

Van muis naar mens

Het klinisch testen van nieuwe kankermedicijnen

Epie Boven

Al heel lang zoeken onderzoekers over de hele wereld naarstig naar telkens weer nieuwe, betere middelen om kanker een halt toe te roepen. Duizenden stoffen werden al vele tientallen jaren geleden geïsoleerd uit allerlei natuurlijke bronnen, zoals bomen, planten en micro-organismen. In het laboratorium werden er nog eens zo veel langs chemische weg gemaakt. Aanvankelijk ging dat tot op zekere hoogte op goed geluk, maar vanaf ongeveer 1970 begon men steeds meer inzicht te krijgen in de moleculaire processen in de genetisch ontspoorde kankercellen. Daarmee veranderde het onderzoek. Steeds minder leek kankeronderzoek op een avontuurlijke ontdekkingsreis naar werkzame middelen, steeds meer ging het om gerichte, logisch beredeneerde programma's om stoffen te ontwikkelen die van tevoren welomschreven doelwitten in kankercellen zouden aanspreken. De hormoontherapie tegen borstkanker is een vroeg voorbeeld daarvan, maar meer nog de ontwikkeling van monoklonale antistoffen. Dat zijn stoffen die zich hechten aan receptoren op kankercellen, en zo hun deling belemmeren.

Inmiddels is het onderzoek alweer flinke stappen verder. Er zijn minuscule moleculen gemaakt die binnen kankercellen groeisignalen blokkeren, er wordt aan middelen gewerkt die de groei remmen van nieuwe bloedvatjes waarvan de tumor afhankelijk is. Er worden behandelingen ontwikkeld om het immuunsysteem, dat bij veel kankervormen tekortschiet, te herstellen. Maar een ding is niet veranderd: elke nieuwe stof, behandelmethode of diagnostische techniek moet, willen we er echt iets aan hebben, vroeg of laat op mensen worden uitgeprobeerd.

Voordat het zover is, moet al vaststaan door laboratoriumonderzoek in weefselkweek en uiteindelijk ook met proefdieren, dat het middel zeer waarschijnlijk zin heeft. Ook moet uit toxicologisch proefdieronderzoek zijn gebleken welke bijwerkingen er te verwachten zijn, en dat die bij mensen naar alle waarschijnlijkheid binnen aanvaardbare grenzen zullen liggen. Er is in kaart gebracht hoe lang het middel waarschijnlijk in het lichaam aanwezig blijft, op welke manier het wordt afgebroken en wat de verdere farmacologische eigenschappen ervan zijn.

Dat alles wordt in detail beschreven in de zogenaamde *investigators' brochure*, de onderzoeksprospectus. Die prospectus wordt dan voorgelegd aan een commissie die beoordeelt of het inderdaad om een nuttig middel lijkt te gaan, en of er voldoende gegevens verzameld zijn om veilig aan de eerste fase van het laatste grote traject op weg naar een nieuw wapen tegen kanker te kunnen beginnen: onderzoek op mensen.

Mw. prof. dr. E. Boven werkt als medisch oncoloog bij de afdeling Geneeskundige Oncologie van het VU medisch centrum, Amsterdam. Zij houdt zich actief bezig met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen kanker, zowel in het laboratorium als in fase I en II klinische trials. Ook is zij betrokken bij pogingen tot ontrafeling van de mechanismen die bepalen welke patiënten meer en welke juist minder baat hebben bij een nieuw middel.



Taxus baccata

Veel antikankermiddelen komen uit de natuur. De naalden van de *Taxus baccata*, een boom die in vele Nederlandse tuinen staat, leveren de grondstof voor docetaxel. Docetaxel is een taxaan dat goed werkt bij bijvoorbeeld prostaatkanker en borstkanker.

© Fotonatura



Muis

In de flank van deze muis is een menselijke tumor geïmplant, zo dat we hem van buitenaf gemakkelijk kunnen meten. Door de muis een middel toe te dienen kunnen onderzoekers goed nagaan of dat middel de groei van de tumor beïnvloedt.

Informed consent

Bij groen licht van de beoordelingscommissie begint een hele machinerie te draaien. Allereerst wordt alles vastgelegd in een protocol. Daarin staat dus het doel van het onderzoek beschreven, met de redenen waarom men denkt dat doel langs de gekozen weg te kunnen bereiken. Maar het vermeldt ook op welke categorie patiënten het onderzoek betrekking heeft, wat er precies gedaan wordt en hoe men het verloop en de resultaten gaat meten. En verder hoe de verwerking van de meetgegevens statistisch verantwoord wordt, plus de medisch-ethische verantwoording.

Een belangrijk punt is het vereiste van *informed consent*. Dat wil zeggen dat mensen alleen als deelnemer aan een onderzoek mogen worden ingeschakeld als ze van tevoren goed op de hoogte zijn gebracht van waar het onderzoek toe dient en wat het inhoudt, en op basis daarvan uit vrije wil met deelname instemmen. Er mag dus geen druk uitgeoefend worden van de kant van de betrokken medici, en een weigering om zich voor een onderzoek beschikbaar te stellen mag geen invloed hebben op de kwaliteit van de behandeling en de zorg die iemand ontvangt.

Daarom voert de namens het onderzoeksteam uitnodigende arts met mensen die voor deelname in aanmerking komen eerst een gesprek, en geeft hij ze aan het eind daarvan een speciaal patiënteninformatieformulier mee. Daarin kan iemand dan na zo'n gesprek een en ander nog eens rustig doorlezen, en bedenken waarover hij misschien nog vragen wil stellen. Dan komt het moment waarop de deelnemer in spe ja of nee moet zeggen. Is het ja, dan wordt die beslissing bekrachtigd door een handtekening op een toestemmingsformulier, dat ook ondertekend wordt door de arts.

Belasting

De eerste fase van proeven met echte kankerpatiënten, de zogenaamde *fase I trial*, heeft als voornaamste doel om vast te stellen of het nieuwe middel veilig aan mensen kan worden toegediend, wat de maximale dosis is en welke bijwerkingen er optreden. De aandacht gaat ook uit naar wat we *farmacokinetiek* en *farmacodynamiek* noemen, twee aspecten die al eerder in de proefdierfase onderzocht werden. Nu moet proefondervindelijk worden vastgesteld dat de voorspellingen van het laboratoriumwerk voor mensen werkelijk opgaan.

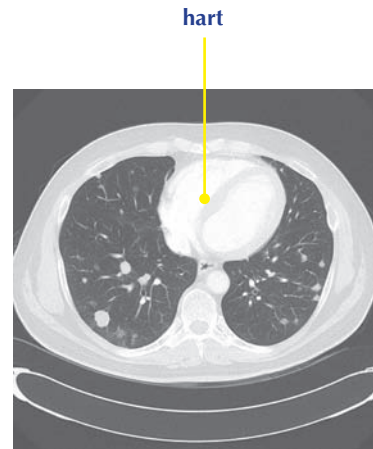
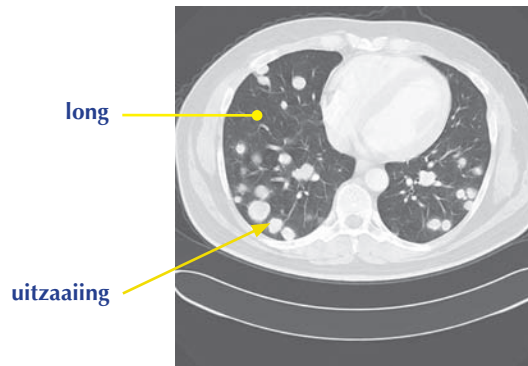
Farmacokinetiek betekent letterlijk het gedrag van een geneesmiddel in het lichaam. Aan de hand van regelmatig afgenomen bloed- en urinemonsters gaat men na hoe lang een stof zich in de bloedbaan handhaaft, welke afbraakproducten er ontstaan en of een en ander via de lever of de nieren wordt uitgescheiden. Farmacodynamiek gaat over in hoeverre de biologische effecten van een middel van patiënt tot patiënt verschillen. Bijvoorbeeld in de bijwerkingen die optreden en de mate waarin die zich voordoen. Blijkt dat een middel tegen de verwachting in toch te slecht verdragen wordt, dan is het meteen einde oefening. Maar is dat niet zo, dan komt ook alvast de vraag aan de orde of de stof wel doet wat ervan verwacht wordt: kanker tegengaan. Ook daarbij kan een stukje farmacodynamiek komen kijken, als we de biologische effecten bezien die het middel heeft op tumoren bij individuele patiënten. Dat kan bijvoorbeeld door bij de deelnemers zowel voor als tijdens de proefperiode een weefselmonster te nemen, en die

vraag 8: Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is een tijdrovende en kostbare zaak. Hoe lang duurt zo iets?

met elkaar te vergelijken.

In dit stadium is de kans nog redelijk groot dat het middel toch niet bruikbaar zal blijken, terwijl de belasting van het onderzoek flink kan zijn. Daarom worden voor deelname aan fase I trials gewoonlijk alleen kankerpatiënten uitgenodigd bij wie standaardbehandelingen niet meer werkzaam zijn. Ze moeten geestelijk en lichamelijk fit genoeg zijn om het onderzoek en de extra tests te kunnen doorstaan, en ze moeten beseffen dat het nieuwe middel ze misschien geen voordeel brengt. Het is een kans, meer niet, al zijn de kansen met de nieuwste, meer doelgericht ontwikkelde middelen wel beter geworden. Die combinatie van patiënten die al een complete behandeling achter de rug hebben met nog meer tests zonder garantie op verbetering, maakt dat weigeringen om mee te doen bij fase I trials nogal eens voorkomen.

Af en toe worden ook wel eens gezonde vrijwilligers bij een fase I trial ingezet, voor wat een *first-time-in-human* studie heet. Vaak gaat het dan om toediening van een lage dosis van het middel, bedoeld om meer inzicht te krijgen in het farmacologische gedrag ervan.



Scans

Als een middel het fase I onderzoek met goed gevolg doorstaat, dus redelijk door het lichaam verdragen wordt en ook tekenen van werkzaamheid vertoont, komen we in fase II terecht. Nu gaat het erom vast te stellen of het middel tegen specifieke vormen van kanker werkt, zoals kanker van de dikke darm of longkanker.

Ook in deze fase zijn de deelnemers doorgaans patiënten die nog fit zijn, maar bij wie de standaardbehandeling niet meer baat. Men begint voor een eerste indruk met groepen van twaalf deelnemers per vorm van kanker. Met radiologische scans wordt van tevoren opgemeten hoe groot de tumoren bij de verschillende patiënten zijn, en dat gebeurt zes tot acht weken na het begin van de toediening van het middel opnieuw. Blijkt uit die metingen, uitgevoerd en beoordeeld volgens vaststaande maatstaven zoals RECIST, de *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, dat de tumoren niet zijn geslonken, dan wordt de test gestopt. Maar meten we wel een positief effect, dan wordt de trial uitgebreid tot een groep van zo'n veertig deelnemers. Dat is nodig om de winst die geboekt wordt statistisch betrouwbaar te kunnen berekenen. Bij deze groepsgrootte kan ook het aspect van *farmacogenomics* onderzocht worden. Farmacogenomics behelst de

CT Scan

Met de CT-scanner gemaakte 'doorsnede' van een patiënt met uitzaaiingen (de witte bolletjes) in de longen. Links de toestand voor, rechts die van 11 maanden na het begin van deelname aan een succesvolle trial. Het beproefde middel, gericht tegen de aanmaak van tumorbloedvatjes, heeft de uitzaaiingen flink doen slinken.

antwoord 8: Onderzoek naar nieuwe medicijnen gebeurt in een aantal fasen. Het gehele traject neemt gauw meer dan 10 jaar in beslag. Nadat het medicijn eerst in het laboratorium en op proefdieren is getest, wordt het aan gezonde proefpersonen toegediend, daarbij wordt o.a. gekeken naar verdraagbaarheid en veiligheid. Daarnaast worden gegevens verzameld over de opname, verdeling en afbraak van het middel door het lichaam. In de volgende fase de werkzaamheid van het geneesmiddel geëvalueerd bij kleine groepen van patiënten. Daarna worden grotere aantallen patiënten met het nieuwe geneesmiddel behandeld en wordt het vergeleken met andere reeds geaccepteerde behandelingen.



1977 Herblock Cartoon
© The Herb Block Foundation

vraag hoe groot de genetische verschillen zijn die de variatie bepalen die we zien in het farmacologisch gedrag van middelen van mens tot mens.

Vergelijkend onderzoek

Ook als de fase II trial goed afloopt, is er nog geen sprake van dat het middel ooit in de praktijk zal worden toegepast. Daarvoor is eerst nog onderzoek nodig op een veel grotere schaal. Chemotherapie geschiedt bij veel vormen van kanker met een combinatie van meerdere middelen. In een fase III trial kan het er dan om gaan of het nieuwe middel een zinnige aanvulling op zo'n pakket vormt, of misschien een bestaand onderdeel daarvan kan vervangen. Bijvoorbeeld omdat het een beter effect sorteert, of minder bijwerkingen veroorzaakt.

Dat soort vragen is alleen te beantwoorden met vergelijkend onderzoek. De deelnemende patiënten worden verdeeld in twee groepen, waarvan de ene wel en de andere niet met het nieuwe middel behandeld wordt. Daarbij bepaalt het lot welk behandelingschema aan welke deelnemer wordt voorgesteld. Nu is het de kunst om de kans dat rare toevalstreffers de onderzoeksresultaten vertekenen, verwaarloosbaar klein te maken. We willen immers dat de uitkomsten betrouwbaar voorspellen wat de werking van het middel later in de praktijk zal zijn. Dat betekent dat in totaal wel zeshonderd tot duizend kanker-patiënten moeten meedoen aan de test. Zij moeten niet alleen aan alle eisen van geschiktheid als proefpersoon voldoen, maar ook nog eens allemaal aan dezelfde vorm van kanker lijden. Zoveel patiënten zijn in geen enkel ziekenhuis te vinden. Fase III trials zijn dan ook altijd gezamenlijke ondernemingen van meerdere centra, op nationale of Europese schaal. Er zijn zelfs speciale netwerken opgezet om zulke grote proefnemingen te kunnen organiseren, zoals in Nederland de DCCSG (Dutch Colorectal Cancer Study Group) voor darmkankeronderzoek, de BOOG (BORstkanker Onderzoeks Groep) en HOVON (Hemato-Oncologie voor VOLwassenen Nederland). Op Europese schaal is er de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Deze netwerken hebben een coördinerende taak en moeten de in de verschillende deelnemende ziekenhuizen verzamelde gegevens centraal verwerken en op juistheid controleren.

Veiligheid

Na fase III zit het onderzoek met patiënten erop, en moet de eigenaar van het middel, een farmaceutisch bedrijf, definitief beslissen over het lot van het nieuwe middel: uiteindelijk toch maar afschrijven, of er een officieel toegelaten medicament van maken. In het laatste geval moet nog een horde genomen worden, registratie als standaardbehandeling voor een bepaalde vorm van kanker. Daarover beslist in Europa de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), wie de Amerikaanse markt op wil veroveren zich bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De registratie instanties zijn vooral verantwoordelijk voor de veiligheid van gezonde en zieke burgers. Voordat ze toestemming tot registratie geven, vlooiën ze daarom minutieus alle informatie na die op de lange weg van de eerste laboratoriumproef tot fase III patiënten-onderzoek bijeengegaard is. Dat duurt maanden, en voor sommige patiënten is dat te lang. Een enkele keer mag zo'n middel dan alvast toch wel worden toegepast. *Compassionate use* heet die praktijk.