

## Notitie

# Onderbouwing cellulaire therapieën

De CCMO loopt in de beoordelingen van cellulaire therapieën regelmatig aan tegen het ontbreken van een duidelijke onderbouwing van de voorgestelde toepassing. Dit heeft ertoe geleid om deze discussie in meer algemene zin met het onderzoeksveld te voeren. Op 14 april 2016 heeft een delegatie van de CCMO gesproken met een aantal onderzoekers uit het veld. Deze notitie is een verslag van die bijeenkomst.

### Aanbevelingen

Naar aanleiding van de bijeenkomst doet de CCMO de volgende aanbevelingen:

- Bij onderzoek met cellulaire therapieën moet een duidelijke hypothese zijn over een veronderstelde mechanisme. In het onderzoek moet worden getracht deze hypothese te toetsen in een vroege fase van het onderzoek.
- Alle keuzes die worden gemaakt, zoals cellen van autologe of allogene oorsprong en dosering, moeten worden onderbouwd in het onderzoeksdossier.
- Een toedieningsroute moet passen bij het veronderstelde effect.

### Fysiologische functie

De fysiologische functie van mesenchymale stromale cellen (MSC) is multifactorieel. Er wordt aangegeven dat in het bewerkstelligen van een therapeutisch effect een stamcelfunctie of een stromale celfunctie mogelijk niet altijd te onderscheiden zijn. Mogelijk zijn beide functies soms nodig voor een verondersteld effect. Ook exosomen van de MSC kunnen een rol te spelen in de MSC-werking. Het is voor MSC echter niet aangetoond dat de stamcelfunctie na toediening aan patiënten in stand blijft wanneer deze cellen in vitro geëxpandeerd zijn. Het is vaak onduidelijk of er voor de werking van de MSC een cel-cel interactie - een stromale werking - nodig is of dat het een paracriene werking betreft. Vindt er werkelijk migratie en celdifferentiatie plaats van de cellen naar het beschadigde weefsel? Vaak wordt een immuunmodulerende werking beargumenteerd vanuit de ervaringen bij Graft versus Host ziekte (GVHD). De extrapolatie dat het dan ook werkt bij andere immunologische ziekten gaat vaak voorbij aan de specifieke aard van GVHD en de omstandigheden waaronder deze plaatsvindt. Als de CCMO vraagt naar validatie van de preklinische aannames, dan wordt vaak beargumenteerd dat men in eerste instantie alleen naar veiligheid wil kijken. Veiligheid heeft echter alleen betekenis in relatie tot werkzaamheid. De CCMO hecht er dan ook belang aan dat er in studies met MSC niet alleen naar ongewenste bijwerkingen wordt gekeken maar ook naar (mechanistische) effecten, en een mogelijke relatie tussen de gewenste werking en mogelijke bijwerkingen. De CCMO moet altijd de balans opmaken tussen enerzijds mogelijk therapeutisch voordeel en wetenschappelijke waarde en anderzijds risico en belasting. Een wetenschappelijk niet-valide onderzoek is voor de CCMO altijd onethisch. Hoe minder evident het direct medisch en wetenschappelijk belang, des te meer onderbouwing zal moeten worden aangeleverd voor de noodzaak de studie uit te voeren.

### Naamgeving cellen

Het is voor de CCMO van belang dat de veronderstelde werkingsmechanismen in overeenstemming zijn met de gebruikte naam voor de cellen. Men zou ook richting de proefpersoon duidelijk moeten uitleggen welke werking wordt gepostuleerd.

### **Onderbouwing vanuit preklinisch onderzoek**

Vaak is onderbouwing vanuit preklinisch onderzoek nodig en deze onderbouwing moet dan relevant zijn voor de actuele toepassing. Dit is niet altijd mogelijk, soms bestaat er geen passend diermodel. In dat geval zijn mogelijk meerdere preklinische onderzoeken nodig om een casus te kunnen onderbouwen. Er wordt vanuit het veld wel gepleit dat men eerst wil weten of het werkt, voordat het mechanisme onderzocht gaat worden. De CCMO stelt in die gevallen voor, dat er aan studies die primair een mogelijk therapeutisch effect willen onderzoeken, een zo overtuigend mogelijk mechanistische onderbouwing ten grondslag wordt gelegd, die tijdens de studie ook daadwerkelijk verder concreet wordt onderzocht.

### **Duidelijke hypothese**

De vraag die bij de CCMO speelt is: waar mag je mensen aan blootstellen en wat is het wetenschappelijk belang van een studie? Ook in wetenschappelijke commissies in de academische centra speelt dezelfde discussie. Het uitvoeren van een pilotstudie met MSC is acceptabel, maar dan moet het werkingsmechanisme ook worden onderzocht. **Er dient een duidelijke hypothese te zijn over een verondersteld mechanisme. In het onderzoek moet worden getracht deze hypothese te toetsen.** De argumentatie betreffende een verondersteld mechanisme moet van de onderzoekers komen.

### **Ontwikkeling celproduct**

De CCMO ziet veel ontwikkeling van cellulaire therapieën vanuit de academische centra. Academische onderzoekers blijven vaak hun product doorontwikkelen. De CCMO geeft aan dat vanuit farmaceutisch oogpunt het door blijven ontwikkelen van producten mogelijk remmend werkt. Er kan namelijk geen fase-III-studie worden gedaan als het product na de fase II weer veranderd wordt. Men zal steeds de fase II weer moeten herhalen voordat een product in fase III kan worden getest. Het verdient aanbeveling om veranderingen in het celproduct zo systematisch mogelijk vast te leggen (en te bedenken), om daarmee een zo rationeel mogelijke onderbouwing te creëren voor het studieproduct (en uiteindelijk het eindproduct). Een duidelijke beschrijving van de stapsgewijze ontwikkeling van het product kan de CCMO (en andere beoordelaars) helpen om het protocol en het studieproduct in perspectief te plaatsen van de resultaten met eerdere producten. Deze systematische aanpak draagt ook bij aan de opbouw van een productdossier.

### **Heterogene producten**

Verder is de CCMO in beoordelingen van verschillende onderzoeksaanvragen aangelopen tegen heterogene producten. Heterogene producten zijn lastig te hanteren, maar zijn voor de CCMO niet onmogelijk. Het is dan wel van essentieel belang om de samenstelling van het product mee te nemen in het onderzoek, zodat de samenstelling mogelijk gecorreleerd kan worden met een gevonden effect. Dit zou bij voorkeur al in de vroege studies moeten worden meegenomen, omdat het lastiger mee te nemen is in een fase-III-onderzoek. Dergelijke bevindingen kunnen ook van invloed zijn op het ontwerp van een fase-III-studie.

### **Oorsprong van de cellen**

De CCMO loopt ook vaak aan tegen een gebrekkige onderbouwing betreffende de oorsprong van de cellen. Autologe cellen zijn immers fundamenteel anders dan allogene

cellen. Soms lijkt er uitsluitend uit praktisch oogpunt voor allogene te zijn gekozen en niet uit het oogpunt van wat optimaal zou zijn, en wordt de problematiek van de risico's en de kortdurende overleving van de cellen in niet-immuun-gecompromitteerde patiënten niet adequaat besproken. De oorsprong van de cellen hoort daarom ook onderdeel te zijn van de hypothese. Het argument dat een batch allogene MSC voor alle patiënten in een onderzoek te gebruiken zal zijn (in tegenstelling tot autologe MSC) is een praktisch argument en zal door de CCMO altijd als secundair worden gezien. Bij een equivalentie tussen allogene en autologe zou je vanuit een dergelijk praktisch oogpunt kunnen kiezen voor allogene cellen, maar die equivalentie moet dan wel mechanistisch worden onderbouwd.

### **Onderbouwing dosering**

Ieder onderzoeksdossier moet ook een onderbouwing voor de dosering bevatten. De CCMO ziet vaak dat er wordt gedoseerd op basis van haalbaarheid. De dosering hangt ook af van de stabiliteit van de cellen. Als in-vivo-proliferatie noodzakelijk en te verwachten is, dan is de dosis moeilijker te definiëren, en dan is mogelijk de exacte dosis die wordt gegeven minder relevant, hoewel sterk wisselende of onbekende (functionerende) celaantallen binnen een protocol wel tot vragen kunnen leiden. De dosering dient beter te worden onderbouwd, als in-vivo-proliferatie niet noodzakelijk of mogelijk is, omdat dit feitelijk een farmacologisch of moleculair biologisch (en dus dosisafhankelijk) effect van het celproduct veronderstelt. Daarnaast verwacht de CCMO dat de toedieningsroute past bij het veronderstelde effect. Verwacht men een lokaal effect, dan is het niet zonder meer vanzelfsprekend dat er op afstand wordt toegediend, tenzij dit logisch wordt onderbouwd.

### **Ontwikkeling cellulaire therapieën**

Er wordt gesuggereerd dat de CCMO niet strenger zou moeten zijn voor cellulaire therapieën dan voor therapieën met moleculen. De vergelijking met paracetamol wordt gemaakt, waarvan men ook het mechanisme niet kent. De CCMO benadrukt dat de CCMO voor synthetische moleculen in het algemeen veel strenger is dan voor cellulaire therapieën. De CCMO wil samen met het veld verder werken aan de ontwikkeling van cellulaire therapieën.

### **Leerproces**

Ook toetsing is een leerproces. Het is voor de CCMO belangrijk dat de zienswijze van de CCMO aansluit bij de zienswijze van het onderzoeksveld. In dit proces is het van belang om elkaar af en toe op te zoeken om samen verder te komen.