

Leken rapport

227^e ENMC Internationale Workshop: Afronding van het plan om kwaliteit in translationeel onderzoek naar Neuromusculaire ziekten te garanderen

Datum: 10 – 11 Februari 2017

Kwalitatief goede translationele onderzoek data zijn noodzakelijk om nieuwe medicijnen succesvol van het laboratorium naar de patiënt te brengen, helemaal voor zeldzame neuromusculaire ziekten. De ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor zeldzame ziekten begint meestal in een academisch laboratorium, waar onderzoekers een idee of hypothese volgen en de eerste experimenten uitvoeren om de validiteit hiervan te bepalen. Zulke proof-of-concept studies onderzoeken het werkingsmechanisme van het middel op moleculair niveau, of testen in cel kweek studies en muizen of het middel effect heeft op de pathologie. In een later stadium zijn meer gedetailleerde studies in diermodellen van de ziekte nodig om te bepalen of het middel de pathologie van het dier vermindert (effectiviteit studies). Deze laatste preklinische fase zou nauwkeurig moeten worden opgezet om zo goed mogelijk de condities van een potentiële klinische studie in mensen met hetzelfde middel te evenaren. Als deze laatste dier studies een positief resultaat leveren, zou het middel kunnen worden getest in klinische studies in patiënten om te bepalen of deze ook effectief is in de mens. De overgang van de preklinische fase in dieren naar de klinische fase in personen heet translatie.

Academische onderzoekers houden de progressie van hun onderzoeksprojecten bij in de vorm van artikelen (papers), welke zij indienen voor publicatie in wetenschappelijke tijdschriften. Het aantal artikelen en de tijdschriften waarin deze worden gepubliceerd zijn belangrijk voor de carrière van de onderzoeker en voor de kans om in de toekomst financiering voor onderzoek te krijgen. Tijdschrift redacteurs selecteren op kwaliteit van de ingediende stukken middels een review proces, en zij zijn geïnteresseerd in publicatie van artikelen die een impact maken, omdat die in de toekomst worden geciteerd en daardoor de zichtbaarheid van het tijdschrift vergroten. Om deze redenen suggereren titels van papers soms fantastische resultaten, zelfs voor proof-of-concept studies.

Gelukkig is de interesse voor het vinden van een genezing en medicijnen voor zeldzame ziekten sterk toegenomen in het afgelopen decennium. Meer onderzoeksprojecten worden gefinancierd; meer klinische studies worden geïnitieerd door zowel academische centra als bedrijven. De uitwisseling van kennis tussen klinici (experts op het gebied van de ziekte), patiënten (experts in het dagelijks omgaan met de ziekte), onderzoekers (bekend met de experimenten en hun evaluatie), bedrijven (kundig in de ontwikkeling van medicijnen en organisatie van klinische studies) en regulatoren (experts in de benodigdheden voor goedkeuring van medicijnen) worden belangrijk. De noodzaak om de meest veelbelovende behandelingen te selecteren alvorens een zeer kostbare klinische studie te beginnen is toegenomen. De vele gefaalde studies in mensen in het verleden hebben ertoe geleid dat er meer aandacht is voor de kwaliteit van het gepubliceerde preklinische werk: waren de dierexperimenten uitgevoerd met dezelfde nauwkeurigheid als een klinische studie? Kunnen resultaten worden gereproduceerd door een ander laboratorium? Zijn resultaten krachtig genoeg om de gemaakte conclusies te trekken?

Met een strengere selectie voor gerechtvaardigde klinische studies in het achterhoofd zijn de volgende discussie punten besproken, waarvoor we representatieve belanghebbenden uitnodigden

om het samen eens te worden over maatregelen voor een efficiëntere en effectievere vertaling van preklinisch werk en samenwerkingen tussen professionals:

- Hoe kunnen we interactie tussen clinici, onderzoekers, bedrijven en patiënten vergroten?
- Hoe kan de kwaliteit van dierstudies gericht op het aantonen van effectiviteit van een behandeling voor een bepaalde ziekte worden verbeterd?
- Hoe kunnen we financiering en publicatie van niet nieuwe studies bemoedigen, welke gericht zijn op het herproduceren van data verkregen door anderen, en de publicatie van negatieve resultaten.

Na een aantal introducerende presentaties en testimonials, weden de deelnemers verdeeld in discussie groepen, waar de volgende afspraken werden gemaakt:

- 1) Er zullen **workshops** worden georganiseerd tijdens internationale meetings om belanghebbenden te informeren in onderwerpen waarmee zij niet bekend zijn, om zo de efficiëntie binnen alle niveaus van medicijnontwikkeling te verbeteren. In het bijzonder werd er gesuggereerd om gebruik te maken van de expertise van het TACT comité, een groep samengesteld door TREAT-NMD welke de mogelijkheden van een realistisch vertaling van een medicijn of behandeling naar mensen evalueert.
- 2) **Tijdschrift redacteurs** kwamen overeen zich in te zetten om bepaalde standaarden in het rapporteren van preklinische studies te verlangen door deze expliciet te benoemen in de instructies voor auteurs. Dit zal ook reviewers helpen om voor deze criteria te zoeken in de ingediende manuscripten. Zij suggereren dat kwaliteitsvereisten opgelegd door financiers en ingesteld voordat een project wordt gefinancierd, meer invloed hebben op de kwaliteit van de uitgevoerde experimenten. Zij beamen dat het publiceren van negatieve resultaten niet aantrekkelijk is voor veel tijdschriften. Echter, sommige tijdschriften pakken dit belangrijke punt aan, gezien het zeer noodzakelijk is dat studies die het gebruik van een medicijn NIET ondersteunen ook worden gepubliceerd om zo een gebalanceerd beeld te geven. Deze groep suggereerde ook dat kleine gecontroleerde pilot studies in mensen, voorafgaand aan grote klinische studies, de haalbaarheid hiervan kunnen voorspellen.
- 3) **Financiers** stelden voor om het bewustzijn over goed kwalitatief preklinisch onderzoek bij kleinere patiënten organisaties welke geen wetenschappelijke expertise commissie hebben om de kwaliteit van een project te evalueren te vergroten, en om het voortouw te nemen in de educatie van zulke organisaties. Daarnaast stelden zij voor om de invloed die zij op de industrie hebben te gebruiken om sterke preklinische data te eisen alvorens een klinische studie te starten.

Workshop deelnemers bestonden uit onderzoekers, clinici, bedrijfsvertegenwoordigers actief binnen het neuromusculaire veld; patiënten organisaties welke onderzoeksprojecten financieren en de voornaamste tijdschriften welke neuromusculair onderzoek publiceren. Zij waren afkomstig uit Europa, de Verenigde Staten en Australië. Parent Project Muscular Dystrophy USA ondersteunde de reiskosten van alle overzeese deelnemers.