

# Pediatriesch geneesmiddelenonderzoek: een opportuniteit voor academische onderzoeksgroepen

Pauline De Bruyne<sup>1</sup>, Johan Vande Walle<sup>2</sup>, mede namens het SAFEPEDRUG-consortium.

1. Vakgroep pediatrie en genetica, faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent

2. Afdeling kindernefrologie en kinderreumatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

De beschikbaarheid van veilige en werkzame geneesmiddelen voor kinderen in een kindvriendelijke toedieningsvorm is een belangrijk en actueel item binnen de kindergeneeskunde. Het is van belang voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen, zowel thuis als in het ziekenhuis.

Gegevens over farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) bij kinderen, essentieel om correcte doseringen te berekenen, ontbreken vaak. Doseeradviezen voor kinderen zijn veelal op empirische wijze tot stand gekomen door extrapolatie van studies bij volwassenen. Om meer kennis over pediatrie PK en PD te genereren en dus het uitvoeren van geneesmiddelonderzoek bij kinderen te bevorderen, hebben de Verenigde Staten en Europa specifieke regelgevingen uitgevaardigd. In Europa is de 'Paediatric Regulation' sinds 2007 van kracht. De kern van deze Europese verordening (EC) 1901/2006 is het

toekennen van een verlenging van het patent met zes maanden indien aan een nieuw geneesmiddel een pediatriesch onderzoeksaspect toegevoegd wordt (1). Dit is een forse incentive voor de farmaceutische industrie. Hoewel dergelijke initiatieven hebben geleid tot een toename van het aantal pediatrie klinische studies, zijn er – na 10 jaar – nog duidelijk hiaten in onze kennis van pediatrie PK en PD. Dit kan deels verklaard worden doordat de huidige wetgeving toelaat om de pediatrie studies op het einde van of na de geneesmiddelenevaluatie bij volwassenen uit te voeren. Daarnaast blijken binnen de huidige wetgeving





vooral nieuwe geneesmiddelen getest te worden die financieel aantrekkelijk zijn op de volwassen markt. We missen kennis over het merendeel van de geneesmiddelen die we in de kindergeneeskunde gebruiken, niet alleen over de nieuwste geneesmiddelen maar ook over oudere geneesmiddelen waarbij het patent al dan niet verstreken is.

De noodzakelijke kennis over PK en PD bij het kind zullen we in de toekomst enkel kunnen genereren door het uitvoeren van kwaliteitsvolle pediatrie klinische studies. Daarvoor hebben we een sterke samenwerking tussen de verschillende belanghebbenden nodig. Traditioneel spelen de industrie, de regelgevers en de academische wereld een hoofdrol in het geneesmiddelenonderzoek. Zoals verder in deze tekst beschreven, zullen deze naar de toekomst toe meer en meer samenwerken, onder andere in *public-private partnerships*. Dergelijke samenwerkingen zijn broodnodig om de expertise en infrastructuur voor het uitvoeren van pediatrie geneesmiddelenonderzoek te kunnen opbouwen. Tegenwoordig wordt ook het belang van een sterke samenwerking met andere belanghebbenden zoals patiënten(organisaties), zorgverleners, ethische comités en de overheid erkend. De academische wereld heeft een belangrijke rol in het initiëren van dergelijke samenwerkingen.

Een taak die de academische wereld de laatste decennia voor zijn rekening heeft genomen, is het identificeren en verdedigen van de noden van specifieke pediatrie patiëntenpopulatie zoals neonaten, kritisch zieke kinderen en obese kinderen. Ook de beschikbaarheid van aangepaste toedieningsvormen verdient onze aandacht: van veel geneesmiddelen bestaan geen kindvriendelijke toedieningsvormen. Dergelijke aandachtspunten moeten in rekening gebracht worden bij het ontwerpen van pediatrie klinische trials. We zien dit als een duidelijke taak voor de academische wereld, in samenwerking met de patiënten- en zorgverlenersorganisaties. Patiënten en families hebben de ervaring die de kennis van onderzoekers perfect kan aanvullen. Ze weten hoe het voelt om behandelingen te ondergaan en ze hebben een goed idee van welke onderzoeksvragen de moeite waard zijn. Patiënten en zorgverleners moeten niet alleen worden betrokken bij de opzet van het onderzoek maar ook wanneer de prioriteiten van het onderzoek (zoals voor onderzoeksfinanciering) worden bepaald. Daarnaast zal een goede communicatie met de patiënten en zorgverleners de publieke aandacht voor pediatrie geneesmiddelenonderzoek verbeteren en er ook voor zorgen dat de juiste klinische studie aan de juiste patiënt kan worden voorgesteld.

Een andere taak van de academische wereld is het geven van wetenschappelijk advies aan de industrie en de regelgevers. Het gaat hier om innoverende kennis die de industrie kan gebruiken om het

geneesmiddelenonderzoek bij kinderen efficiënter te maken en eventueel te versnellen. Dit kan *in silico* aan de hand van doordachte extrapolaties op basis van geavanceerde statistische methoden en met predictieve diermodellen. Het is belangrijk dat dergelijke technieken correct benut worden. Ook hier is samenwerking van belang, voor het uitwisselen van onderzoeksresultaten zodat onnodig of dubbel onderzoek wordt vermeden. Zo kan men de schaarse farmacokinetische onderzoeksgegevens bij kinderen optimaal benutten. De academici kunnen ook advies geven aan de regelgevers over hoe de wetgeving de noden van onze patiënten beter tegemoetkomt, met aandacht voor de ethische aspecten van geneesmiddelenonderzoek (zoals informed consent, assent, e.d.).

Een laatste belangrijke taak van de academici is het opleiden van farmacologen die het geneesmiddelenonderzoek kunnen ondersteunen. De pediatrie klinische farmacologie omvat verschillende kennisgebieden, zoals pediatrie, PK en PD, farmacogenetica, farmaco-epidemiologie en -economie. Pediatrie klinisch farmacologen moeten niet alleen betrokken worden bij het ontwerpen en het uitvoeren van pediatrie klinische trials, maar ook in het correct en veilig voorschrijven van geneesmiddelen, de vertaalslag van 'bench' naar 'bedside'.

De uitdagingen die hierboven worden beschreven, waren het uitgangspunt van het SAFEPEDRUG-project dat begin 2014 startte (2). Samenwerking tussen onderzoekers en het gebruik van innovatieve technieken worden hier in de praktijk gebracht. Daarnaast is de oprichting van de bpcrn (door prof. J. Ramet) vanuit de BVK/BSP het bewijs dat de noodzaak van samenwerking voor het pediatrie geneesmiddelenonderzoek in België al een tiental jaar geleden geïdentificeerd werd (3). Naar de toekomst moeten we dit nog uitbreiden naar een bredere samenwerking binnen een *public-private partnership approach*. Het IMI (*Innovative Medicines Initiative*) is wat dit betreft veelbelovend (4). Dit initiatief heeft de noden inzake infrastructuur en efficiënt gebruik van middelen voor pediatrie geneesmiddelenonderzoek geïdentificeerd en wil dit aanpakken door het creëren van een Europees netwerk.

Ontvangen: 02/04/2017 - Aanvaard: 23/04/2017

#### Referenties

1. European Medicines Agency. Paediatric Regulation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp).
2. The SAFEPEDRUG-consortium; safepedrug.eu
3. Belgian pediatric clinical research network; www.bpcrn.be.
4. The Innovative Medicines Initiative; www.imi.europa.eu.