

# De rol van regelgevend toezicht bij het op de markt brengen van behandelingen voor de ziekte van Huntington

Mogelijke medicijnen vanuit het laboratorium in de schappen van de apotheek krijgen, is geen eenvoudige taak. In dit artikel verdiepen we ons in de rol van regelgeving bij klinisch onderzoek en de goedkeuring van geneesmiddelen voor Huntington.

Gabriëlle M. Donné-Op den Kelder

*Op dit moment is er sprake van een spannende tijd in het onderzoek naar de ziekte van Huntington: er zijn talloze bedrijven die werken aan medicijnen voor de ziekte van Huntington, veel bedrijven testen hun middelen in klinische studies, en sommige zijn in het stadium van het aanvragen van goedkeuring door regelgevende instanties. Naarmate meer medicijnen dit stadium bereiken, wordt het steeds belangrijker om te begrijpen wat elke fase en stadium van goedkeuring betekent, en waar we mogelijk tegenslagen en, hopelijk binnenkort, successen kunnen verwachten. Dit artikel zal u helpen de stappen te begrijpen die nodig zijn om medicijnen van de laboratoriumtafel naar de schappen van de apotheek te krijgen.*

## De complexe wereld van medicijnregulatie

Naarmate onderzoeksmiddelen dichterbij een goedkeuringsaanvraag door regelgevers komen, roept dit mogelijke vragen op. Waarom worden sommige klinische studies alleen in bepaalde landen uitgevoerd en niet in andere landen? Wat is het verschil tussen een aanvraag van een bedrijf bij de Europese of bij Amerikaanse regelgevers? Hoe verloopt het proces van het testen van een onderzoeksmiddel in een laboratorium naar goedkeuring door regelgevende instanties en uiteindelijk de verkoop als medicijn in de apotheek? Om antwoord te kunnen geven op al deze belangrijke vragen, duikt dit artikel in de complexe wereld van medicijnregulatie.

## Het op de markt brengen van een medicijn

Na uitgebreid laboratoriumonderzoek en het testen van het onderzoeksmiddel op proefdieren, wordt het middel in een volgende stap bij mensen in zogeheten klinisch onderzoek getest. Dit onderzoek wordt doorgaans opgesplitst in vijf fasen (Figuur 1). Naarmate dit proces vordert, wordt aan steeds meer deelnemers en voor langere tijd, het middel toegediend.



Figuur 1. De vijf fasen van klinisch onderzoek (zie ook ons *Katern* 2024-2 pp. 3-7)

Wanneer een middel succesvol alle fasen van het klinisch proces heeft doorlopen, kan het bedrijf in Fase 4 goedkeuring aanvragen bij regelgevende instanties. Goedkeuring betekent dat het middel op de markt gebracht mag worden. Wat betreft Huntington hopen we dat binnenkort het eerste, door een regelgevende instantie goedgekeurde, ziektemodificerend medicijn het licht ziet!

## Regelgevers: toezichthouders op klinisch onderzoek en goedkeuring van medicijnen

Het testen van een mogelijk geneesmiddel in klinisch onderzoek is een zeer risicovolle onderneming. De middelen moeten veilig en effectief zijn en de symptomen van de ziekte van Huntington kunnen stoppen, vertragen of verlichten. Echter, er bestaat altijd het risico dat wanneer het middel eenmaal aan mensen wordt gegeven, de resultaten toch teleurstellen. Om die reden is het uiterst belangrijk dat er sprake is van toezicht vanaf het allereerste moment dat mensen een middel toegediend krijgen tot de uiteindelijke goedkeuring en het beschikbaar stellen van het middel op de markt. Deze toezichthoudende rol wordt vervuld door regelgevers zoals de EMA in Europa en de FDA in de Verenigde Staten.

### Regelgevers in Europa en de Verenigde Staten

De FDA en EMA zijn twee van de belangrijkste regelgevende instanties ter wereld vanwege hun wereldwijde invloed, wetenschappelijke expertise en hoge normen voor de evaluatie en goedkeuring van geneesmiddelen. Dit maakt hen tot belangrijke spelers bij het waarborgen van de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van geneesmiddelen.

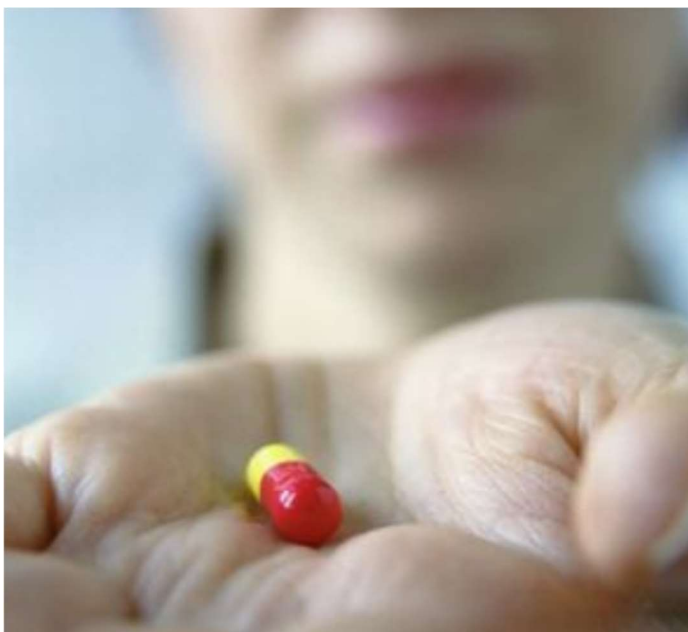
### De FDA is een autoriteit op het gebied van het testen en reguleren van geneesmiddelen in de VS



De FDA heeft volledige controle over de goedkeuring van geneesmiddelen in de Verenigde Staten. Bedrijven, die een medicijn willen ontwikkelen, moeten daartoe eerst een aanvraag (IND) indienen bij de FDA. Aan de hand van een lijvig dossier met daarin details over alle voorafgaande (pre)klinische experimenten in cellen en diermodellen, beoordeelt de FDA de aanvraag. Alleen indien de FDA de aanvraag goedkeurt, kan het bedrijf beginnen met het testen van hun middel bij mensen. Tijdens het doorlopen van de klinische studies is er een continue interactie tussen het bedrijf en de FDA waardoor de regelgever goed op de hoogte is van het volledige achtergrondverhaal van elk onderzoeksmiddel. Na

voltooiing van een Fase 3-studie, informeert de FDA het bedrijf over hun kans op succes wanneer ze een aanvraag tot goedkeuring zouden willen indienen.

### De EMA, het regelgevingssysteem van de EU is bedoeld voor alle lidstaten



Het EU-systeem kent meerdere organisatielagen, een weerspiegeling van het feit dat het 27 verschillende landen vertegenwoordigt. De regelgeving van klinische studies ligt niet bij de EMA maar bij elk van de lidstaten. Dit betekent dat het heel goed mogelijk is dat een farmaceutisch bedrijf in Europa pas met de EMA in contact komt op het moment dat het bedrijf vraagt om goedkeuring voor hun onderzoeksmiddel.

Wel geeft de EMA wetenschappelijk advies aan bedrijven om zo de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te ondersteunen. Een bedrijf kan dit advies gebruiken om met een onafhankelijke instantie te overleggen over bijvoorbeeld de gekozen eindpunten, of over de populatie die ze in de studie willen testen. Het advies van de EMA helpt bedrijven om hun (pre)klinische studies beter te ontwerpen en uit te voeren om zo het risico op mislukking te

verminderen en het ontwikkelingsproces van het middel te stroomlijnen.

Na afronding van de klinische studies stelt het bedrijf een dossier samen over de resultaten van de studies en dient dit in bij de toezichthouders van het land waar de studies zijn uitgevoerd. Het samenstellen van dit dossier kan wel 12 tot 14 maanden duren! Grote farmaceutische bedrijven zoals Pfizer en Novartis beschikken over speciale teams wiens enige taak het is om dit type dossiers samen te stellen. Het indienen van dit dossier is vooral een administratieve mijlpaal in de tijdlijn van goedkeuring van een geneesmiddel.

### Goedkeuring door de EMA wordt bepaald door een commissie van deskundigen

De EMA heeft niet zelf de beslissingsbevoegdheid om een middel goed te keuren. Deze goedkeuring ligt bij de Europese Commissie (EC). De EMA en de EC hebben contact met elkaar via het comité voor geneesmiddelen-gebruik, de CHMP; dit comité bestaat uit vertegenwoordigers van elke lidstaat en uit deskundigen op het wetenschappelijk terrein dat relevant is voor de aanvraag. Het CHMP adviseert de EC over de aanvraag, maar het is de Europese Commissie die uiteindelijk beslist of er al dan niet een vergunning wordt verleend.

Binnen het EU-systeem is er een groot en complex netwerk van mensen, dat ervoor zorgt dat de collectieve belangen van alle EU-burgers in het proces worden meegewogen en vertegenwoordigd; binnen de FDA is er uiteindelijk slechts één partij verantwoordelijk voor goedkeuring. Ondanks deze diversiteit aan perspectieven, streeft de CHMP naar consensus in hun aanbeveling en probeert een verdeelde stemming te voorkomen die de deur zou kunnen openen voor bedrijven die deze situatie zouden kunnen uitbuiten.

### Doorlopen alle geneesmiddelen hetzelfde goedkeuringsproces?

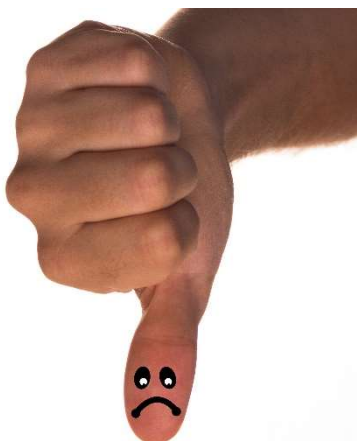
Vaak is er sprake van een Fase 4-studie waarin geneesmiddelen na goedkeuring worden gecontroleerd op hun werking. Deze studie wordt gedaan in veel grotere populaties en gedurende langere perioden, om zo bijwerkingen die tijdens de eerdere klinische studies niet zijn opgemerkt, toch te kunnen identificeren en beoordelen.

Soms, als de behoeften van patiëntengroepen extreem hoog zijn en er nog geen medicijn beschikbaar is, kunnen medicijnen zelfs vóór een Fase 3-studie worden goedgekeurd. Dit was het geval voor *translarna* ontwikkeld door PTC Therapeutics voor Duchenne spierdystrofie; in 2014 werd dit middel voorwaardelijk goedgekeurd door de EU-regelgevers. Hoewel de Fase 2-studie niet voldeed aan het primaire eindpunt, leek er bij het verder analyseren van de gegevens een hoopgevend effect te zijn bij een subgroep van de deelnemers.

Translarna werd goedgekeurd door de EMA op voorwaarde dat aanvullende gegevens van een Fase 3-studie zouden bevestigen dat het medicijn echt werkte in de subgroep die PTC had geïdentificeerd. Helaas bereikte ook deze Fase 3-studie niet het primaire eindpunt. De aanvraag bij de FDA voor goedkeuring werd afgewezen en de EMA adviseerde het medicijn van de markt te halen. De inconsistentie in de resultaten van klinisch onderzoek blijft een uitdaging voor de goedkeuring van *translarna*.

### Waarom kunnen beslissingen van de EMA en de FDA verschillend zijn?

Over het algemeen is de EMA strenger dan de FDA. Er is een groeiende kloof tussen geneesmiddelen die in de VS beschikbaar zijn voor de markt maar niet in de EU. Echter, niet al deze verschillen zijn in het voordeel van mensen in de Verenigde Staten.



Bijvoorbeeld, het medicijn tegen de ziekte van Alzheimer, *aducanumab*, werd in 2021 door de FDA goedgekeurd in het kader van een versneld goedkeuringstraject. Echter, klinisch onderzoek had geen duidelijk bewijs geleverd voor de werkzaamheid ervan. Dit leidde er uiteindelijk toe dat het bedrijf het medicijn in 2022 terugtrok omdat aan het middel een enorm prijskaartje hing en maar door heel weinig artsen werd voorgeschreven. Aducanumab is een opmerkelijk voorbeeld van de complexiteit en uitdagingen die gepaard gaan met de goedkeuring van geneesmiddelen waarvoor behandelingsopties sterk beperkt zijn.

Deze tegenslagen zijn ontzettend teleurstellend voor betrokken patiëntenfamilies. Het leven van degenen die vechten tegen ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Huntington is al zwaar genoeg

zonder het stopzetten van medicijnen die mogelijk het verloop van hun ziekte hadden kunnen veranderen.

### **Waarom worden er in sommige landen wel en in andere landen geen klinische studies uitgevoerd?**

Het besluit waar een bedrijf zijn onderzoek zal gaan uitvoeren, hangt af van de kosten van de klinische studie en de snelheid van goedkeuring door de regelgevende instanties. Bijvoorbeeld, de kosten van de gezondheidszorg in Australië vallen in het niet in vergelijking met die in de VS. Bedrijven die in Australië medicijnen testen, betalen dus minder hoge kosten aan artsen en ziekenhuizen, waardoor de kosten voor klinisch onderzoek drastisch omlaag gaan.

Tussen de landen in Europa kunnen er verschillen zijn in de beoordelingssnelheid van regelgevende aanvragen. Sommige landen, zoals Polen, Duitsland of Hongarije, hebben notoir snelle beoordelingsprocessen. Hierdoor kunnen ze verschillende bedrijven naar hun land lokken voor klinische studies. Echter, landen zoals Frankrijk, kunnen voor bedrijven die in het buitenland gevestigd zijn, een uitdaging vormen om klinische proeven uit te voeren; in Frankrijk worden klinische studies dan ook voornamelijk door Franse bedrijven uitgevoerd.

### **Op weg naar de overwinning!**

Over het algemeen is het proces van het ontwikkelen van medicijnen niet eenvoudig. Het is een riskante onderneming en we willen ervoor zorgen dat medicijnen effectief zijn en doen wat ze moeten doen met weinig tot geen bijwerkingen voordat ze aan patiënten worden aangeboden.

Zoals we in onze introductie al meldden, zijn er talloze bedrijven die werken aan medicijnen voor de ziekte van Huntington. Wij willen ervoor zorgen dat u het proces van het uitvoeren van klinische studies tot het beschikbaar komen in de apotheek goed begrijpt. Maar ook dat we misschien tegenslagen, maar hopelijk ook binnenkort successen kunnen verwachten.