

Voor de zoveelste keer zetten Compston en Coles de bevindingen op een rij. Waarom doet het medicijn niet wat ze ervan verwachten?

“We hadden goed gedocumenteerd wat er gebeurde. Er was één signaal dat erop wees dat er toch iets was om over na te denken. We zagen dat bij patiënten de symptomen die ze al hadden voor de behandeling verergerden, maar dat er sinds de behandeling geen nieuwe symptomen bij kwamen. Ook op hersenscans was duidelijk te zien dat er geen nieuwe activiteit was. We hadden er dus voor gezorgd dat er niets nieuws gebeurde, maar het middel werkte niet voor de eerdere symptomen. En toen kregen we ons eureka-moment: we behandelden de ziekte in een te laat stadium! We behandelden mensen met een vrij gevorderde ziekte. Dat leek het meest logisch, aangezien we niet zeker wisten wat het middel deed en we dus mensen behandelden die het minste te verliezen hadden. Maar bij MS houdt op een gegeven moment het ontstekingsproces op. De inflammatoire fase speelt zich aan het begin af, daarna wordt het een degeneratief proces. We waren dus in een te laat stadium in actie gekomen. Als je er nu over nadenkt lijkt het nogal logisch, maar destijds was het een vrij revolutionair idee. Nu is het een essentieel concept voor de hele moderne behandeling van MS.”

## ‘Om de rest van de medische wereld te overtuigen is er meer nodig’

Na dit eureka-moment willen Compston en Coles patiënten in een vroeger stadium gaan behandelen. “Zo heel makkelijk ging dat echter niet. We hadden geen bewijs dat het middel werkte en we wisten dat er risico’s zouden zijn. Het was dus niet makkelijk om mensen die nog redelijk gezond waren en bij wie de ziekte wellicht mild van aard zou zijn, aan dit middel bloot te stellen. We zochten daarom naar mensen met minder dan drie jaar ziektegeschiedenis zonder invaliditeit. Na twee á drie jaar was het zeer duidelijk dat deze patiënten het spectaculair goed deden op CamPath.” We schrijven dan inmiddels 2001 en op anekdotisch niveau is het duidelijk dat het zeer waarschijnlijk nuttig is om CamPath vroeg in te zetten bij MS. Anekdotisch bewijs is echter nog altijd alleen maar anekdotisch bewijs en om de rest van de medische wereld te overtuigen is er meer nodig. De volgende stap voor Compston en Coles is dan ook om CamPath met een klinische studie te onderzoeken.

## De patiënte die redding brengt

Eén van de zaken die het opzetten van een klinische studie enigszins compliceert, is dat CamPath inmiddels eigendom is van een farmaceutisch bedrijf. De actieve stof alemtuzumab wordt eerst als middel tegen leukemie verkocht, waarna het patent van bedrijf naar bedrijf gaat. Op een gegeven moment belandt het bij het Amerikaanse Ilex Oncology wiens CEO, Jeffrey Buckalter, naar Cambridge afreist om met Compston over de MS-indicatie te praten. Al snel blijkt dat Buckalter niet makkelijk te overtuigen is.

“Hij vroeg zich af of de MS-indicatie het najagen wel waard was. Hij noemde de kans dat CamPath een MS-medicijn zou worden kleiner dan één procent van één procent. Het kwam erop neer dat het een commercieel risico was dat hij niet wilde nemen.” Als Compston de CEO naar de uitgang van het ziekenhuis begeleidt, vraagt hij zich af of alles verloren is voor de MS-indicatie van CamPath. Zou al het werk echt voor niets zijn geweest? Terwijl de twee mannen naar de uitgang lopen, komt er juist een MS-patiënte aan die al enige tijd met CamPath behandeld wordt. “Kijk”, zegt Compston tegen de Amerikaanse CEO die met zijn hoofd waarschijnlijk alweer in Texas zit, “dit is Mary Peck, één van onze patiënten die goed op de medicatie heeft gereageerd.”

Jeffrey Buckalter praat met Compston en ontmoet Mary Peck

“Heel veel herinner ik me niet meer van die ontmoeting”, vertelt Peck een kleine tien jaar later, “het is al zo lang geleden. Ik kan me nog vaag herinneren dat ik een Amerikaan ontmoette bij het ziekenhuis, maar ik realiseerde me niet dat het een belangrijk moment was. Ik had geen idee wat de stand van zaken rond CamPath was. Ik kwam net terug van een afspraak met Alasdair Coles. Maar ik zal wel erg positief over mijn behandeling zijn geweest.” Peck is zeker positief geweest, zo positief zelfs dat Buckalter zich bedenkt en van gedachten verandert. “Dat was echt geweldig”, vertelt Compston, “hij luisterde vijf tot tien minuten en hij veranderde van gedachten. Hij haalde het geld bij elkaar om in een fase-II-trial te investeren. Zonder dit geweldige toeval was het medicijn denk ik ten gronde gegaan.”

De toevallige ontmoeting met Mary Peck laat volgens Compston zien hoe belangrijk het verhaal van de individuele patiënt is.

## Studies en toelating

Kort nadat Mary Peck op het laatste moment redding heeft gebracht, wordt Ilex Oncology verkocht aan Genzyme. “Genzyme werkte nauw met ons samen om de fase-II-trial op te zetten”, vertelt Compston. “Dat was een zeer goed wetenschappelijk opgezette studie die de werkzaamheid van alemtuzumab bij

Als Mary Peck in 2000 op 26-jarige leeftijd de diagnose MS krijgt, gaat het snel bergafwaarts met haar. “Ik verloor mijn gezichtsvermogen en raakte verlamd. Ik was er echt kapot van. Ik zag mijn hele toekomst in elkaar storten.” Na ongeveer een jaar verwijst haar arts haar door naar Compston in Cambridge. “Professor Compston vertelde me dat er een nieuw medicijn was en dat ze er nog niet alles van wisten. Ik dacht: ‘erger kan het toch niet worden’ en wilde het wel proberen.”

Het is een keuze die voor Peck goed uitpakt. “Het effect was geweldig. Ik kon weer beter lopen, mijn zicht verbeterde. Ik kreeg mijn leven weer terug. Ik heb nu een baan en een dochtertje van vijf. Daarom denk ik dat ik wel zeer positief tegen die CEO zal zijn geweest. Ik hoop dat het middel beschikbaar komt voor andere patiënten en dat die hetzelfde ervaren als ik: dat je op bepaalde momenten vergeet dat je MS hebt. Dat is echt een geweldig gevoel.”



Mary Peck

In de fase-III-studies wordt ervoor gekozen om Lemtrada, zoals CamPath inmiddels is gedoopt, head-to-head te onderzoeken

MS heel precies testte.” In 2007 blijken de resultaten van de trial zeer positief te zijn. “Een duidelijker resultaat was niet mogelijk. En toen moesten we fase-III-studies doen.” Net als in de fase-II-studie wordt ervoor gekozen om Lemtrada, zoals CamPath inmiddels is gedoopt, head-to-head te onderzoeken. “We wilden superioriteit bewijzen tegenover een ander medicijn, in dit geval Rebif (hoge dosering subcutaan interferon beta-1a, op dat moment de standaardbehandeling van MS). Dat terwijl alle andere medicijnen voor MS tegen placebo’s waren getest.”

De fase-III-studies bestaan uit twee onderzoeken. Uit het eerste, in naïeve patiënten, komt naar voren dat Lemtrada significant effectiever is dan Rebif wat betreft het reduceren van relapses. Wat betreft het vertragen van de invaliditeit wordt er geen significant verschil gevonden. Uit het tweede onderzoek, in patiënten die al waren behandeld, komt wel een significant verschil wat betreft zowel de relapses als de invaliditeit naar voren. De uitkomsten van deze onderzoeken zijn erg belangrijk omdat op basis van de uitslagen al dan niet een registratie-aanvraag voor Lemtrada kan worden gedaan.

“Dat er bij het eerste onderzoek geen significantie werd bereikt wat betreft de invaliditeit was een grote teleurstelling”, vertelt Compston. “Ik geloofde het niet,

ik denk zeker dat het niet halen van significantie een technische kwestie is en geen echt resultaat.”

In september 2013 besluit de Europese Unie (EU) om Lemtrada toe te laten als behandeling van actieve relapsing-remitting MS. “De Europese goedkeuring is erg vooruitstrevend. Het betekent in feite dat er voor het eerst gezegd wordt dat je MS stevig en vroeg moet behandelen, in plaats van ‘escalatie-therapie’ toe te passen. Wanneer je begint met medicijnen die niet heel effectief zijn maar wel veilig, en dan langzaam maar zeker overstapt op medicatie met een hogere effectiviteit tot je op het einde het meeste effectieve medicijn geeft, dan ben je niet goed bezig. De EU heeft dit begrepen en heeft Lemtrada daarom een brede indicatie gegeven. Daarnaast heeft de EU de behandeling weer bij de artsen in de kliniek gelegd. Ik denk dat neurologen in hun eigen tempo zekerheid

“Als klinisch onderzoeker ben ik echter het meest blij met de inzichten in de ziekte die we hebben gekregen door het medicijn. Dat is voor mij en de patiënt het belangrijkste.”

In september 2013 besluit de Europese Unie (EU) om Lemtrada toe te laten als behandeling van actieve relapsing-remitting MS

en vertrouwen moeten ontwikkelen met dit middel. Het is een medicijn waar je ervaring mee moet opdoen om er goed mee te kunnen werken, maar als je zeker van je zaak bent wordt het voorspelbaar en zijn je patiënten je dankbaar.”

## De voldoening van een wetenschapper

Na de toelating binnen Europa, Canada en Australië wordt Lemtrada eind 2014 ook toegelaten tot de Amerikaanse markt. Terugkijkend op de hele geschiedenis van Lemtrada, overheerst er bij Compston een gevoel van voldoening. De vraag waar het ooit allemaal mee begon is wat hem betreft beantwoord.

“Ik denk dat dit werk laat zien dat MS zonder twijfel een immunologische aandoening is. Dat is bewezen door de klinische experimenten met Lemtrada. Het is een *big thing* om een medicijn te ontwikkelen, slechts weinig artsen slagen erin om van het idee voor een medicijn te komen tot de goedkeuring van datzelfde medicijn. Dat komt niet vaak voor en ik ben er erg blij mee. Als klinisch onderzoeker ben ik echter het meest blij met de inzichten in de ziekte die we hebben gekregen door het medicijn. Dat is voor mij en de patiënt het belangrijkste.”

Na de toelating binnen Europa, Canada en Australië wordt Lemtrada eind 2014 ook toegelaten tot de Amerikaanse markt

# HET VERHAAL ACHTER ALEMTUZUMAB

## Hoe doorzettingsvermogen, toeval en een eureka-moment MS-patiënten nieuwe hoop konden geven

Gebaseerd op een interview met Alastair Compston

Door Michiel Hordijk, Medix Publishers

Eureka moment

’00 Mary Peck krijgt op 26-jarige leeftijd de diagnose MS

’05 Genzyme werkt nauw samen om de fase-II-trial op te zetten

’10

’15

# INLEIDING: het verhaal achter het verhaal

Artsen zien resultaten van wetenschappelijk onderzoek meestal pas helemaal aan het einde van het wetenschappelijk proces. Maar zoals iedereen weet die weleens in een lab heeft staan zwoegen: de praktijk is vaak weerbarstig. De uiteindelijke publicatie verhuult veel van de noeste arbeid en de moeilijke keuzes die achter een ontdekking schuilgaan. Waarom is er gekozen voor een bepaalde dosering, een bepaald schema of bepaalde inclusiecriteria? Waar lagen de hobbels op de weg en waar ging het bijna mis?

In deze uitgave willen we een keer het verhaal achter het wetenschappelijke verhaal vertellen. Een verhaal over de grillige weg die een medicijn af moet leggen voordat het eindelijk kan doen waarvoor alle inspanningen bedoeld waren: mensen met Multiple Sclerose hoop bieden op een betere toekomst. Dit is het verhaal achter het monoklonale antilichaam alemtuzumab.

## Wat is de oorzaak van MS?

Het verhaal achter alemtuzumab begint eind jaren zeventig. MS is dan nog altijd een vrij mysterieuze ziekte. Is het een inflammatoire aandoening, een immunologische aandoening, of wellicht allebei? Of speelt een virusinfectie misschien een rol? Eén van de mensen die zich op dat moment over deze vragen het hoofd breekt, is Alastair Compston. Nadat Compston begin jaren zeventig zijn artsambul heeft behaald, specialiseert hij zich in de Middlesex Hospital Medical School (UCL) tot neuroloog.

“Ik hield me eind jaren zeventig vooral bezig met de genetische component van MS”, vertelt Compston ruim dertig jaar later in een hotel aan het Amsterdamse IJ. “Het leek er in die tijd op dat we op het genetische vlak aardige vorderingen aan het maken waren. De eerste genetische associaties voor MS ontdekten we halverwege de jaren zeventig. Helaas bleek er al snel minder vordering in de genetische aanpak te zitten dan we verwachtten.”

Ook Compston mengde zich in het debat over de oorzaak van MS. “Halverwege de jaren tachtig wilden we achter het meest waarschijnlijke mechanisme komen. Ik had het idee dat er maar één manier was om echt met een definitief antwoord



Alastair Compston

te komen: een klinisch experiment. Dat was echter makkelijker gezegd dan gedaan, want het was in de praktijk moeilijk uit te voeren.”

## Monoklonale antilichamen

Eind jaren tachtig is Compston inmiddels als professor in de Neurologie verbonden aan Cambridge University en lijkt zijn wens van een klinisch experiment bij MS toch uit te komen. “De kans om de hypothese te testen dat MS een auto-immuunaandoening is kwam toen in Cambridge het concept en de technologie

voor het maken van monoklonale antilichamen werd ontwikkeld.” Het eerste monoklonale antilichaam dat geschikt is gemaakt voor mensen, wordt CamPath-1H gedoopt, een verwijzing naar Cambridge en Pathology. Een vriend en collega van Compston, de nefroloog Martin Lockwood, wil patiënten met vasculitis met dit nieuwe middel behandelen. “Dat bleek niet zo effectief als verwacht, maar het bracht me wel op een idee: blijkbaar kon je dit middel aan mensen geven. We spraken vaak over de mogelijkheden van CamPath en ik realiseerde me dat we met behulp van dit nieuwe middel de hypothese konden testen dat MS een auto-immuunaandoening zou kunnen zijn.”

CamPath-1H richt zich specifiek tegen witte bloedcellen en is een goede kandidaat om te onderzoeken of MS een auto-immuunziekte is, aangezien het lichaam bij een auto-immuunziekte door de eigen witte bloedcellen wordt aangevallen.

Compston maakt een afspraak met Herman Waldmann, een immunologisch onderzoeker die meewerkte aan de techniek om antilichamen geschikt te maken voor mensen. “In zijn krappe kantoortje op Cambridge stelde ik voor om CamPath bij MS-patiënten te gaan gebruiken en hij was meteen enthousiast. Met z'n drieën, Lockwood, Waldmann en

ik, kwamen we er dus toe om dit te gaan doen. Dat is een goed voorbeeld van de manier waarop wetenschap vooruit komt via geluk en de uitwisseling van ideeën.”

‘Ik realiseerde me dat we met behulp van dit nieuwe middel de hypothese konden testen dat MS een auto-immuunaandoening zou kunnen zijn’

## Tegenslag na tegenslag

Nu Compston met CamPath kan toetsen of MS een auto-immuun aandoening is, rijst de vraag op welke patiënten er met dit experimentele middel behandeld zouden kunnen worden.

“Ik besloot te wachten op een patiënt voor wie er geen andere opties meer waren. Op een gegeven moment kwam er vanuit Londen een MS-patiënte naar Cambridge die steeds meer invalide werd. Zij wilde heel graag dat er iets gebeurde, ze werkte in de gezondheidszorg en was een erg welbespraakte en doortastende vrouw. We besloten bij haar als eerste CamPath te proberen. Helaas werd ze er vreselijk ziek van: ze werd rillerig en kreeg koorts

en uitslag. Bovendien kreeg ze een verergering van haar MS-symptomen. ‘s Ochtends kwam ze nog zelf het ziekenhuis binnenlopen en tussen de middag was ze verlamd. We waren bang dat we iets vreselijks hadden gedaan, ik voelde me verschrikkelijk. Gelukkig was ze de volgende dag weer hersteld van deze symptomen. Als arts vind je het vreselijk als je mensen met je behandeling zieker maakt, vooral omdat ze hun vertrouwen in jouw handen leggen.”

‘En toen kregen we ons eureka-moment: we behandelden de ziekte in een te laat stadium!’

Tot Compstons grote opluchting gaat het al snel weer beter met deze patiënte, maar ook de volgende twee patiënten worden eerst vooral veel zieker. “Het duurde twee á drie jaar voor we erachter kwamen wat er gebeurde. Door de medicatie kwamen er veel cytokinen vrij: het Cytokine Release Syndroom (CRS). Dit zorgde voor de aanvankelijke verslechtering van de symptomen. Toen we dit doorhadden gaven we patiënten naast de medicatie een hoge dosis steroïden, om de release van cytokines te onderdrukken.”

Eerste MS-patiënte die CamPath toegedient krijgt in een laat stadium van de ziekte

Maar CRS blijkt slechts de eerste in een rij van obstakels te zijn. “De tweede tegenslag was dat sommige patiënten thyreotoxicose ontwikkelden. Een kwart van de patiënten die we behandelden kreeg deze aandoening.” De grootste tegenslag komt echter eind jaren negentig. “Na een jaar of acht hadden we bijna veertig patiënten behandeld. We keken naar onze resultaten en zagen dat alle patiënten zieker waren geworden. Dat was echt een grote teleurstelling.” Compston overweegt zelfs om de stekker uit het project te trekken.

## Eureka-moment onder de druilregen

Inmiddels werkt Compston samen met een jonge onderzoeker aan het CamPath project: Alasdair Coles. Met zijn tweeën breken ze zich het hoofd over de vraag waarom de patiënten er slechter op worden.

“Ik kan me nog goed een zaterdagmiddag voor de geest halen waarop we wat gedeprimeerd naar de data zaten te staren. Buiten drupte de regen van de bomen, het was echt zo'n donkere Engelse dag. En bij ons binnen was het net zo somber als buiten. Het was een moeilijke tijd. Coles was een jongeman die aan zijn carrière werkte en ik voelde me er verantwoordelijk voor dat ik hem op dit kansloze project had gezet.”

### VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

**Lemtrada**® Lemtrada 12 mg concentraat voor oplossing voor infusie. Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke flacon bevat 12 mg alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml). **Therapeutische indicaties:** Lemtrada is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met actieve RRMS (‘Relapsing-remitting’ MS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken. **Dosering en wijze van toediening:** **Dosering:** De aanbevolen dosering Lemtrada is 12 mg/dag, toegediend in 2 behandelingskuren: initiële behandelingskuur gedurende 5 opeenvolgende dagen en tweede behandelingskuur gedurende 3 opeenvolgende dagen, 12 maanden na de initiële behandelingskuur. **Wijze van toediening:** Lemtrada moet in verdunde oplossing door middel van intraveneuze infusie over een tijdsperiode van ongeveer 4 uur worden toegediend. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥ 1/10): bovenste luchtweg- en urineweginfecties, lymfopenie, leukopenie, infusie gerelateerde reacties. Behandeling kan ook het risico op de ontwikkeling van auto-immuunziekten vergroten, waaronder ITP (idiopathische trombocytopenische purpura, 1%), schildklierstoornissen (36%) of, zelden, nefropathieën (zoals anti-GBM) (0,3%). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Behandeling met Lemtrada moet worden geïnitieerd en uitgevoerd onder supervisie van een neuroloog. Specialisten en middelen (oa. voor de behandeling van overgevoelgheds en/of anafylactische reacties) voor een tijdige diagnose en beheersing van de meest voorkomende bijwerkingen moeten beschikbaar zijn. Patiënten die worden behandeld met Lemtrada, moeten de Patiëntenwaarschuwingkaart en de Handleiding voor de patiënt krijgen, geïnformeerd worden over de risico's en akkoord gaan met de maandelijkse follow-up gedurende 48 maanden na de laatste infusie, voor aanvang van de behandeling en vervolgens eenmaal per maand gedurende 48 maanden na de laatste infusie, moet een bloed- en urine onderzoek (o.a. volledige bloedtelling met differentiatie, serumcreatinine, microscopische urineanalyse) worden uitgevoerd en tevens vóór aanvang van de behandeling en vervolgens om de 3 maanden tot 48 maanden na de laatste infusie, moeten schildklierfunctietesten worden uitgevoerd. Ook moet de patiënt eraan worden herinnerd alert te zijn op symptomen en om bij twijfel direct medische hulp in te roepen. **Vaccinatie:** Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste 6 weken voorafgaand aan de behandeling met Lemtrada overeenkomstig lokale voorschriften worden geïnjecteerd. **Premedicatie:** op de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur moeten patiënten onmiddellijk vóór de toediening van Lemtrada een premedicatie met corticosteroiden krijgen. Orale profylaxe tegen herpesinfectie moet worden gegeven aan alle patiënten vanaf de eerste dag van elke behandelingskuur en ten minste gedurende 1 maand na de behandeling worden voortgezet. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten anders dan MS, zoals bestaande schildklierstoornissen; dit kan ook risico's met zich mee brengen voor zwangere vrouwen. **Zwangerschap en borstvoeding:** vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 4 maanden na een Lemtrada behandeling. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens de behandeling met Lemtrada en gedurende 4 maanden na de laatste infusie van elke kuur. **Contra-indicaties:** Overgevoelghed voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de hulpstof(fen). Hiv-infectie (humaan immunodeficiëntievirus). **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, Verenigd Koninkrijk. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/13/869/001. **Afleverstatus:** geneesmiddel op medisch voorschrift. Lees voor gebruik de volledige productinformatie. **Datum van de herziening van de tekst** 17/12/2013. De volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar bij de registratiehouder: Genzyme Nederland, Postbus 5056, 1410 AB Naarden of te vinden op <http://www.ema.europa.eu/>.

Compston ontdekt de eerste genetische associaties voor MS

'75

Idee voor de uitvoer van een klinisch experiment

'80

CamPath-1H: Het eerste monoklonale antilichaam dat geschikt is gemaakt voor mensen

'85

'90

'95

genzyme  
A SANOFI COMPANY

MEDIX  
online and offline tools for medical publishing

LEMTRADA®  
alemtuzumab<sup>®</sup>

© 2015 Medix Publishers BV. Alle rechten voorbehouden.