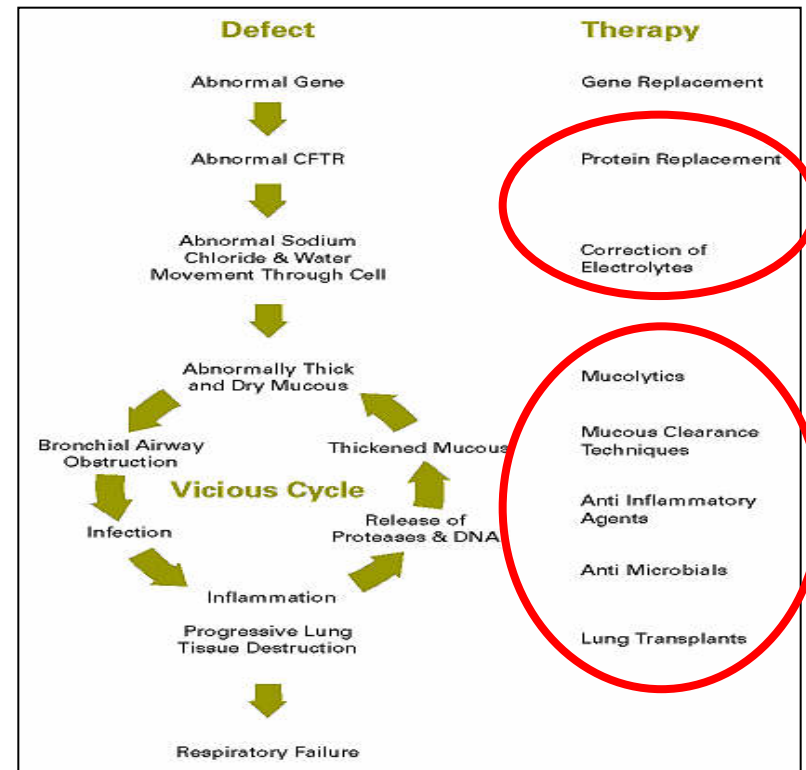
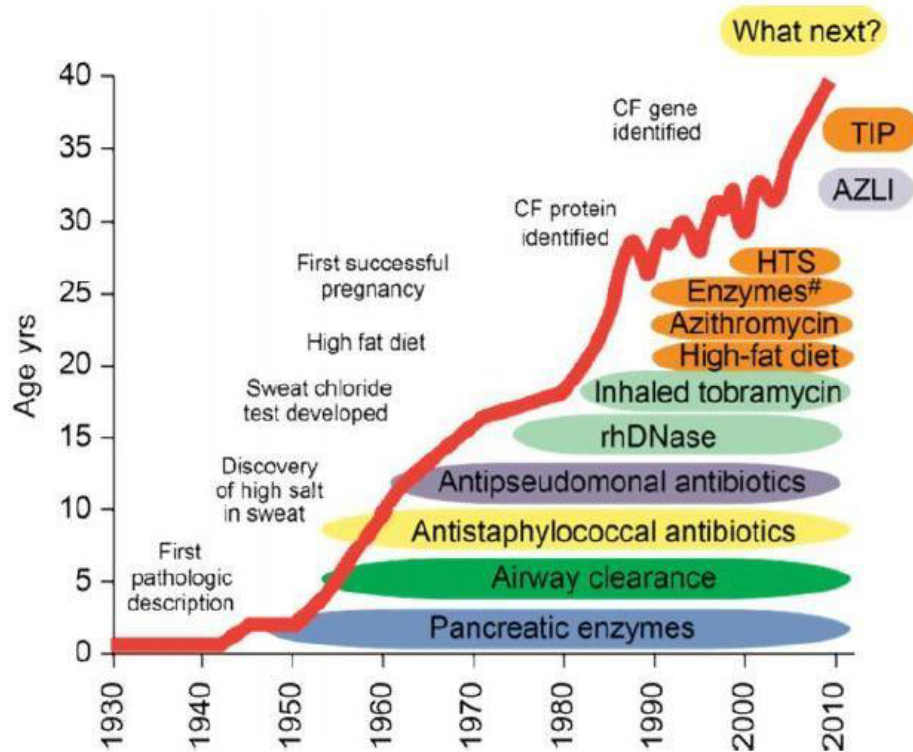


- Wat is “breakthrough therapy”
- Triple therapy Vertex + andere breakthrough therapy
- Patiëntenselectie voor breakthrough therapy
- Research en clinical ethics
- Selectie
- En ook nog.....

Class of mutation



Molecular defect	No synthesis	Block in processing	Block in regulation	Reduced conductance	Reduced synthesis	Reduced half-life
Functional abnormality	Protein is not synthesized	Folding defect	Channel opening defect	Ion transport defect	Decreased protein synthesis	Decreased half-life of the protein
Main mutations	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA



Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



FDA NEWS RELEASE

FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis

Treatment approved for approximately 90% of patients with cystic fibrosis, many of whom had no approved therapeutic options

[f Share](#)

[t Tweet](#)

[in LinkedIn](#)

For Immediate Release: October 21, 2019

FDA

**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**



Breakthrough therapy?

A breakthrough therapy is a drug:

- intended to treat a serious or life threatening disease or condition and
- preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement over existing therapies on one or more clinically significant endpoints, such as substantial treatment effects observed early in clinical development

Breakthrough therapy?

Defining a drug a breakthrough therapy allows the FDA to grant priority review to drug candidates if preliminary clinical trials indicate that the therapy may offer substantial treatment advantages over existing options for patients with serious or life-threatening diseases.





Breakthrough therapies

Immunotherapie bij recidief acute lymphoblastaire leukemie

Behandeling voor ebolavirus (Zmapp)

Imatinib (Gleevec) voor chronische myeloïde leukemie

Azidothymidine bij HIV/AIDS

Research

Equipoise



Breakthrough therapy

Geen equipoise



Meer therapie dan research



De patiëntenorganisatie voor mensen met taaislijmziekte is door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd gewaarschuwd voor het maken van reclame. De vereniging heeft hierop diverse webpagina's offline gehaald om te voorkomen dat zij bestraft wordt. Het komt niet vaak voor dat de inspectie bij patiëntenorganisaties ingrijpt.

Gisteren kreeg ik een vraag van een wanhopige moeder over haar 22 jarige zoon met CF. Begin van t jaar heeft hij gedurende 1 maand meegedaan met deze trial:

http://www.pmlive.com/pharma_news/vertex_makes_choice_for_all-important_cf_triple_therapy_1289543?SQ_DESIGN_NAME=2&

Onder deze medicatie zou hij enorm opgeknapt zijn.

Nu gaat t weer veel minder goed met hem.

Zijn moeder vraagt of ik een weg weet hoe haar zoon deze trial medicatie zou kunnen krijgen (buiten trial verband om).

Lijkt mij een kansloze missie, maar ik zou jou willen vragen of jij dat weet.



Belangrijk voor nu:

- Er zijn twee comparator groups (IVA en TEZ/IVA)
- Er zijn in totaal 3 slots: 2 voor de TEZ/IVA group, 1 voor de IVA group
 - o Mocht je voor deze slots een andere verdeling willen kan je dit aanvragen bij
- Bij screening failure mag slot niet meer gebruikt worden voor andere patiënt

Hoe ga je die slots eerlijk verdelen?





Loten in de groep die voldoet aan inclusiecriteria



Selectie

Loten in de groep die voldoet aan inclusiecriteria, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen



Loten in de groep die voldoet aan inclusiecriteria, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen

Mee laten doen als eerdere fase zelfde middel



Loten in de groep die voldoet aan inclusiecriteria, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen

Mee laten doen als eerdere fase zelfde middel

Niet mee laten doen als eerdere fase III Vertex studie

Selectie + discussiepunten

Loten, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen

Mee laten doen als eerdere fase zelfde middel

Niet mee laten doen als eerdere fase III Vertex studie

Niet mee laten doen als al geregistreerde medicatie (A455E)?

Mee laten doen als heel erg nodig?





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf

Journal of **Cystic
Fibrosis**

Letter to the Editor

Who and why; sharing our experiences of developing a standard operating procedure (SOP) to allocate screening slots for highly competitive cystic fibrosis trials



Rebecca Dobra

*National Heart Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom
Department of Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, United Kingdom
Department of Paediatrics, Royal Brompton Hospital, United Kingdom*
Corresponding author at: National Heart Lung Institute, Emanuel Kaye Building, 1b Manresa Road, SW3 6LR
E-mail address: r.dobra@rbht.nhs.uk

Sandra Scott

*National Heart Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom
Department of Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, United Kingdom*

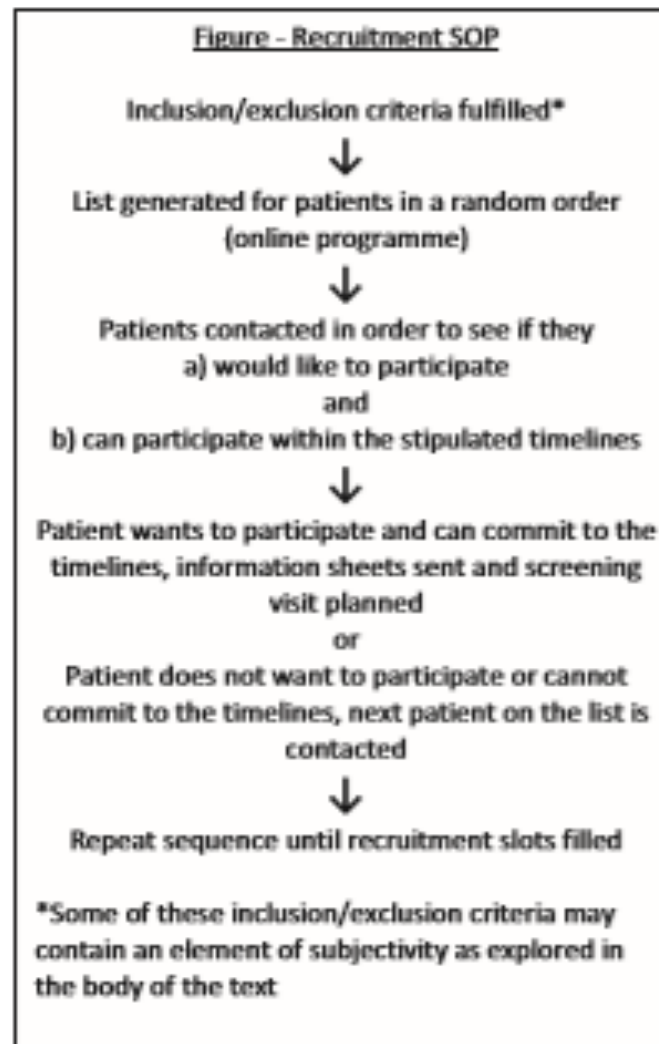
Jane C. Davies

*National Heart Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom
Department of Paediatrics, Royal Brompton Hospital, United Kingdom*

Nicholas J. Simmonds

*National Heart Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom
Department of Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, United Kingdom*

Figure - Recruitment SOP





Onderbouwing?



WE SPELEN HET SPEL VOLGENS DE REGELS





Autonomy

Consent; respect voor autonomie

Beneficence

Goed doen: afweging risks/benefit

Non maleficence

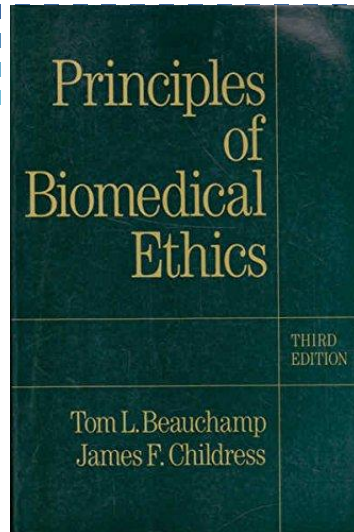
Geen kwaad doen

Justice

Gelijke toegang tot behandeling

Doel zorg: leveren optimale zorg individuele patiënt

Beauchamp & Childress (1977)





Autonomy	Informed consent
Beneficence	Afweging risico's/baat
Justice	Protective justice, geen exploitatie, gelijke toegang

Doel research: verbeteren diagnostiek/behandeling patiëntengroep

Belmont Report 1979

The Belmont Report (1979)

- ❖ 1972: the public became aware of the Tuskegee study
- ❖ 1974: the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research was established.
- ❖ 1978: the commission submitted its report titled, *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*.

Those principles **respect for persons, beneficence and justice** are accepted as the 3 fundamental principles for the ethical conduct of research involving human participants.



Research ethics

- | | | | |
|---|------------------------------|---|--------------------------------|
| 1 | Value | 5 | Independent review |
| 2 | Scientific validity | 6 | Informed consent |
| 3 | Fair subject selection | 7 | Respect subjects |
| 4 | Favorable risk-benefit ratio | | Benefit for those who invested |

What Makes Clinical Research Ethical?

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

David Wendler, PhD

Christine Grady, PhD

WHAT MAKES RESEARCH INVOLVING human subjects ethical? Informed consent is the answer most

US researchers, bioethicists, and institutional review board (IRB) members would probably offer. This response reflects the preponderance of existing

Many believe that informed consent makes clinical research ethical. However, informed consent is neither necessary nor sufficient for ethical clinical research. Drawing on the basic philosophies underlying major codes, declarations, and other documents relevant to research with human subjects, we propose 7 requirements that systematically elucidate a coherent framework for evaluating the ethics of clinical research studies: (1) value—enhancements of health or knowledge must be derived from the research; (2) scientific validity—the research must be methodologically rigorous; (3) fair subject selection—scientific objectives, not vulnerability or privilege, and the potential for and distribution of risks and benefits, should determine communities selected as study sites and the inclusion criteria for individual subjects; (4) favorable risk-benefit ratio—within the context of standard clinical



Breakthrough therapy?

Extended essay

From protection to entitlement: selecting research subjects for early phase clinical trials involving breakthrough therapies

Nancy S Jecker,¹ Aaron G Wightman,² Abby R Rosenberg,³ Douglas S Diekema⁴

J Med Ethics: first published 1

Principles for allocation of scarce medical interventions

Govind Persad, Alan Wertheimer, Ezekiel J Emanuel

Allocation of very scarce medical interventions such as organs and vaccines is a persistent ethical challenge. We evaluate eight simple allocation principles that can be classified into four categories: treating people equally, favouring the worst-off, maximising total benefits, and promoting and rewarding social usefulness. No single principle is sufficient to incorporate all morally relevant considerations and therefore individual principles must be combined into multiprinciple allocation systems. We evaluate three systems: the United Network for Organ Sharing points systems, quality-adjusted life-years, and disability-adjusted life-years. We recommend an alternative system—the complete lives system—which prioritises younger people who have not yet lived a complete life, and also incorporates prognosis, save the most lives, lottery, and instrumental value principles.

In health care, as elsewhere, scarcity is the mother of allocation.¹ Although the extent is debated,^{2,3} the scarcity of many specific interventions—including beds in intensive care units,⁴ organs, and vaccines during

flawed. Insufficient principles ignore some morally relevant considerations. Conversely, flawed principles recognise morally irrelevant considerations: inherently flawed principles necessarily recognise irrelevant

Lancet 2009; 373: 473–31

Department of Bioethics,
The Clinical Center, National
Institutes of Health, Bethesda,
Maryland, USA (G Persad BS,
A Wertheimer PhD,
E J Emanuel MD)

Correspondence to:
Ezekiel J Emanuel,
Department of Bioethics,
The Clinical Center, National
Institutes of Health, Bethesda,
MD 20892-1156, USA
eemanuel@nih.gov



Nancy Jecker: Selectie bij “breakthrough therapy”

Table 1 Justice in standard research, breakthrough therapy and healthcare

	Benefits	Primary beneficiaries	Justice claims
Standard research	Uncertain	Future patients	Protection
Breakthrough therapy	Promising	Current study participants and future patients	Entitlement and protection
Healthcare	Established	Current patients	Entitlement



Nancy Jecker: Selectie bij “breakthrough therapy”

Table 2 Selection criteria for research with breakthrough therapies

Stages	Criteria	Justification
Stage 1: exclusion	Likelihood of benefit Magnitude of benefit	<i>Utilitarian</i> : offset increased risk with increased likelihood or magnitude of benefit
Stage 2: priority	Sickest first	<i>Utilitarian</i> : advance knowledge and save more lives <i>Duties to the least well off</i> : meet responsibilities to the worst off <i>Fairness</i> : be fair to those expected to do poorly who in fact do well
Stage 3: final pass	Lottery	<i>Egalitarian</i> : treat people equally

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Onderbouwing...



WE SPELEN HET SPEL VOLGENS DE REGELS





Loten, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen

Equal access

Geen bias

Te verdedigen dat slots beschermd worden

Uitlegbaar



Mee laten doen als eerdere fase zelfde middel

“Fair subject selection requires that individuals who bear the risks and burdens of research should be in a position to enjoy its benefits” (Emanuel, 2000)

Uitlegbaar



Niet mee laten doen als eerdere fase III Vertex studie

Justice – gelijke kansen voor iedereen

Uitlegbaar



Niet mee laten doen als al geregistreerde medicatie (A455E)?

Geeft selectie als 1 mutatie selectief niet mee zou mogen loten

Geen recht aan fair access

Niet uitlegbaar



Mee laten doen als heel erg nodig?

Geeft bias

Verdedigbaar als voldaan is aan eisen research om met data de wetenschappelijke vraag te beantwoorden

Subjectief, niet transparant. Uitlegbaar als principe



Loten, daarna selectie om screeningsfailure te voorkomen

Mee laten doen als eerdere fase zelfde middel

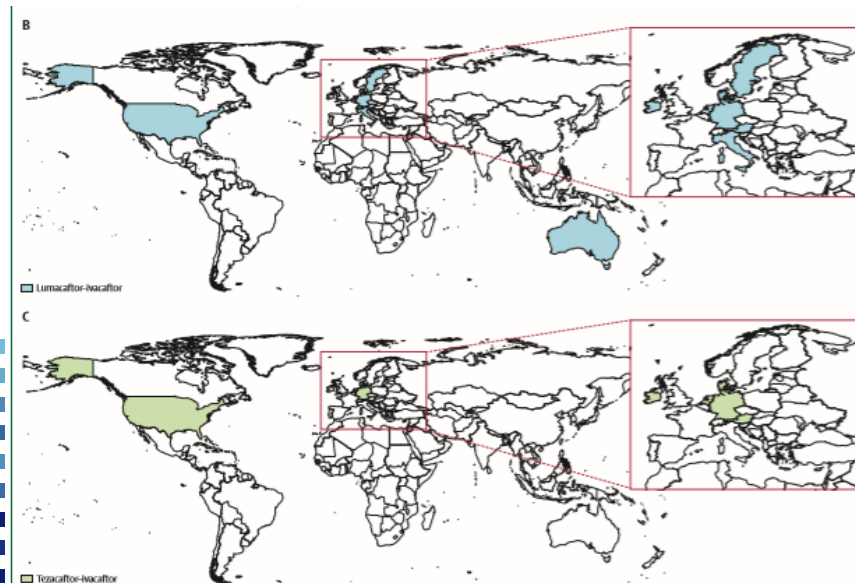
Niet mee laten doen als eerdere fase III Vertex studie

Niet mee laten doen als al geregistreerde medicatie (A455E)?

Mee laten doen als heel erg nodig?

Competing clinical studies

Hele dure medicijnen; in Europa nog maar beperkt access tot geregistreerde Vertex medicatie





Conclusie

Fantastische nieuwe therapeutische opties voor CF-ers

Deel patiënten vergoede middelen

Druk om toegang tot triple therapy, eerst in studieverband

Breakthrough therapy is research, maar lijkt op therapie

Uitdaging om juiste principes te hanteren voor selectie

Research is research! Patiëntoverstijgend belang...

