

NVFG Voorjaarscongres

"Geneesmiddelenontwikkeling: stoot je geen tweemaal aan dezelfde steen"

Dit jaar vond het voorjaarscongres getiteld: **"Geneesmiddelenontwikkeling: stoot je geen tweemaal aan dezelfde steen"** plaats op Valentijnsdag (14 februari 2023) in het Rijksmuseum Boerhaave in Leiden.



De opening vond plaats door **Henk Jan Out**, die ook zelf de inleidende spreker van de middag was. Hij stond stil bij het feit dat de kans op succes om in de volgende fase van klinisch onderzoek terecht te komen uiteindelijk nog altijd zeer teleurstellend is. Zo'n 40% van de fase 3 studies mislukken, ondanks alle voorafgaande zorgvuldigheid en professionaliteit. En 9 van de 10 compounds vallen ergens gedurende het onderzoekstraject af. Dit resulteert in een groot verlies aan geld. Ieder jaar weer worden er miljarden in klinische ontwikkeling gestoken waarvan een substantieel deel verloren gaat.



Prof. dr. Adam Cohen, emeritus-hoogleraar en voormalig directeur van het CHDR en tevens ambassadeur van het Boerhaave museum, was de tweede spreker. In zijn werkzame verleden bij het CHDR kwam er een kleine farmaceut (TeGenero) met een verzoek tot het uitvoeren van een fase 1 onderzoek. Omdat ze er qua prijs niet uitkwamen heeft de farmaceut het onderzoek uitgevoerd bij een andere research organisatie (Parexel in Engeland). Dit ging uiteindelijk catastrofaal mis doordat het een cytokinestorm bij de gezonde proefpersonen veroorzaakte. De vrijwilligers die dit onderzoek ondergingen, hebben het overleefd, maar kwamen er niet zonder kleerscheuren vanaf. Dat dit project werd afgeslagen was dus een geluk bij een ongeluk, want ook het CHDR had dit niet expliciet voorzien. Ze hebben dit als een leermoment beschouwd, en zijn terug gaan kijken hoe dit in de toekomst voorkomen zou kunnen worden.

Hier is een gestructureerde risicoanalyse uit voortgekomen, maar in de praktijk is gebleken dat deze niet eenvoudig toepasbaar is. Leerpunten die uit dit ongeluk naar voren zijn gekomen zijn a) sequentieel doseren bij een first in human dose studie (niet allemaal tegelijk), en b) meer nauwkeurig kijken naar de juiste dosering. Er bleek een substantiële overdosering te hebben plaatsgevonden (zelfs vele malen meer dan noodzakelijk was voor volledige receptorbezetting).

NVFG Voorjaarscongres

"Geneesmiddelenontwikkeling: stoot je geen tweemaal aan dezelfde steen"

In 2016 ging het opnieuw mis in een Franse fase 1 trial, genaamd de BIAL-studie, met enkele dode proefpersonen tot gevolg. Ook hier bleek er sprake van substantiële overdosering. Openbaarheid van gegevens is cruciaal om hier als samenleving iets van de leren. Dit bleek echter een moeizaam proces. De verantwoordelijke farmaceut wilde deze gegevens niet delen, bang om competitieve data vrij te geven. Als leerpunt is hier de 'derisk analyzer' uit voortgekomen. Deze helpt om uit een brei aan farmacologische informatie een veilige startdosering te kiezen (WWW.IB-DERISK.ORG). De adaptatie van dit systeem is buiten de eigen CRO echter beperkt.

Kijkend naar de toekomst is scholing voor onderzoekers cruciaal. En we moeten 'voordenken' in plaats van 'nadenken'. Risico's voor zijn, in plaats van afvragen wat er nu misging.

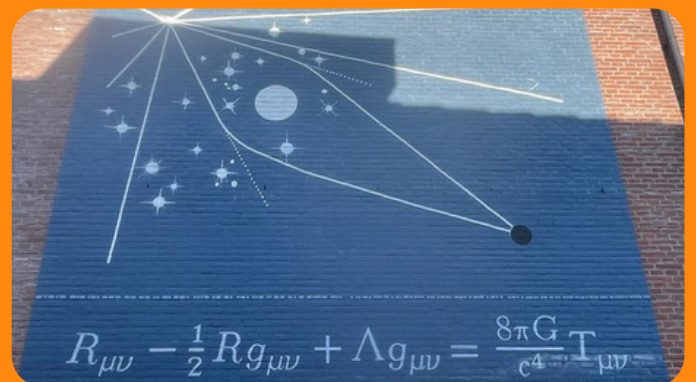


De derde spreker was **Ton de Boer**, tevens emeritus-hoogleraar en voorzitter van het CBG en voormalig CCMO-lid. De titel van zijn verhaal was 'Pivotal single arm trials for registration of anticancer medicinal products'. De laatste jaren zijn er vooral nieuwe geneesmiddelen op het gebied van oncologie bij gekomen. Snellere en efficiëntere toelating is hierbij cruciaal. Het CBG maakt onderdeel uit van het CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Deze gaat over de Europese goedkeuring van nieuwe geneesmiddelen.

Naast goedkeuring is het ook mogelijk om wetenschappelijk advies aan te vragen. De gehele goedkeuringsprocedure neemt ongeveer 1 jaar in beslag. Ook post-autorisatie kunnen er nog variaties en extensies plaatsvinden. Daarnaast kunnen er aanvullende farmacovigilantie eisen gesteld worden.

Markt autorisatie kan ook conditioneel plaatsvinden (aan voorwaarden gebonden). Bijvoorbeeld bij een grote 'unmet medical need' maar bij momenteel nog incomplete data die naar verwachting nog wel volledig kunnen worden. Een voorbeeld hiervan waren de corona vaccins.

Een opkomende trend in de oncologie zijn single arm trials. De voorkeur gaat nog altijd uit naar dubbel blinde parallelle trials, maar soms zijn dit type studies simpelweg niet mogelijk of ongewenst (bv als reeds bewezen is of er sterke aanwijzingen zijn dat het middel werkt en het beloop anders zeer slecht is). Een artikel 'under review' van een AIO (Joran Mulder) die door Ton de Boer wordt begeleid, toont aan dat ook dit soort studies tot voorwaardelijk of onvoorwaardelijke toelating kunnen leiden. Surrogaat eindpunten worden dikwijls gebruikt en single arm trials lenen zich hier voor (patiënt is zijn eigen controle). Time-to-event analyses zijn daarentegen moeilijker te interpreteren zonder controlegroep. Maar zelfs zonder controlegroep kan een response of complete remissie nuttige informatie verschaffen, omdat dit normaliter niet te verwachten is bij tumoren of zeldzame stofwisselingsziekten.



NVFG Voorjaarscongres

"Geneesmiddelenontwikkeling: stoot je geen tweemaal aan dezelfde steen"

Wel is het moeilijk(er) om aan te tonen in single arm trials of de patiënt beter en/of langer leeft. Toch is hier wel een mouw aan te passen.

Ook kan de verplichting om alsnog een RCT uit te voeren om de vereiste bewijslast voor meerwaarde te verschaffen, bijvoorbeeld in een latere lijn behandeling het geneesmiddel te onderzoeken.

Toch kan een geneesmiddel ook te snel goedgekeurd worden: atezolizumab (urotheelcarcinoom), olaratumab (weke delen sarcomen) en rucaparib (ovarium carcinoom) zijn voorbeelden waar na (conditionele) markt autorisatie data bekend werd, die nadelig was voor de aanvankelijke risk benefit ratio. Zo bleek bij atezolizumab (een type immuuntherapie, anti-PD-L1 antilichaam) dat de eerder aangetoonde respons slechts voorbehouden was aan een deel van de patiënten, namelijk patiënten waarbij een zeker minimum percentage van de tumorcellen het target eiwit PD-L1 tot expressie bracht). Dit heeft tot een aangepaste indicatie geleid. En bij olaratumab in combinatie met chemotherapie bleek dat in een fase 1/2 studie zowel voordeel werd gezien op progressievrije overleving (PFS) als algehele overleving (OS) terwijl in de fase 3 studie geen overlevingsvoordeel werd aangetoond. De registratie is op basis van deze data teruggetrokken. Mogelijk heeft er bias plaatsgevonden bij de patiënten selectie. Ten slotte rucaparib. Nadat dit middel aanvankelijk een brede voorwaardelijke goedkeuring ontving, bleek bij een vervolgstudie dat dit middel als monotherapie niet effectief was. Deze indicatie is op basis van deze resultaten ook vernauwd.

Toch gaat het gelukkig in de meerderheid van de conditionele goedkeuringen goed, en wordt de voorwaardelijke goedkeuring omgezet in een onvoorwaardelijke goedkeuring.

De laatste spreker was **Cyriel Kortleven**. De titel van zijn verhaal was "De verander mindset; survival voor de professional in verandering". Hij gebruikte de metafoor van de bananenschil. Deze illustreert hoe een organisatie kan doorschieten in risicomanagement. De oplossing wordt groter dan het probleem, en blijft bovendien langer bestaan dan het probleem. Er moet derhalve ruimte overblijven voor een pragmatische aanpak. Een tweede handicap is dat mensen ook de neiging hebben om bij confrontatie met een vraag/probleem, gelijk terug te vallen op oude patronen. Alleen bij krachtige externe factoren (b.v. CORONA) zijn mensen in staat om echt out-of-the-box te denken. Je moet dan wel want de oude oplossingen werken niet meer. Mensen zouden ook in andere omstandigheden meer open moeten staan voor verandering. En geen weerzin opwekken. Mensen hebben de neiging om iets nieuws gelijk af te schieten of zich ertegen te verzetten. "Don't mind the change. Change your mind". Het is zo veel makkelijker om "Ja... Maar.." te zeggen dan "Ja! En...". Het is goed om hier je bewust van te zijn. In nieuwe ideeën kunnen nuttige elementen zitten, die gebruikt kunnen worden. Bijvoorbeeld door eens ergens iets anders naar te kijken.





NVFG Voorjaarscongres

"Geneesmiddelenontwikkeling: stoot je geen tweemaal aan dezelfde steen"

De dag werd afgesloten met een borrel en een hapje en was een uitstekende gelegenheid om van gedachten te wisselen met collega's. Ook kreeg iedere deelnemer een roos mee, om het thuis goed te maken. Het was weer een enerverende en leerzame middag.

Namens de evenementencommissie,

Maartje Geraedts

Sander Veltkamp

Maarten Boomsma (auteur)

Ciska van Doesum

Marie Jose Donath

