

NEDERLAND KAN NIET ACHTERBLIJVEN

Fase-I-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker

Kinderen met kanker hebben baat bij nieuwe geneesmiddelen. Zij zijn daarvoor deels afhankelijk van buitenlandse studies. Nederland is huiverig voor fase-I-onderzoek met kinderen. Hoog tijd om dat standpunt te herzien.

A.C. VERSCHUUR
C.M. ZWAAN

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 500 kinderen onder de 18 jaar een vorm van kanker geconstateerd, van wie 100 tot 150 de ziekte niet zullen overleven. In Europa geldt dat voor respectievelijk 12.000 en 3500 patiënten per jaar. Ongeveer 30 procent van de kinderen met een oncologische aandoening overleeft de ziekte dus niet en daarmee is kanker de belangrijkste doodsoorzaak door ziekte op de kinderleeftijd. Daarnaast ontstaan bij de huidige behandeling van kanker bij kinderen ernstige langetermijnbijwerkingen, zoals infertiliteit, cardiomyopathie, nierfunctiestoornissen en secundaire maligniteiten. Dit maakt duidelijk dat er grote behoefte is aan nieuwe geneesmiddelen met minimaal gelijkblijvende kans op curatie, die de morbiditeit verminderen en de kwaliteit van leven van de overlevenden verbeteren.

MEER AANDACHT

Zowel de farmacokinetiek (verdelingsvolume) als de toxiciteit (groei en ontwikkeling, langetermijnbijwerkingen) van chemotherapie verschillen tussen kinderen en volwassenen. De meeste cytostatica worden bij kinderen relatief hoger gedoseerd dan bij volwassenen. Daarom moet er in het klinisch geneesmiddelenonderzoek ook aandacht bestaan voor klinische studies met nieuwe geneesmiddelen waarbij deze aspecten worden bestudeerd. Dit fase-I-onderzoek, dat soms wordt gecombineerd met analyse van antitumoreffect (fase I/II), is slechts bij een minderheid van de geneesmiddelen verricht die binnen de kinderoncologie worden gebruikt. Voor de meeste middelen is de farmacokinetiek en farmaco- >>

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

<< dynamiek (uitwerkingen van het medicijn) geëxtrapoleerd aan de hand van studies bij volwassenen. Daarnaast worden vaak formuleringen gebruikt van bestaande geneesmiddelen die niet specifiek zijn getest bij kinderen.

Studies vanuit St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (VS) tonen aan dat als een chemotherapeutikum wordt gedoseerd met controle van de *area under the curve* (AUC, een maat van expositie aan het geneesmiddel in de tijd na toediening) de prognose ongeveer 10 procent verbetert.¹ Dit ondersteunt dat studies naar biologische beschikbaarheid en adequate doseringen essentieel zijn: ze kunnen een directe impact hebben op de overleving. Daarnaast blijkt uit grootschalig onderzoek dat 10,6 procent van de volwassen patiënten na inclusie in een fase-I-studie een respons vertoont en dat bij 34,1 procent de ziekte stabiliseert.² In een recente meta-analyse van 69 fase-I-studies bij kinderen, bleek een objectieve *response rate* van 9,6 procent (het percentage patiënten met volledige verdwijning of meer dan 50 procent afname van de tumor).³

ONETHISCH

In Nederland worden fase-I-studies bij kinderen vaak als onethisch beschouwd, in verband met de belasting die dit voor een kind meebrengt. Daartegenover kan men stellen dat kinderen als patiëntengroep ook recht hebben op adequate geneesmiddelenstudies. Het betekent immers dat er meer veilige en getoetste geneesmiddelen voor hen beschikbaar komen met een grotere kans op overleving. Voor de individuele patiënt kan deelname aan een fase-I-onderzoek gepaard gaan met een geringe kans op een respons en met een grotere kans op ziektestabilisering.^{2,3} Verder zullen de meeste patiënten er veel voor over hebben om bij een recidief van de kwaadaardige aandoening 'er alles aan te hebben gedaan wat er mogelijk en aanvaardbaar is' (voor zichzelf en voor toekomstige lotgenoten).

Binnen de oncologie wordt fase-I-onderzoek tegenwoordig beschouwd als vereiste voordat een nieuw geneesmiddel verder klinisch wordt ontwikkeld. Bij de Children's Oncology Group (COG) in de Verenigde Staten en het Europese consortium Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) behoort het fase-I- of fase-I/II-onderzoek inmiddels al jaren tot de praktijk van klinisch

geneesmiddelenonderzoek. Per land is een beperkt aantal centra geaccrediteerd die dit onderzoek verricht volgens landelijke protocollen met adequate kwaliteitscontrole op het gebied van diagnostiek, toxiciteit en responsevaluatie. De selectie van de centra geschiedt op grond van GCP-criteria (*good clinical practice*) en de kwaliteitstoetsing wordt gewaarborgd door visitatie van de centra en monitoring van het behandelproces van iedere geïncludeerde patiënt. In de VS heeft de COG 20 centra geselecteerd voor het verrichten van fase-I-onderzoek binnen de kinderoncologie. In Europa heeft het ITCC-consortium hiervoor 32 centra geaccrediteerd.

In ITCC-verband zijn sinds 1995 26 klinische trials volbracht bij kinderen met hoofdzakelijk solide tumoren. Voorbeelden van fase-I-onderzoek zijn klini-

sche trials met temozolomide, paclitaxel (Taxol), irinotecan, oxaliplatine, liposomaal doxorubicine, aplidine, erlotinib en dasatinib. Een aantal is vervolgens in hetzelfde netwerk in fase-II-onderzoek bestudeerd (onder meer irinotecan en dasatinib).

WILSONBEKWAMEN

Tot op heden is fase-I-onderzoek met cytostatica bij kinderen in Nederland in het algemeen niet toegestaan. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het rapport van de ministeriële commissie-Meijers dat in 1995 verscheen, sluiten dat grotendeels uit.⁴ Cruciaal hierin is dat het onderzoek bij wilsonbekwamen wordt verricht en dat er bij fase-I-onderzoek vooralsnog niet van een therapeutisch effect bij de patiënt kan worden uitgegaan. In fase-I-

De meeste cytostatica worden bij kinderen relatief hoger gedoseerd dan bij volwassenen.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

klinische trials wordt vooral onderzoek gedaan naar de toxiciteit en farmacokinetiek van een nieuw geneesmiddel en het bepalen van de maximaal toereerbare dosis (MTD) door middel van dosisesescalatie. De analyse van antitumoreffectiviteit staat bij fase-I-onderzoek niet op de voorgrond.

De commissie-Meijers adviseert fase-I-onderzoek slechts toe te staan bij wilsonbekwamen als wordt voldaan aan de volgende criteria:

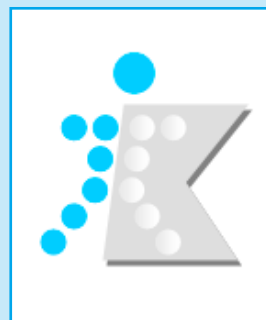
- Groepsgebondenheid: de aandoening waarvoor een nieuw geneesmiddel is bestemd, komt vooral of uitsluitend voor bij kinderen, waardoor fase-I-onderzoek primair bij kinderen moet worden verricht. Dit geldt voor de meeste kinderoncologische aandoeningen.
- Groepsgerichtheid: de toepassing van het geneesmiddel dat bij kinderen in fase-I-onderzoek wordt bestudeerd, is ook daadwerkelijk gericht op de betreffende pediatrie populatie met een bepaalde kwaadaardige aandoening.
- Minimale belasting en verwaarloosbaar risico: niet-therapeutisch interventieonderzoek bij wilsonbekwamen (en dus bij kinderen) mag slechts plaatsvinden als met grote waarschijnlijkheid de risico's en belasting voor het kind zeer beperkt zijn. Dit criterium vormt uiteraard een obstakel voor het verrichten van een fase-I-onderzoek met cytostatica bij kinderen.

Extra patentbescherming als een middel adequaat is getest bij kinderen

Verder doet de commissie-Meijers de volgende aanbevelingen:

- De medische noodzaak van niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek is onontbeerlijk voor de vooruitgang en de bevordering van de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen.
- De medisch-ethische toetsing van niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen moet op centraal niveau plaatsvinden door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).
- Niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek is onontkoombaar om risico's van trial en error bij

De Onderzoeksgroep Nieuwe Geneesmiddelen van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION-ONG) heeft als taak het adviseren, aansturen en uitvoeren van vroeg-klinisch geneesmiddelenonderzoek binnen alle kinderoncologische centra in Nederland. SKION-ONG participeert zowel in de preklinische als de klinische activiteiten van het Europese consortium ITCC. De participatie van SKION-ONG binnen ITCC in klinische zin is op dit moment beperkt tot fase-II-trials. SKION-ONG werkt nauw samen met de Vereniging 'Ouders, Kinderen en Kanker' (VOKK).



geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te voorkomen. De risico's kunnen alleen worden voorkomen door de farmacodynamiek en -kinetiek en de dosis-responsrelaties van een middel bij verschillende groepen kinderen te onderzoeken, aangezien het metabolisme van groepen kinderen onderling zal verschillen.

Het is duidelijk dat er een spanningsveld is tussen enerzijds de bescherming van het individuele kind en anderzijds de behoefte om voor kinderen in het algemeen geneesmiddelen *lege artis* te toetsen en te registreren.

PATENTBESCHERMING

Sinds 1997 is er in de Verenigde Staten een duidelijke toename van het aantal studies met nieuwe medicatie bij kinderen. Ook het aantal geregistreerde

In Europa heeft de Europese geneesmiddelenautoriteit (EMA) een vergelijkbare regelgeving opgesteld om fase-I/II-onderzoek bij kinderen met een oncologische aandoening te stimuleren. Deze *Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use* is per 26 januari 2007 geïmplementeerd in alle EU-lidstaten. Dit heeft tot gevolg dat de farmaceutische industrie en de registratieautoriteiten meer nadruk zullen leggen op het verrichten van fase-I- en fase-II-onderzoek bij pediatrie populaties.

Met de toegenomen biologische kennis van tumoren, is ook een nieuwe categorie medicijnen ontwikkeld die specifiek werken dan conventionele cytostatica. Bij deze middelen is minder sprake van dosis-effectlineariteit en leidt het ophogen van de doseringen niet per se tot een beter biologisch effect. Sterker nog: het is in fase-I-onderzoek met *targeted drugs* bij volwassenen gebleken dat de optimale biologisch effectieve dosis reeds is ondervonden ruim voordat de MTD is bereikt en derhalve met geringe toxiciteit gepaard kan gaan. In de toekomst zal klassiek fase-I-onderzoek (farmacokinetiek en toxiciteit) met de komst van *targeted drugs* hoogstwaarschijnlijk anders worden uitgevoerd en meer zijn gericht op het vaststellen van optimaal biologisch effect in plaats van de MTD.

GASTHEERVERSCHILLEN

Behalve de reeds genoemde redenen van gastheerverschillen in farmacokinetiek en bijwerkingen tussen kinderen en volwassenen, bestaan er andere argumenten voor het verrichten van fase-I/II-onderzoek binnen een kinderoncologische populatie. De meeste kwaadaardige aandoeningen op de kinderleeftijd zijn ziektebeelden die niet of niet in deze vorm voorkomen bij volwassenen (denk >>

<< aan neuroblastoom, retinoblastoom, nefroblastoom en hepatoblastoom). Binnen de hematologische maligniteiten is dit verschil wellicht minder uitgesproken als men genetisch gekarakteriseerde leukemie/lymfoomsamples vergelijkt. Maar in elk geval is de frequentie en distributie van deze subgroepen heel anders en zijn sommige subgroepen relatief uniek voor kinderen of voor volwassenen.

Deze verschillen rechtvaardigen leeftijdsspecifiek fase-I/II-onderzoek om te voorkomen dat een nieuw geneesmiddel onterecht wordt afgeschreven als niet

kenhuis zeer acceptabel. Op identieke wijze is een anemie die wordt veroorzaakt door een bestudeerd geneesmiddel een aanvaardbaar risico voor een ziek kind en zijn ouders. Maar dat geldt niet voor een kind zonder levensbedreigende ziekte.

DISCUSSIE

Het lijkt noodzakelijk om binnen Nederland de discussie rondom deelname van kinderen met oncologische aandoeningen aan fase-I-onderzoek bespreekbaar te maken. De Centrale Commissie

Voor veel kinderen met kanker is tweewekelijks ziekenhuisbezoek zeer acceptabel

effectief of te toxisch bij volwassenen, terwijl dit niet hoeft te gelden bij kinderoncologische patiënten.

Cruciaal is de definitie dan wel invulling van de termen verwaarloosbare risico's en minimale belasting/bezwaren. Daarin past een referentiekader dat is aangepast aan dat van kinderen met kanker en dat substantieel anders is dan het referentiekader van de gezonde kinderen. Voor een gezond kind is eens in de twee weken naar het ziekenhuis voor bloedafname en/of intraveneuze medicijntoediening zeer belastend. Maar voor veel kinderen met kanker (en hun ouders), die vaak al maanden tot jaren intensieve therapie hebben ondergaan, is een tweewekelijks bezoek aan het zie-

Mensgebonden Onderzoek (CCMO), doet in haar jaarverslag over 2006 een oproep tot een zorgvuldige heroverweging en discussie over het al dan niet toestaan van 'niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek bij minderjarige, wilsonbekwame patiënten'.⁵ 'De CCMO zou graag zien dat er een discussie komt in Nederland over onderzoek dat alleen bij kinderen kan worden uitgevoerd maar waarbij ze zelf geen baat kunnen hebben, en waarbij de bezwaren en risico's meer dan minimaal zijn. Te denken valt aan nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde vormen van (jeugd)kanker.'

Uiteraard moet het fase-I-onderzoek volgens protocol verlopen, met een

SAMENVATTING

- De behoefte aan nieuwe geneesmiddelen voor kinderen met kanker is groot. Daarvoor is onderzoek noodzakelijk.
- In Nederland worden fase-I-studies bij kinderen als onethisch beschouwd vanwege het niet-therapeutische karakter en de belasting die deze onderzoeken meebrengen voor een kind.
- Kinderen met kanker hebben recht op adequate geneesmiddelenstudies. Het betekent dat er meer veilige en getoetste geneesmiddelen voor hen beschikbaar komen met een grotere kans op overleving.
- Het is moeilijk te verdedigen dat Nederland profiteert van de fase-I-inspanningen in andere landen en daarin zelf niet participeert.

adequate kwaliteitstoetsing en volgens de recentelijk gevalideerde internationale GCP-criteria.⁶ Het is nauwelijks uit te leggen waarom fase-I-onderzoek in andere Europese landen en in Noord-Amerika na medisch-ethische toetsing wel mogelijk is en in Nederland niet. Ook is het moeilijk te verdedigen dat we in Nederland profiteren van de fase-I-inspanningen in andere landen en daarin zelf niet participeren. ■

dr. A.C. Verschuur,
kinderarts-hematoloog/oncoloog, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

dr. C.M. Zwaan,
kinderarts-hematoloog/oncoloog, Erasmus Medisch Centrum/Sophia kindziekenhuis, Rotterdam

Beide auteurs zijn lid van de Onderzoeksgroep Nieuwe Geneesmiddelen van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION-ONG).

Correspondentieadres: a.c.verschuur@amc.uva.nl;
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

DEBAT FASE-I-ONDERZOEK MET KINDEREN

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport houdt 31 mei een oriënterende bijeenkomst over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Deskundigen zullen op de besloten bijeenkomst proberen de balans te zoeken tussen enerzijds de bescherming van minderjarige proefpersonen en anderzijds kennisvermeerdering ten behoeve van hun behandel mogelijkheden.

Referenties

1. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998; 338: 499-505.
2. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, Shoemaker D, Emanuel EJ, Grady C. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med.* 2005; 352: 895-904.
3. Lee DP, Skolnik JM, Adamson PC. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8431-41.
4. Rapport commissie-Meijers: Advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Ministerie van VWS, 1995.
5. CCMO Jaarverslag 2006: www.ccmo.nl-online.nl.
6. Smith M, Bernstein M, Bleyer WA, Borsi JD, Ho P, Lewis IJ, Pearson A, Pein F, Pratt C, Reaman G, Riccardi R, Seibel N, Truworth R, Ungerleider R, Vassal G, Vietti T. Conduct of phase I trials in children with cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 966-78.