

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.



Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 29 november 2024

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#) Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)
Origineel gepubliceerd op 21 oktober 2024

De Huntingtongemeenschap heeft recent veel updates voorbij zien komen van meerdere bedrijven die mogelijke geneesmiddelen in klinische studies testen. Naarmate deze middelen dichterbij komen bij een goedkeuringsaanvraag door regelgevers, roept dit mogelijk vragen op. Waarom worden sommige klinische studies in bepaalde landen uitgevoerd en niet in andere landen? Wat is het verschil tussen een aanvraag van een bedrijf bij Europese of bij Amerikaanse regelgevers? Hoe verloopt het proces van het testen van een onderzoeksmiddel in een laboratorium naar goedkeuring door regelgevende instanties en verkoop als medicijn in de apotheek? We spraken met dr. Cristina Sampaio, Chief Medical Officer bij de CHDI Foundation en voormalig lid van het CHMP, een commissie die aanvragen voor nieuwe medicijnen beoordeelt bij het Europees Geneesmiddelenagentschap, de EMA. Samen duiken we in de complexe wereld van medicijnregulatie om antwoorden te vinden op deze belangrijke vragen.

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 een Fase 1, 2 en 3 onderzoek. Naarmate dit proces vordert, wordt aan steeds meer deelnemers en voor langere tijd, het middel toegediend.



De FDA is een op zichzelf staande entiteit, met volledige controle over de goedkeuring van geneesmiddelen in de Verenigde Staten in een sterk gestandaardiseerd proces.

Iedere fase zoekt naar het antwoord op verschillende vragen:

Fase 1: Welke dosis is veilig voor mensen? Fase 2: Werkt het middel zoals bedoeld en blijft het veilig? Fase 3: Bevestigt het middel het beoogde effect in een grotere, meer diverse groep mensen, meestal over een langere periode, en zijn er meer mogelijke bijwerkingen?

Wanneer een middel succesvol alle fasen van het klinische proces heeft doorlopen, kan het bedrijf goedkeuring aanvragen bij regelgevende instanties. Goedkeuring betekent dat het middel op de markt gebracht mag worden, een ideale uitkomst waar patiënten, bedrijven en andere belanghebbenden op hopen omdat het betekent dat we over een groter arsenaal aan geneesmiddelen kunnen beschikken om verschillende ziekten en aandoeningen te behandelen. Wat betreft Huntington hopen we binnenkort over het eerste, door een regelgevende instantie goedgekeurde, ziektemodificerend medicijn te kunnen beschikken – een mijlpaal!

Regelgevers: toezichthouders op klinisch onderzoek en goedkeuring van medicijnen

Echter, het testen van nieuwe (potentiële) geneesmiddelen in klinisch onderzoek is een zeer risicovolle onderneming. Wetenschappers doen hun uiterste best om ervoor te zorgen dat de middelen die ze ontwikkelen op basis van experimenten in cel- en diermodellen, veilig en effectief zijn en de symptomen van de ziekte van Huntington bij mensen kunnen stoppen, vertragen of verlichten. Echter, er bestaat altijd het risico dat wanneer het middel aan mensen wordt gegeven, het minder goed gaat dan gehoopt met mogelijk zelfs zeer teleurstellende resultaten, een scenario waar de Huntingtongemeenschap helaas zeer bekend mee is.

In het belang van patiëntengroepen is het belangrijk dat alle aspecten van dit proces zorgvuldig doorgelicht en gecontroleerd worden door een onafhankelijk panel van experts. Dit toezicht dient plaats te vinden vanaf het allereerste moment dat mensen een middel

toegediend krijgen tot de uiteindelijke goedkeuring en het op de markt brengen van het middel. Regelgevers vervullen deze toezichthoudende rol om zo medicijnen vanuit het laboratorium naar de mensen te krijgen die ze het meest nodig hebben, de patiëntengemeenschappen.

De meeste landen hebben regelgevende instanties voor geneesmiddelen, hoewel de reikwijdte, structuur en verantwoordelijkheden van deze instanties sterk kunnen verschillen. Regelgevers zijn verantwoordelijk voor het waarborgen van de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en in sommige gevallen andere gezondheidsgerelateerde producten. Al deze regelgevende instanties bedienen verschillende bevolkingsgroepen met verschillende belangen en behoeften, die actief zijn binnen verschillende gezondheidszorgsystemen.

Regelgevers in Europa en de Verenigde Staten

U bent waarschijnlijk al bekend met een aantal van deze regelgevers – het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) in de EU, het centrale agentschap voor de goedkeuring en monitoring van geneesmiddelen in alle 27 EU-lidstaten; en de Food and Drug Administration (FDA), die verantwoordelijk is voor het reguleren van medicijnen, medische hulpmiddelen en voedselveiligheid in de VS. De FDA is een federaal agentschap dat de burgers van een enkel land vertegenwoordigt, zij het een heel groot land, de VS.

Aangezien de FDA en de EMA momenteel de twee grote spelers zijn in het op de markt brengen van medicijnen voor de ziekte van Huntington, zijn zij de focus van dit artikel. De FDA en EMA zijn ook 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 en medische producten in het wereldwijde landschap van geneesmiddelenontwikkeling.

Het is echter belangrijk om op te merken dat er veel meer regelgevers zijn dan die van de VS en de EU. Dit omvat Health Canada (actief in Canada), de National Medical Products Administration (NMPA) in China, het Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan en de Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) in India.

“Regelgevers helpen om medicijnen vanuit het laboratorium naar de mensen te krijgen die ze het meest nodig hebben, de patiëntengemeenschappen.”

De FDA is een *end-to-end* autoriteit op het gebied van het testen en reguleren van geneesmiddelen in de VS

De FDA is een op zichzelf staande entiteit, met volledige controle over de goedkeuring van geneesmiddelen in de VS in een sterk gestandaardiseerd proces. Bedrijven, die een medicijn willen ontwikkelen en klinische studies willen starten, zullen eerst een aanvraag moeten indienen voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel (IND). De FDA beoordeelt vervolgens het enorme dossier met informatie waaruit die aanvraag bestaat. Dit dossier bevat details over alle preklinische experimenten in cellen en diermodellen die het bedrijf heeft uitgevoerd. Indien de FDA de aanvraag goedkeurt, kan het bedrijf klinische proeven starten en beginnen met het testen van het middel bij mensen. Indien de FDA de aanvraag niet goedkeurt, wordt het proces gepauzeerd.

Tijdens hun Fase 1 en 2 studies kunnen bedrijven advies vragen aan de FDA. Aan het einde van hun Fase 2-onderzoek moeten alle bedrijven met de FDA hun plannen voor Fase 3 bespreken. Door deze continue interactie is de FDA goed op de hoogte van elk (potentieel) medicijn en het proces dat ieder middel doorloopt. Om die reden kent de FDA het volledige achtergrondverhaal van elk onderzoeksmiddel.

Nadat een Fase 3-studie voltooid is, zal de FDA het betrokken bedrijf meestal vertrouwelijk informeren over hun kans op succes wanneer ze een aanvraag voor een nieuw geneesmiddel (NDA) zouden willen indienen, dat is de definitieve goedkeuring die nodig is om het middel op de markt te brengen. Dit betekent echter niet dat wanneer een bedrijf een NDA indient, deze zeker zal worden goedgekeurd. Wanneer echter de FDA een bedrijf adviseert GEEN goedkeuring aan te vragen omdat de gegevens voor hun middel te zwak zijn, zal het bedrijf dit advies over het algemeen opvolgen.

Het regelgevingssysteem van de EU is bedoeld voor alle lidstaten

In tegenstelling tot het Amerikaanse systeem, kent het EU-systeem meerdere organisatielagen, een weerspiegeling van het feit dat het zoveel verschillende landen vertegenwoordigt. De EMA is niet de regelgever van klinische studies in de EU; dit wordt door elk van de lidstaten zelf geregeld. Dit betekent dat het heel goed mogelijk is - hoewel niet aan te raden - dat een farmaceutisch bedrijf pas voor het eerst met de EMA in contact komt, op het moment dat het bedrijf de aanvraag voor de goedkeuring van het middel opstart.

Wel geeft de EMA wetenschappelijk advies aan bedrijven om zo de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te ondersteunen. Dit advies kan een bedrijf gebruiken om met een onafhankelijke instantie te overleggen over bijvoorbeeld de gekozen eindpunten (wat ze van plan zijn te meten en de gekozen benchmarks), 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. Dit kan ervoor zorgen dat ze aan de wettelijke criteria voldoen alvorens ze hun middel bij de EMA ter goedkeuring indienen om zo het risico op mislukking te verminderen en het ontwikkelingsproces van het middel te stroomlijnen.

Zodra de klinische studies zijn afgerond, zullen bedrijven binnen het EU-systeem een dossier opstellen met informatie over het middel dat ze hebben getest; dit dossier dienen ze vervolgens in bij de toezichthouders van het land waar de studies zijn uitgevoerd. Het gaat om een enorme, langdurige, administratieve taak en 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. We vroegen Cristina naar het belang van deze stap in het goedkeuringsproces van geneesmiddelen en wat dit zegt over de waarschijnlijkheid dat een middel wordt goedgekeurd. Ze verduidelijkte dat het indienen van dit dossier weinig zegt over het resultaat van de aanvraag, en dat het vooral een administratieve mijlpaal is in de tijdlijn van goedkeuring van een geneesmiddel.

Goedkeuring door de EMA wordt bepaald door een commissie van deskundigen

De EMA verschilt ook van de FDA in dat het niet zelf de beslissingsbevoegdheid heeft om een middel goed te keuren. Deze goedkeuring ligt bij een andere instantie, namelijk de Europese Commissie (EC). De EMA en de EC hebben contact met elkaar via het comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, de CHMP, dat bestaat uit vertegenwoordigers van elke lidstaat en uit deskundigen op het wetenschappelijk terrein dat relevant is voor de aanvraag. Het CHMP beoordeelt het materiaal dat door het betreffende farmaceutische bedrijf bij de EMA is ingediend en adviseert de EC over de vraag tot goedkeuring van het middel. Het is de EC die uiteindelijk beslist of er al dan niet een vergunning wordt verleend.

Het gaat om een complex proces, dat er niet gemakkelijker op wordt door het gebruik van vele acroniemen! Cristina is 13 jaar lid geweest van het CHMP en is inmiddels expert op het gebied van goedkeuring van geneesmiddelen in de EU. Ze vertelt dat er in de FDA uiteindelijk slechts één partij verantwoordelijk is voor goedkeuring, terwijl er binnen het EU-systeem een groot en complex netwerk van mensen is, dat ervoor zorgt dat de collectieve belangen van alle EU-burgers in het proces worden meegewogen en vertegenwoordigd.



Zodra klinische studies medicijnen identificeren die werken voor de ziekte van Huntington, willen we dat deze zo snel mogelijk worden goedgekeurd door de regelgevende instanties.

Ondanks deze diversiteit aan perspectieven, streeft de CHMP naar consensus in hun

aanbeveling en probeert een verdeelde stemming te voorkomen omdat die de deur zou kunnen openen voor bedrijven die deze situatie zouden willen uitbuiten. In de praktijk kan dit betekenen dat de CHMP een aanbeveling voor goedkeuring doet, maar er kanttekeningen bij plaatst om ervoor te zorgen dat er toch consensus wordt bereikt. Deze kanttekeningen kunnen gaan over toegestane doseringsstrategieën of aan wie het medicijn voorgeschreven mag worden. Bijvoorbeeld, een medicijn tegen borstkanker kan alleen worden goedgekeurd voor patiënten met een bepaalde genetische mutatie en niet voor alle borstkankerpatiënten.

Doorlopen alle geneesmiddelen hetzelfde goedkeuringsproces?

Vaak is dit niet het einde van het proces en is er sprake van een Fase 4-studie waarin geneesmiddelen na goedkeuring worden gecontroleerd op hun effect. Dit wordt gedaan om ervoor te zorgen dat in veel grotere populaties, gedurende langere perioden, bijwerkingen of andere voorvallen die niet eerder werden opgemerkt in het normale tijdsbestek van de klinische studies, toch kunnen worden geïdentificeerd en beoordeeld.

Soms, als de behoeften van patiëntengroepen extreem zijn en er nog geen medicijnen beschikbaar zijn, kunnen medicijnen zelfs vóór een Fase 3-studie worden goedgekeurd. Dit was het geval voor een medicijn van PTC Therapeutics voor Duchenne spierdystrofie (DMD), genaamd Translarna (ataluren), dat in 2014 voorwaardelijk werd 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 in een subgroep van deelnemers aan de studie.

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 heeft ook deze Fase 3-studie niet het primaire eindpunt bereikt. De aanvraag bij de FDA voor goedkeuring werd afgewezen en de EMA adviseerde het medicijn van de markt te halen. De EMA concludeerde dat Translarna het loopvermogen van patiënten niet voldoende verbeterde, waardoor de vergunning voor het in de handel brengen binnen de EU niet werd verlengd. Deze beslissing werd gehandhaafd ondanks oproepen van PTC en belangengroeperingen van patiënten. PTC blijft de FDA om goedkeuring verzoeken, maar de inconsistentie in de resultaten van klinisch onderzoek blijft een uitdaging voor de goedkeuring van Translarna.

Dit voorbeeld toont aan dat zelfs na goedkeuring door een agentschap, dit niet het einde van de weg is in de regulering van geneesmiddelen. Het is echter onwaarschijnlijk dat bedrijven met robuuste klinische gegevens in zo'n turbulente situatie met regelgevers terecht zullen komen, vooral wanneer ze worden ondersteund door positieve gegevens van een Fase 3-onderzoek waaruit blijkt dat de eindpunten zijn gehaald.

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

Over het algemeen is de EMA strenger in hun goedkeuringen dan de FDA. In feite is er een groeiende kloof tussen geneesmiddelen die in de VS zijn goedgekeurd en beschikbaar zijn voor de markt, maar niet in de EU. Echter, niet al deze verschillen zijn in het voordeel van mensen in de VS.

Bijvoorbeeld, het medicijn tegen de ziekte van Alzheimer, aducanumab, werd in 2021 door de FDA goedgekeurd in het kader van een versneld goedkeuringstraject. De goedkeuring ervan leidde echter tot een aanzienlijke controverse met betrekking tot de werkzaamheid ervan aangezien klinisch onderzoek geen duidelijk bewijs leverde van klinisch voordeel. Dit leidde er uiteindelijk toe dat het bedrijf het medicijn in 2022 terugtrok omdat het niet langer commercieel levensvatbaar was - het medicijn had een enorm prijskaartje en maar heel weinig artsen schreven het middel voor. Aducanumab is een opmerkelijk voorbeeld van de complexiteit en de uitdagingen die gepaard gaan met de goedkeuring van geneesmiddelen, met name voor aandoeningen als de ziekte van Alzheimer, waarbij de behandelingsopties sterk beperkt zijn.

Deze tegenslagen zijn ontzettend teleurstellend voor de 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 wettelijke goedkeuringen en stopzetting van medicijnen waarvan deze families gehoopt hadden dat ze het verloop van hun ziekte zouden kunnen veranderen. De hoop, energie en risico's die gepaard gaan met het bevorderen van ineffectieve medicijnen hadden beter besteed kunnen worden aan aanvullende klinische studies om ervoor te zorgen dat de eindpunten werden gehaald, waardoor terugtrekkingen en stopzettingen door regelgevende instanties waren voorkomen.

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

“Het is onwaarschijnlijk dat bedrijven met robuuste gegevens uit klinische studies te maken krijgen met heftige discussies met regelgevers over de goedkeuring van hun medicijn. ”

Mensen uit Huntingtonfamilies hebben ongetwijfeld gezocht naar klinische studies waarvoor ze in aanmerking zouden kunnen komen, maar werden vervolgens geconfronteerd met de teleurstelling dat die onderzoeken niet in hun eigen land

plaatsvinden. Hoewel het op dat moment zeker teleurstellend was, zou de beslissing om studies te beperken tot bepaalde landen juist kunnen helpen om medicijnen sneller te laten circuleren, hopelijk ten voordele van mensen met huntington over de hele wereld.

We hoorden onlangs positief nieuws over de Fase 1-studie van Skyhawk Therapeutics, die hun onderzoek in Australië uitvoeren. Hun beslissing om het onderzoek daar te doen, is waarschijnlijk een kwestie van kosten. 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 kosten voor klinische studies drastisch omlaag gaan. Hoewel sommige farmaceutische bedrijven extreem welvarend zijn, zitten kleinere bedrijven en start-ups vaak erg krap bij kas. Minder geld uitgeven om een studie uit te voeren, kan hun overlevingskansen verbeteren, waardoor ze hun potentiële medicijn mogelijk sneller kunnen ontwikkelen om zo meer investeerders te overtuigen om mee te doen en het programma draaiende te houden.

Tussen de landen in Europa kunnen er verschillen zijn in de beoordelingssnelheid van regelgevende aanvragen. Sommige landen, zoals Polen, Duitsland en Hongarije, hebben notoir snelle beoordelingsprocessen. Hierdoor kunnen ze verschillende bedrijven naar hun land lokken voor klinische studies. 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.

De beslissing waar een bedrijf zijn onderzoek laat uitvoeren, hangt af van de kosten van de klinische studie en de snelheid van goedkeuring door de regelgevende instanties. Deze beslissing moet helpen om een middel sneller te laten falen of sneller goedkeuring te laten krijgen. Hoewel we zeker niet willen dat middelen die getest worden voor de ziekte van Huntington falen, willen we dat àls ze falen dat zo snel mogelijk gebeurt. Hoe eerder we weten dat een middel niet werkt, hoe eerder we kunnen overgaan op iets dat wel werkt. En als we eenmaal middelen hebben die werken, willen we dat die zo snel mogelijk door regelgevende instanties goedgekeurd worden.

Op weg naar de overwinning

We willen Cristina hartelijk bedanken voor het delen van haar expertise en het bespreken van deze gecompliceerde processen en overwegingen rondom de goedkeuring van geneesmiddelen. We zijn dankbaar dat we experts zoals Cristina hebben die hun tijd en energie besteden aan het helpen van de Huntingtongemeenschap. Over het algemeen is het proces van het ontwikkelen van medicijnen niet eenvoudig. En terecht! 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 de patiëntengemeenschappen worden aangeboden.

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, willen we bij HDBuzz ervoor zorgen dat Huntingtonfamilies dit proces begrijpen, wat elk van de fasen en stadia van goedkeuring betekent, en waar we tegenslagen en, hopelijk binnenkort, triomfen kunnen verwachten.

In de toekomst zullen regelgevende instanties ongetwijfeld medicijnen goedkeuren die een positief effect hebben op het verloop van de ziekte van Huntington. Terwijl we deze reis maken, zal HDBuzz de lezer helpen de stappen te begrijpen die nodig zijn om medicijnen van de laboratoriumtafel naar de schappen van de apotheek te krijgen.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

klinisch onderzoek Zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een onderzoeksmiddel op mensen

primaire eindpunt De belangrijkste vraag in een klinisch onderzoek

© HDBuzz 2011-2025. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 29 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/384>