

Klinische onderzoeken met kleine patiëntenpopulaties

Wanneer klinische onderzoeken worden opgezet voor kleine patiëntenpopulaties moet er een balans worden gevonden tussen wat noodzakelijk is en wat er mogelijk is om onderzoekers te helpen begrijpen wat de effecten van nieuwe geneesmiddelen zijn onder speciale omstandigheden. Het dilemma is voldoende patiënten te rekruteren als het totale aantal patiënten met de ziekte slechts zeer beperkt is. Bij het organiseren van deze studies komen meerdere organisatorische uitdagingen kijken.

Hierbij dient te worden aangemerkt dat er een verschil is tussen kleine en speciale patiëntenpopulaties, maar ze overlappen elkaar wel. Er bestaat geen algemene definitie van kleine populaties.¹ De term kan bijvoorbeeld bevatten:

- Groepen patiënten die een zeldzame ziekte hebben, waaronder ook specifieke subtypen van vaker voorkomende ziekten zoals zeldzame vormen van kanker
- kinderen (pediatrische patiënten)
- ouderen (geriatische patiënten)

Voor sommige groepen in de algemene bevolking zijn misschien speciale onderzoeken nodig. Deze groepen worden gedefinieerd als speciale populaties, en omvatten patiënten met verstoorde uitscheiding, ouderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en etnische subgroepen. Dit kan zijn omdat:

- er bijzondere risico's of voordelen zijn voor bepaalde populaties waar speciale aandacht aan moet worden besteed;
- er misschien een ander doserings- of behandelingschema nodig is.

Als er nog geen erkende referentietherapie (de

standaardbehandeling) beschikbaar is, wordt een placebo gebruikt als vergelijkingsmiddel; maar er zijn ethische overwegingen met betrekking tot de aanvaardbaarheid daarvan voor de patiënt. Als het ethisch niet aanvaardbaar is, moet een zuiver observationeel onderzoek of een niet-gecontroleerd onderzoek zonder vergelijkingsgroep worden uitgevoerd, om het effect van de nieuwe behandeling in de patiëntenpopulatie (niet standaard) te begrijpen.

Als er weinig patiëntengegevens beschikbaar zijn, is het belangrijk om zorgvuldig te overwegen of er informatie kan worden gegenereerd in diermodellen van de ziekte. En wat de voorspellende waarde daarvan is voor de werkzaamheid en veiligheid bij mensen.

Bij het verzamelen van gegevens moeten de volgende factoren in aanmerking worden genomen:

- Verzamel zo veel mogelijk belangrijke informatie
- Belast de onderzoeksdeelnemers zo min mogelijk
- Voorkom verlies voor follow-up

De ontwikkelingsstrategie voor behandeling in/van? kleine populaties dient vooraf met toezichthoudende instanties te worden besproken in de vorm van wetenschappelijk advies/protocolassistentie.

Werkzaamheid wordt meestal gemeten in termen van:

- Genezing
- Overleving
- Tijd tot ziekteprogressie
- Progressievrije overleving
- Stoppen van verstoorde orgaanfunctie
- Stabilisatie van de ziekte

In kleine patiëntenpopulaties zouden deze klassieke uitkomstmaten misschien niet geschikt zijn, omdat het soms onmogelijk is om genoeg informatie of gegevens te verzamelen

voor het behalen van het benodigde betrouwbaarheidsgehalte. Er moet worden gekozen voor de meest geschikte methodologie (eindpunt) waarmee het effect kan worden gemeten. In sommige gevallen is het misschien alleen mogelijk om verlichting van de symptomen, kwaliteit van leven, of biomarkers te meten; er moet dan rekening worden gehouden met een combinatie van maten die allemaal in dezelfde richting wijzen en 'logisch zijn'.

Gebruik van een adaptieve opzet in onderzoek is vooral relevant voor kleine populaties. Dit stelt onderzoekers bijvoorbeeld in staat om in de loop van het onderzoek naar de resultaten te kijken en een van de behandelarmen te verwijderen als daar geen enkel effect is te zien. Een andere optie die de methodologie van de adaptieve opzet biedt, is het combineren van fase II en III van het klinische onderzoek, zodat er in totaal minder patiënten nodig zijn voor de ontwikkeling van de nieuwe behandeling.

Overige informatiebronnen

- European Medicines Agency (2001). *Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population*. London: European Medicines Agency. Geraadpleegd op 24 juni 2015 op http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Referenties

1. European Medicines Agency (2006). *Guideline on clinical trials in small populations*. London: European Medicines Agency. Geraadpleegd op 24 juni 2015 op http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf

Bijlagen

- Presentatie: Ethische en praktische uitdagingen bij het organiseren van klinische onderzoeken met kleine populaties.

Size: 533,807 bytes, Format: .pptx

Een presentatie over de ethische en praktische uitdagingen bij het organiseren van klinische onderzoeken met kleine populaties.

A2 4.18 V1.2