

Wetenschappelijk/Medisch onderwerp:



Geboorte van een nieuwe molecule

Onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen

Omar Pivetta M.D.

“...Het feit dat men zich moet houden aan een strikt kader i.v.m. ethiek en regelgeving is waarschijnlijk de reden dat slechts 1 op 500 nieuw ontwikkelde moleculen effectief de markt bereikt”

De laatste decennia zijn honderden nieuwe moleculen ontwikkeld met therapeutische effecten op verschillende ziekten. Dat gebeurde in een aantal landen en al dit onderzoek heeft iets gemeen: namelijk de strikte monitoring van wetenschappelijke methoden en het naleven van niet minder strikte eisen i.v.m. ethiek en regelgeving. Het feit dat men zich moet houden aan een strikt kader i.v.m. ethiek en regelgeving is waarschijnlijk de reden dat slechts 1 op 500 nieuw ontwikkelde moleculen effectief de markt bereikt. Deze moleculen of nieuwe medicijnen die uiteindelijk op de markt komen, kunnen tot 12 jaar onderzoek achter de rug hebben. Deze lange testperiode is noodzakelijk om de kwaliteit en veiligheid van het eindproduct te garanderen.

Methodologische aspecten:

Onderzoek en ontwikkeling naar nieuwe medicijnen is gebaseerd op de principes van een *preklinische fase* die bestaat uit tests op proefdieren en een *klinische fase of klinische proeven* waarbij het medicijn op mensen wordt uitgetest. De eerste fase of Fase 0 maakt gebruik van experimentele modellen als studieobject, voornamelijk dieren, teneinde voldoende farmacologische¹ en toxicologische² informatie te verzamelen om over te gaan naar de klinische fasen (experimenten bij mensen) met een redelijke en vooraf bepaalde veiligheidsmarge.

Doelen van Fase 0 (preklinisch):

- * Het werkingsprofiel van het medicijn bepalen
- * Het efficiëntieprofiel en de toxiciteit van het medicijn bepalen.
- * Informatie verwerven over de absorptie, distributie, biotransformatie³ en excretie van het medicijn, beter bekend als de *farmaco-dynamiek* of de wetenschap achter de werking van medicijnen.

Een hoofdstuk dat bijzondere aandacht verdient in de pre-klinische fase is de evaluatie van de toxiciteit van de nieuwe molecule (of hoe giftig ze mag zijn). Dit wordt onderzocht door verschillende methoden.

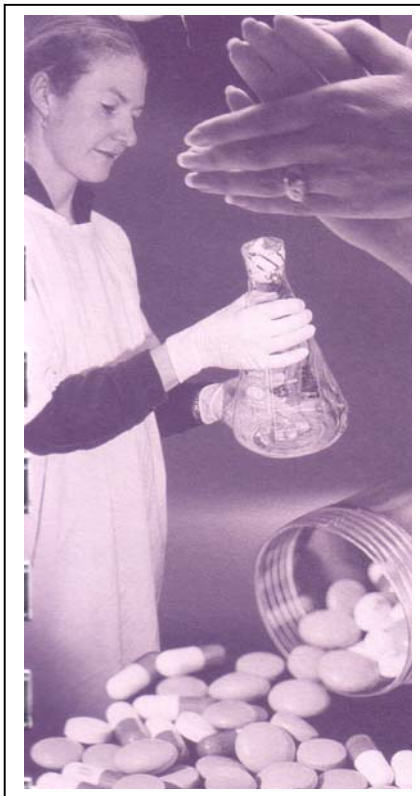
1) **Acute toxiciteit**, of hoeveel van het middel een letale dosis is in een proefdier, wordt getest door verschillende toedieningswegen in drie verschillende soorten proefdieren, waarvan tenminste één geen knaagdier mag zijn, dus geen muis of rat.

2) **Subacute en chronische toxiciteit**: In subacute studies wordt het medicijn gedurende één tot drie maanden toegediend en worden respectievelijk bestudeerd: de minimum toxische dosis, de maximum verdragen dosis en het fenomeen van tolerantie en accumulatie in de weefsels van het dier. Chronische toxiciteitsstudies duren drie tot zes maanden of langer.

3) **Studies over voortplantingsprocessen** van de soort evalueren de potentiële toxiciteit in fertiliteit, zwangerschap en teratogenese (de ontwikkeling van geboorteafwijkingen of mutaties bij kinderen van ouders die een bepaald medicijn nemen, b.v. thalidomide). Teratogeniteit en mutageniteit worden doorgaans geëvalueerd door het medicijn levenslang aan het proefdier toe te dienen.

Klinische fase en doelen:

Het testen van nieuwe medicijnen bij mensen wordt verdeeld in vier fasen waarbij elke fase zijn eigen doelen en methodologie heeft.



Fase I: Dit is de eerste studie die bij mensen wordt uitgevoerd. Over het algemeen met bewuste instemming van de betrokkenen (in alle 4 de fasen), zijnde een groep van 20 tot 50 gezonde vrijwilligers, met als voornaamste doel het evalueren van het dosis-, veiligheids- en tolerantiebereik.

Fase II: Deze wordt uitgevoerd op vrijwilligers die de ziekte hebben waarvoor het medicijn is ontwikkeld. De groep kan variëren van 200 tot 500 vrijwilligers. De doelen van deze fase zijn evaluatie van de gekozen dosis, gedrag van het medicijn bij patiënten en de doeltreffendheid van het medicijn om de ziekte te verlichten of te genezen. Deze fase begint gewoonlijk met internationale studies waar vele centra van over de hele wereld aan deelnemen omdat er nu eenmaal veel patiënten vereist zijn om het medicijn behoorlijk te testen en omdat het medicijn bij verschillende rassen en culturen moet worden getest.

Fase III: Dit is het punt waar onderzoekers de therapeutische efficiëntie en veiligheid van het nieuwe medicijn bepalen vergeleken met de bestaande therapieën voor deze ziekte. Wereldwijd worden er voor fase III tot 10.000 vrijwilligers-patiënten volgens strenge selectiecriteria gerecruteerd. Vaak worden de patiënten willekeurig toegewezen aan 2 of 3 behandelingsgroepen, b.v. een met het nieuwe

medicijn, een met een bestaand medicijn en een met een “nep medicijn” of placebo.

“...een zeer strikte follow-up van de methoden om de studie te implementeren zodat vrijwilligers geen onnodige risico’s lopen”

Fase IV: Deze studies worden uitgevoerd nadat het medicijn is geregistreerd en op de markt is gebracht om zijn veiligheid op lange termijn in grote populaties te evalueren.

Dit hele onderzoeksprogramma van klinische proeven omvat een zeer strikte follow-up van de methoden om de studie te implementeren zodat vrijwilligers geen onnodige risico’s lopen, zij begrijpen dat zij te allen tijde kunnen afhaken en dat hun rechten en privacy beschermd zijn. Bovendien garandeert de zeer nauwkeurige monitoring van de effecten op de patiënten dat alleen betrouwbare resultaten uit de studie worden verkregen.

Aspecten i.v.m. regelgeving:

Aangezien het team bij het ontwikkelen van een nieuwe molecuule als hoofddoel het eindproduct op de markt wil brengen, moet het onderzoeksplan eerst worden voorgelegd aan en goedgekeurd door reguleringsinstanties van de landen waar de studies worden gevoerd. Bij het afsluiten van het project moeten de resultaten worden gevalideerd voor producterkenning en –registratie.

“Naleving van deze norm biedt een openbare garantie dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de vrijwilligers beschermd zijn en dat de gegevens geloofwaardig zijn”.

Zoals hogervermeld worden de studies met grote groepen (Fase II en III) uitgevoerd in verschillende landen waarvan vele landen geen lokale regulering voor deze activiteit hebben. Dat resulteerde in de ontwikkeling en goedkeuring van strikte richtlijnen zodat de implementatienorm voor alle deelnemende landen dezelfde is. Om dit te garanderen belegde een groep deskundigen als vertegenwoordigers van de verschillende reguleringsinstanties in 1996 een vergadering met de farmaceutische onderzoeksbedrijven. Op basis van de principes van Good Clinical Practices (GCP) richtten de deelnemende landen de International Conference of Harmonisation (ICH) op.

“...de verplichte deelname van een Ethische Commissie en het gebruik van Bewuste Instemming”

De landen die deelnamen aan de oorspronkelijke vergadering waren de VS, Japan en vertegenwoordigers van de Europese Unie (EU). Het document dat werd opgesteld dient als leidraad voor het voeren van klinische studies. Het wordt beschouwd als internationale ethische norm met duidelijke richtlijnen voor het opzetten, leiden, uitvoeren en rapporteren van research studies bij mensen. Naleving van deze norm biedt een openbare garantie dat

de rechten, de veiligheid en het welzijn van de onderzochte populatie beschermd zijn en dat de gegevens geloofwaardig zijn.

Deze normen omvatten onder andere de verplichte deelname van een *Ethische Commissie* en het gebruik van *Bewuste Instemming* (een document waarin het individu wordt ingelicht over de kenmerken van de studie, inclusief mogelijke schadelijke effecten zodat zij vrijwillig kunnen kiezen om al dan niet deel te nemen).

Klinische research in Latijns Amerika

Deze regio heeft bijzondere kenmerken die het niveau en de kwaliteit van het klinisch onderzoek de laatste jaren hebben verhoogd. Enkele van die kenmerken zijn:

- grote populaties in slechts enkele steden,
- populatie die voor het eerst behandeld wordt
- goede naleving van de studies,
- lage kosten voor subsidiërende bedrijven.

Sommige landen hebben gepaste regelgeving die overeenkomt met de ICH; dat vergemakkelijkt het opzetten en implementeren van klinische studies. Argentinië, Brazilië, Mexico, Peru, Venezuela, Chili en Costa Rica zijn enkele van de landen die momenteel aan meerdere studies deelnemen.

De meeste studies die in deze regio zijn gevoerd hebben niet als doel de registratie van het product in hun land maar het toevoegen van hun gegevens aan die van Europese en Noord-Amerikaanse centra. Eens het product in deze landen voor verkoop is goedgekeurd kan het in het betrokken land worden geregistreerd en verkocht.

Argentijnse ervaring

In Argentinië is Voorschrift 5330/97 van de Nationale Administratie voor Geneeskunde, Voeding en Medische Technologie (ANMAT, *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) de wetgeving die van toepassing is op klinische onderzoeksmethoden. Zij wordt sinds 1997 toegepast en behandelt de meeste vereisten van de ICH.

“...het is de enige Latijns-Amerikaanse instantie die inspecties in onderzoekscentra uitvoert”

Het feit dat de wetgeving volgens internationale normen verloopt heeft geleid tot een toename van het aantal klinische studies die in het land worden gevoerd. In de loop van 1994 werden 64 studies gevoerd en in 2002 bijna 200. Nagenoeg 95% van de studies waren Fase III klinische proeven en ze werden voornamelijk gesponsord door farmaceutische multinationals.

Een belangrijk kenmerk van ANMAT is dat het de enige Latijns-Amerikaanse instantie is die inspecties uitvoert in onderzoekscentra. Met andere woorden, ze evalueert niet alleen de haalbaarheid van het project maar ook de implementatie. De inspectie begon in 1997 en tot dusver zijn er meer dan 200 uitgevoerd. De resultaten tonen aan dat de kwaliteit van de studies vergelijkbaar is met die van andere landen die de ICH naleven.

*Omar Pivetta M.D.
Instituto De Genetica Medica
Argentina*

Editoriaal commentaar:

Enkele definities

1. **Farmacologie** is de wetenschap die de aard en eigenschappen van medicijnen, in het bijzonder hun werking, onderzoekt.
2. **Toxicologie** is de wetenschap die zich buigt over de aard en het effect van gifstoffen, hun detectie en de behandeling van hun effecten.
3. **Biotransformatie** is de verandering van vorm of structuur van het medicijn nadat de patiënt het heeft ingeslikt.

Dit artikel is van bijzonder belang voor de lezers van de CF World Newsletter omdat het relatief snelle verloop van klinische medicijntests in ontwikkelingslanden ervoor kan zorgen dat nieuwe medicijnen voor behandeling van CF eerder verkrijgbaar worden dan anders mogelijk zou zijn.