

Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor kinderen met kanker



Jutte van der Werff ten Bosch
UZ Brussel



Doel van dit praatje

- Inzicht krijgen in het proces van nieuwe geneesmiddelen
- Speciale problematiek rondom kinderen
- Speciale problematiek rondom kanker



2 titel

19-11-2011

Doel van dit praatje

- Inzicht krijgen in het proces van nieuwe geneesmiddelen
- Speciale problematiek rondom kinderen
- Speciale problematiek rondom kanker



3 titel

19-11-2011

Doel van de firma

Een firma wil niet zozeer een mensenleven redden als wel winstgevend en competitief blijven.

Richten op bepaald aandachtsgebied
(frequente pathologie)

Richten op winstgevend domein



4 titel 19-11-2011

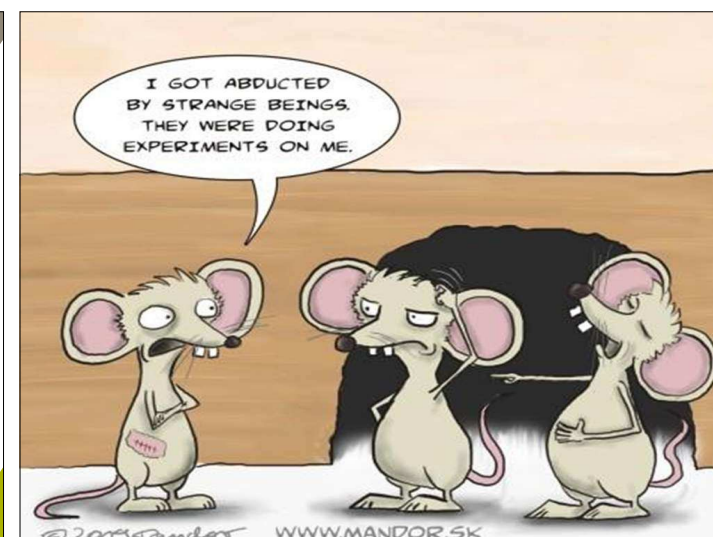
Stap 1

- Onderzoek: identificatie van nieuwe moleculen die misschien werkzaam kunnen zijn bij een bepaalde pathologie
- Uittesten van de werkzaamheid in Vitro (dierstudies etc)



5 titel

19-11-2011



Dierproeven

- Testen effect
- Testen toxiciteit
- Eerste inzicht in
 - Farmakokinetiek
 - Farmakodynamiek

Farmakokinetiek

- **Farmacokinetiek** (vaak afgekort tot PK) is een begrip uit de farmacologie. Het beschrijft de lotgevallen van een stof die aan het lichaam wordt toegediend. In praktijk gaat het hierbij vaak om geneesmiddelen en hun metabolieten. Farmacokinetische processen worden in een aantal gebieden onderverdeeld: absorptie, distributie, metabolisme en excretie

Farmakodynamiek

- De farmacodynamiek beschrijft op welke wijze de effecten van een toegediend geneesmiddel aan het lichaam tot stand komen.
 - Bv ingrijpen op een bepaalde receptor

Deze parameters

- Worden aandachtig bestudeerd voordat een geneesmiddel op de markt kan komen
- Zijn niet hetzelfde bij verschillende personen
- Worden dus bestudeerd op verschillende personen en daarna worden er gemiddeldes etc gemaakt

Stap 2

- Fase I – IV trials
 - Geneesmiddel wordt toegediend aan mensen
- Verschillende stappen

Fase I

- Studie bij gezonde vrijwilligers (ca 20 – 100): farmakokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid
- In-patient setting
- Toedienen van diverse doses van een medicament aan de (gezonde) vrijwilliger
- Soms ook in patienten, bv terminale kanker patienten etc
- Afnemen bloed, urinestalen, bepalen actieve en inactieve metabolieten, halfwaardetijd, excretiemechanisme etc

Fase II

- effect bij patienten (100 – 300 patienten)
 - IIa studie: hoeveel van een medicijn moet er worden gegeven (dosisbepaling)
 - IIb: wat is het effect bij een patient op de ziekte.
- Fase I loopt nog door (farmakodynamiek en kinetiek, toxiciteit studies)

Fase III

- Randomisatie
- Grote groep patienten (300 -3000 of meer, afhankelijk van de pathologie)
- Bedoeld om de werkzaamheid van een medicijn te evalueren in vergelijking met een andere therapie

Fase IV

- Post marketing
- Langdurige follow-up van met name gegevens over veiligheid van een geneesmiddel, niet alleen op korte maar ook op lange termijn.
- Interacties

- Ontwikkelen nieuw geneesmiddel duurt ongeveer 12 jaar van de eerste tot de laatste stap
- Dit proces kost een medische firma ongeveer 1 miljard euro
- Dit geld + de kosten die de firma heeft gestoken in 'gefaalde' geneesmiddelen moet worden opgebracht uit de verkoop van het geneesmiddel

Wetgeving

Om de patient te beschermen
→ Veilige, efficiënte geneesmiddelen

● 1937: USA

- Sulfanylamide werd toegediend opgelost in ethyleenglycol: 107 doden.
- Invoering Federal Food, Drug and Cosmetic Act ingevoerd
- alle nieuwe geneesmiddelen moeten worden goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA), voordat ze op de markt mogen worden gebracht.

Wetgeving

Ontwikkelen van wetgeving rondom het ontwikkelen van geneesmiddelen

Verenigde staten: FDA

Europa: EMA

Elk geneesmiddel dat op de markt komt moet uitgebreid getest worden qua veiligheid en efficiëntie

- Veilig voor een volwassene is niet noodzakelijk veilig voor kinderen



Doel van dit praatje

- Inzicht krijgen in het proces van nieuwe geneesmiddelen
- **Speciale problematiek rondom kinderen**
- **Speciale problematiek rondom kanker**

En een kind.....



Is geen kleine volwassene.....



Daarnaast groeit een kind....



Verschillen

- Opname; andere resorptie thv maag, darmen, rectum
- Effect voeding: bv melkgebruik
- Ander verdelingsvolume
→ Verhouding vet water
- Metabolisatie thv de lever
- Uitscheiding thv nieren

Ten tweede

- De oorzaak van een ziekte (dwz het mechanisme dat de ziekte veroorzaakt) is niet altijd hetzelfde bij volwassenen en kinderen met dezelfde ziekte

daarom

- Een geneesmiddel dat voor volwassenen wordt gebruikt kan niet zomaar aan een kind worden voorgeschreven
- Een geneesmiddel dat aan een kind wordt voorgeschreven, is niet noodzakelijk geschikt voor alle kinderen van elke leeftijd
- Specifieke studies nodig

Dus

- Bestuderen van farmakokinetiek en dynamiek

Voor kinderen

Voor kinderen van bepaalde leeftijdsgroep

Hoe gaat dat?

Kinderen

- Farmacokinetiek en dynamiek per leeftijdsgroep
- Fase II-III trials
- Beperkingen door verschillende factoren
 - Kleine doelgroep
 - economisch niet interessant
 - Moeilijk voldoende patiënten voor de studies te vinden

2006

- Pediatric Regulation No 1901/2006
- uitsluitend een handelsvergunning voor een nieuw geneesmiddel aangevraagd worden als
 - resultaten van onderzoek bij kinderen, conform een eerder ingediend én door de Paediatric Committee goedgekeurd Paediatric Investigational Plan (PIP) bekend zijn
 - Uitstel mogelijk
 - Vrijstelling, als
 - Niet gebruikt voor kinderen (Borstkanker)
 - Het voordelig is voor kinderen als resultaten over gebruik bij volwassenen eerst bekend worden

Dit heeft tot gevolg dat de industrie

- Gedwongen wordt geneesmiddelen voor kinderen te ontwikkelen
- Getest op veiligheid en efficiëntie.
- Beloning

Doel van dit praatje

- Inzicht krijgen in het proces van nieuwe geneesmiddelen
- Speciale problematiek rondom kinderen
- Speciale problematiek rondom kanker

Eerste stap naar Chemotherapie

- 2^e wereldoorlog: introductie mosterdgas
- Eerste stap op weg naar de ontwikkeling van een genezing voor kanker mbv geneesmiddelen.

Kanker bij kinderen

- Is zeldzaam
- Is niet hetzelfde als kanker bij volwassenen
- Is over het algemeen relatief goed te genezen

Sidney Farber

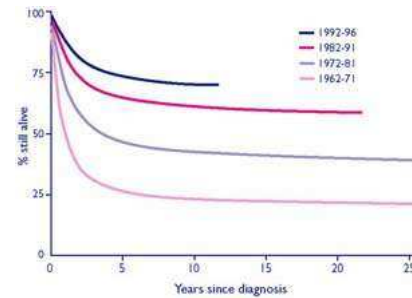
- Introductie folaat antagonist als geneesmiddel in de behandeling van leukemie
- Remissie in een kleine jongen
- Ontwikkelen van methotrexaat, purinithol etc
- Daarna introductie van Vincristine

Vanaf 1965

- Combinatietherapie
 - Combinatie van 6-MP, MTX, Vincristine en prednisone in de behandeling van ALL
 - Met het opkomen van meer geneesmiddelen introductie van verschillende combinatietherapieën en meer en meer genezing van verschillende kankers
 - Ook remissie/genezing van vaste tumoren

Ontwikkeling

- Gebeurde dmv klinische studies
 - Nieuwe geneesmiddelen werden gebruikt in volwassenen en kinderen
 - Invoeren van combinatieschema's
 - Grote trials met gerandomiseerde patienten leidde tot gestage verbetering van de overleving van kinderen met kanker



Om de overleving te verbeteren

- Nood aan betere chemotherapie
- Nood aan betere ondersteunende therapie

Probleem

- Industrie wil geld verdienen
 - Snel door fase II-III (veel proefpersonen)
 - Grote afzetmarkt.
- Kinderen met kanker bv
 - In België wonen 1,2 miljoen mensen met te hoge bloeddruk
 - In België zijn per jaar 70 kinderen met leukemie

Van de 70 kinderen met leukemie

- Geneest 80 -90%
- Per jaar dus ongeveer 10 kinderen die niet te genezen zijn
- Dit is een heterogene groep
 - B vs T cel leukemie
 - Diverse onderliggende genetische afwijkingen
- Dit is de doelgroep voor fase II trials

Industrie ziet 2 groepen

- Kankers die ook bij volwassenen voorkomen
 - Leukemie, sarcoom, Lymfoom
- Specifieke kinderkankers
 - Neuroblastoom, Wilms tumor

Kankers die ook bij volwassenen voorkomen

- Geneesmiddel wordt eerst uitgetest op volwassenen
→ Fase I, II, III trials
- Trials bij kinderen pas nadien als werkzaamheid en veiligheid werd aangetoond
- Probleem is doelgroep: industrie tast soms een beetje in het duister

2^e groep: specifieke kinderkankers

- Bv neuroblastoom
→ Soms ook extrapolatie van geneesmiddelen die voor volwassen tumoren ontwikkeld werden
→ Specifieke targets cfr praatje Prof Laureys.

Volgend probleem

- Vele kandidaten voor 1 bepaalde kanker

Nieuwe geneesmiddelen voor kinderen met Leukemie

- Clofarabine
- Nelarabine
- Bortozomib
- Anti CD22
- mTOR inhibitoren
- Biclonale antilichamen

- En nog veel meer

Gevolg

- Enorme concurrentie voor fase II trials bij een relatief beperkte patientengroep
- Moeilijk om statistisch waardevolle data te krijgen
- Lijdt tot vertraging beschikbaar komen medicatie

Volgend probleem

- In een fase II studie
→ Wordt het geneesmiddel getest op kinderen met refractaire ziekte
→ De slechtste groep
→ In monotherapie

→ Onmogelijk om een duidelijk effect aan te tonen want

- Misschien werkt het medicijn wel in frontline therapie
 - Hoe is de werkzaamheid in combinatie met de reeds beschikbare medicaties
- Opnieuw vele gerandomiseerde klinische trials

Conclusie

- Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is een lang, duur proces waarvoor strenge regels zijn betreffende veiligheid en efficiëntie
- In Europa wordt dit gecoördineerd door EMA

Conclusie

- Kinderen zijn een speciale doelgroep
- Geneesmiddelen hebben andere effecten op kinderen en daarom moeten specifieke studies gedaan worden voor een geneesmiddel wordt geregistreerd en terugbetaald
- Studies en terugbetaling soms voor specifieke leeftijdsgroepen

Conclusie

- Kinderen met kanker zijn zeldzaam
- Geen aantrekkelijke doelgroep voor de industrie
- Weinig patienten, veel kandidaat moleculen: moeilijk om fase II/III trias uit te voeren
- Zelfs als werkzaamheid bewezen op pallatieve patient nog lange weg te gaan.

www.BPCRN.be

- Faciliteren van klinische studies

Belgian pediatric clinical research network