



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Translating preclinical insights into early psychopharmacology trials: application of the IB-Derisk analyser tool**

Dijkstra, F.M.

### **Citation**

Dijkstra, F. M. (2025, December 4). *Translating preclinical insights into early psychopharmacology trials: application of the IB-Derisk analyser tool*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4284607>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4284607>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

**APPENDICES**

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**

## INTRODUCTIE

De ontwikkeling van geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen blijft achter ten opzichte van andere therapeutische domeinen. Een aanzienlijk percentage van potentieel nieuwe geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen wordt in een laat stadium van de ontwikkeling gestopt vanwege problemen met veiligheid of effectiviteit. Dit wordt vaak toegeschreven aan het ontbreken van diermodellen die de therapeutische effectiviteit van een nieuw middel kunnen voorspellen. Het verbeteren van deze diermodellen vereist echter een diepgaande heroverweging van psychiatrische ziekteconstructen, wat gezien de complexiteit hiervan niet eenvoudig te realiseren is.

Een eenvoudiger te behalen verbetering in de geneesmiddelenontwikkeling voor psychiatrische aandoeningen is het zo ontwerpen van studies dat fundamentele farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) kenmerken – zoals blootstelling op de plaats van werking en target-modulatie – al in de vroege ontwikkelingsfasen worden onderzocht. Een belangrijke voorwaarde voor therapeutische werkzaamheid is namelijk dat het onderzoeksmiddel de hersenen bereikt en daar zijn farmacologische effect heeft. Empirische analyses van geneesmiddelenontwikkelingsprogramma's laten zien dat in bijna de helft van de studies die faalden door gebrek aan werkzaamheid in fase II, zulke fundamentele eigenschappen niet werden onderzocht of aange-toond in de vroege fasen van klinische ontwikkeling. De 'IB-Derisk analyser' tool is ontwikkeld om rationele geneesmiddelenontwikkeling te ondersteunen door resultaten uit preklinische en klinische studies te integreren en daarmee inzicht te bieden in het farmacologisch profiel van een nieuw geneesmiddel. Het ontwikkelen van geneesmiddelen op deze rationele manier kan voorkomen dat de ontwikkeling van een nieuw middel in een laat stadium mislukt.

### IB DERISK ANALYSER TOOL

De IB-Derisk analyser tool kan worden gebruikt om de vaak uitgebreide en complexe preklinische gegevens zoals beschreven in de 'Investigator's Brochure' (IB) samen te vatten in een gestructureerd overzicht van één pagina. Tijdens uitvoer van de klinische studies in mensen kan het overzicht worden bijgewerkt met nieuwe bevindingen uit deze studies. Zo kan getoetst worden of de daadwerkelijke uitkomsten overeenkomen met de voorspellingen. Door de resultaten van alle uitgevoerde preklinische en klinische experimenten in het overzicht op te nemen, ontstaat een volledig beeld van het onderzoeksmiddel. Dit helpt bij het identificeren van ontbrekende cruciale gegevens, het opsporen van veiligheidsproblemen, het duiden van bevindingen en het bevorderen van communicatie tussen onderzoekers.

Het IB-Derisk analyser overzicht wordt verkregen in vier stappen. In de eerste stap worden de doseringen van het onderzoeksmiddel en de bijhorende maximale

concentratie ( $C_{\max}$ ) en totale blootstelling (oppervlakte onder de curve (AUC)) ingevoerd, afkomstig van farmacokinetiek (PK)-studies met een eenmalige dosering van het onderzoeksmiddel. Indien in een PK-studie verschillende doseringen zijn toegediend, wordt elke dosering als een afzonderlijk experiment beschouwd dat individueel in de IB-Derisk analyser tool wordt ingevoerd. In de tweede stap worden de resultaten van niet-PK-studies, zoals diermodellen voor ziektes of farmacologische veiligheidsstudies, ingevoerd. Voor dit soort studies worden PK-waarden vaak niet gerapporteerd, maar de ontbrekende  $C_{\max}$ - en AUC-waarden kunnen redelijkerwijs worden afgeleid uit de PK-studies in dezelfde diersoort. De derde stap bestaat uit het invoeren van de resultaten van PK-studies waarin meervoudige doseringen van het onderzoeksmiddel zijn toegediend, en de resultaten van acute toxicologische studies. Voor deze studies kunnen ontbrekende PK-gegevens vaak worden geschat op basis van intra-en extrapolatie van de PK-studies. De laatste stap bestaat uit het toekennen van een kleurcodering aan de resultaten van de verschillende studies op basis van de waargenomen effecten. Wanneer de kleurcodering is toegevoegd, kunnen de experimenten worden gerangschikt op  $C_{\max}$  of een andere PK-parameter, om een visuele indruk te krijgen van de dosis-responscurves. Het IB-Derisk analyser overzicht van een onderzoeksmiddel met een gunstig kleurpatroon begint met witte rijen voor doseringen zonder farmacologische effecten, gevolgd door groene rijen die gewenste effecten aanduiden. Ongewenste effecten verschijnen daarna, te beginnen met geel voor milde bijwerkingen, oplopend naar oranje en rood voor ernstigere bijwerkingen.

Het verkregen IB-Derisk analyser overzicht moet vervolgens op de juiste manier worden gelezen om belangrijke eigenschappen van het onderzoeksmiddel te beoordelen. Allereerst moet de 'translatability' van het middel worden geëvalueerd. Hiervoor is het van belang na te gaan of vergelijkbare effecten optreden bij dezelfde blootstellingsniveaus in verschillende preklinische diersoorten. Een homogene verdeling over meerdere soorten vergroot de kans dat ook de mens in dit patroon zal passen. Vervolgens moet een inschatting worden gemaakt van de te verwachten farmacologisch actieve dosering waarbij gewenste effecten optreden. Dit is essentieel om een geschikte startdosering voor een klinische studie te kunnen bepalen. Daarnaast moet aan de hand van het overzicht worden beoordeeld of het optreden van effecten overeenkomt met het gewenste profiel. Dit houdt in dat bij de laagste doseringen geen effecten worden waargenomen (wit), gevolgd door het optreden van gewenste effecten (groen) bij oplopende doseringen. Ongewenste effecten treden pas op bij hogere doseringen (geel, oranje, rood). Wanneer deze ongewenste effecten het gewenste profiel volgen, nemen zij geleidelijk en voorspelbaar in ernst toe – zichtbaar in de kleurcodering van geel naar oranje en uiteindelijk rood. In dit beoordelingsproces speelt de kleurcodering dus een essentiële rol. Door het kleurpatroon te beoordelen, wordt in een oogopslag duidelijk of het middel een geordend patroon over meerdere prek-

linische soorten (goede translatability) vertoont en of gewenste effecten (groen) bij lagere blootstellingsniveaus optreden dan ongewenste effecten (geel, oranje, rood). Het kleurpatroon geeft tevens inzicht in de steilheid van de dosis-responscurve: ontstaan ernstige bijwerkingen geleidelijk, dan is dit zichtbaar als een opeenvolging van gele, vervolgens oranje en uiteindelijk rode effecten; treden ernstige ongewenste effecten daarentegen abrupt op, dan verschijnen direct rode effecten zonder voorafgaande gele of oranje effecten.

#### DEZE THESIS

In dit proefschrift is onderzocht hoe de IB-Derisk analyser tool toegepast kan worden in vroege fase geneesmiddelenstudies voor de ontwikkeling van psychoactieve stoffen. In **Hoofdstuk II** is een semi-kwantitatieve analyse uitgevoerd naar de nauwkeurigheid waarmee preklinische data, samengevat in een IB-Derisk analyser overzicht, farmacologische actieve en veilige doseerranges kunnen voorspellen. In **Hoofdstuk III, IV, V** en **VI** wordt beschreven hoe de IB-Derisk analyser tool werd gebruikt bij de ontwikkeling van drie individuele onderzoeksmiddelen. Daarnaast is onderzocht of het visualiseren van studieresultaten in het IB-Derisk analyser overzicht daadwerkelijk resulteerde in een beter inzicht in de farmacologie van het onderzoeksmiddel. Ten slotte is onderzocht of het verkregen IB-Derisk analyser overzicht nuttig was bij de besluitvorming rondom verdere ontwikkeling van de onderzoeksmiddelen.

#### TRANSLATABILITY

Het kleurpatroon in het IB-Derisk analyser overzicht van alle drie individuele onderzoeksmiddelen beschreven in **Hoofdstuk III, IV, V** en **VI** van dit proefschrift, wees op een goede translatability. De onderzoeksmiddelen veroorzaakten dus vergelijkbare effecten bij dezelfde blootstellingswaardes in verschillende preklinische soorten. Dit resultaat is enigszins vertekenend, aangezien middelen met een slechte transleerbaarheid niet zonder zorgvuldige overwegingen verder zouden zijn ontwikkeld. In de discussie van dit proefschrift wordt dieper ingegaan op twee middelen waarvan het IB-Derisk overzicht niet indicatief was voor een goede transleerbaarheid: BIA 10-2474, een FAAH-remmer, en TGN1412, een CD28-superagonistisch antilichaam.

In het geval van BIA 10-2474 maakte het IB-Derisk analyser overzicht duidelijk dat er aanzienlijke verschillen waren in de verdraagbaarheid van het middel tussen verschillende preklinische diersoorten. Bij het sorteren van het overzicht op blootstellingsniveau verscheen niet het verwachte kleurpatroon van witte lijnen (geen effect), via groen (gewenst effect), naar geel, oranje en rood (milde tot ernstige effecten). In plaats daarvan toonde het overzicht een rommelig kleurpatroon waarbij een bepaald blootstellingsniveau in de ene diersoort ernstige toxicologische effecten veroorzaakte, terwijl datzelfde niveau in een andere soort zonder problemen werd verdragen.

Ondanks deze duidelijke discrepantie werd hier geen nader onderzoek naar verricht. In de daaropvolgende klinische studie ontwikkelden gezonde vrijwilligers ernstige neurologische complicaties, waarvan één met dodelijke afloop. Analyse achteraf liet zien dat in de klinische studie met gezonde vrijwilligers doseringen veel verder waren opgehoogd dan nodig voor maximale FAAH-remming. Bij deze hoge doseringen beïnvloedde het middel waarschijnlijk ook andere receptoren die effecten veroorzaken waar mensen gevoelig voor zijn, wat heeft geleid tot de ernstige neurologische complicaties.

Het IB-Derisk overzicht van TGN1412 maakte onder andere inzichtelijk dat preklinische veiligheidsonderzoeken slechts in één diersoort waren uitgevoerd – een onvoldoende basis om de transleerbaarheid naar de mens betrouwbaar te kunnen inschatten. Dit werd echter niet herkend en bij de eerste toediening van dit middel aan gezonde vrijwilligers ontwikkelden zij allen een hevige cytokine storm waarvoor opname op de Intensive-Care nodig was. In beide gevallen had het IB-Derisk overzicht kunnen bijdragen aan het eerder signaleren van potentiële risico's, en zo mogelijk de ernstige gevolgen in de klinische studies kunnen voorkomen.

#### BEPALEN VAN EEN GESCHIKTE STARTDOSERING

Om de startdosering te bepalen, is het van belang om goed te kijken naar het gedeelte van het IB-Derisk overzicht dat de lage blootstellingsniveaus toont waarbij nog geen waarneembare effecten optreden in preklinische modellen. Dit niveau wordt in het overzicht weergegeven door een reeks witte lijnen. Hierbij moet er rekening mee worden gehouden dat er verschillende redenen kunnen zijn waarom er geen effecten worden gerapporteerd in de IB. Ten eerste is het mogelijk dat er wel effecten zijn waargenomen, maar niet gerapporteerd omdat deze buiten het doel van de studie vielen – bijvoorbeeld milde gedragsveranderingen in een specifieke PK-studie. Ten tweede, en betrouwbaarder, kan expliciet worden bevestigd dat er geen effecten zijn waargenomen. Dit 'no-observed effect level' (NOEL) wordt in het IB-Derisk overzicht weergegeven als de hoogste dosering met een witte lijn, net onder het eerste dosering-niveau met een groene lijn. Als duidelijk is dat deze NOEL-lijn een dosering vertegenwoordigt waarbij wel enige targetactiviteit aanwezig is, maar nog geen van de effecten die bij de eerstvolgende (groene) dosering worden gezien, dan komt deze hoogste (witte) NOEL waarschijnlijk overeen met het 'Minimum Anticipated Biological Effect Level' (MABEL). Het laagste 'groene' niveau vertegenwoordigt dan de farmacologisch actieve dosering (PAD). Het vaststellen van deze niveaus wordt beschouwd als een degelijke basis voor het bepalen van de startdosering.

Het concept van MABEL werd in 2007 formeel opgenomen in de Europese richtlijnen voor 'first-in-human' (FIH) studies na het hierboven beschreven incident met TGN1412 in 2006, waarbij de startdosering ver boven de MABEL lag. In het IB-Derisk overzicht van TGN1412 kon geen NOEL of MABEL worden geïdentificeerd, wat blijkt

uit het ontbreken van witte lijnen bij de laagste doses/blootstellingen. Dit betekende dat uit de gepubliceerde dierstudies in de IB niet kon worden afgeleid bij welke blootstelling farmacologische effecten begonnen op te treden. Dit was een van de oorzaken van de foutieve inschatting van de laagste farmacologisch/biologisch actieve dosering van TGN1412, wat leidde tot de bovengenoemde ernstige gevolgen.

Hoewel MABEL sinds 2007 is opgenomen in de richtlijnen, bevatten veel IB's nog steeds geen witte lijnen die een niveau zonder observeerbare effecten aanduiden. De semi-kwantitatieve analyse van IB's voor centraal zenuwstelsel (CZS)-actieve verbindingen, zoals beschreven in **Hoofdstuk II**, toonde aan dat in 32% van de studies de laagst geteste preklinische dosering al farmacologisch actief was, wat betekent dat het volledige doseringsbereik niet is onderzocht. Ook bleek dat in 58% van de studies de startdosering werd gekozen zonder rekening te houden met MABEL of de farmacologisch actieve doseringsrange. Een belangrijke reden hiervoor is dat de startdosering voor FIH-studies nog vaak wordt berekend als een fractie (vaak 10%) van de hoogste 'veilige' dosering – de 'No Observable Adverse Effect Level' (NOAEL) – in de meest gevoelige diersoort.

Voor alle drie individuele onderzoeksmiddelen die in **Hoofdstuk III, IV, V, en VI** van dit proefschrift worden beschreven, werd het IB-Derisk analyser overzicht gebruikt om een geschikte startdosering te bepalen. In alle drie gevallen werd bij het bepalen van de startdosering rekening gehouden met de NOAEL en het blootstellingsniveau waarop farmacologische activiteit werd verwacht. De gekozen startdosering bevond zich in het IB-Derisk overzicht steeds op het grensvlak van de witte en groene lijnen. In lijn met de voorspellingen gebaseerd op het IB-Derisk overzicht werd de startdosering van alle drie onderzoeksmiddelen goed verdragen, en werd er geen farmacologische activiteit waargenomen.

Gezamenlijk illustreren de TGN1412-casus en de in dit proefschrift beschreven IB-Derisk analyser overzichten van de individuele onderzoeksmiddelen het belang van het in acht nemen van de te verwachten farmacologisch actieve doseerrange bij het bepalen van de startdosering voor een klinische studie.

#### VOORSPELLEN VAN DOSERINGEN WAARBIJ GEWENSTE EFFECTEN OPTREDEN

Een middel kan pas therapeutische effect hebben als deze de targetlocatie bereikt en daar de beoogde farmacologische werking uitoefent. Daarom is het opnemen van metingen van de beoogde farmacologische activiteit in FIH-studies van cruciaal belang. Metingen van farmacologische activiteit kunnen tijdens de uitvoer van de klinische studie worden gebruikt om dosis-escalatiestappen te sturen en om bevindingen farmacologisch te duiden. Het belang hiervan kan worden geïllustreerd aan de hand van het voorbeeld van de BIA 10-2472-studie zoals hierboven beschreven. In de FIH-studie met BIA 10-2474 werden beperkte metingen van farmacologische

activiteit uitgevoerd. De resultaten hiervan waren niet beschikbaar tijdens het bepalen van de dosis-escalatiestappen, die uitsluitend gebaseerd waren op uitkomsten met betrekking tot veiligheid en verdraagbaarheid. Hierdoor werden de doseringen onbedoeld verhoogd tot niveaus die ongeveer 12 keer hoger waren dan nodig voor maximale remming van humane enzym 'fatty acid amide hydrolase' (FAAH). Bij deze doseringen ontwikkelden gezonde vrijwilligers de beschreven ernstige bijwerkingen, waarschijnlijk als gevolg van remming van niet-specifieke hydrolasen in het CZS. Als de FIH-studie met BIA 10-2474 metingen van farmacologische activiteit had opgenomen die samen met PK- en veiligheidsgegevens waren geëvalueerd ter ondersteuning van dosis-escalatiebeslissingen, was het toedienen van doseringen ruim boven de maximale FAAH-remming mogelijk niet gebeurd. Wanneer in dit geval de IB-Derisk analyser tool was ingezet, had mogelijk eerder herkend kunnen worden dat de dosis werd verhoogd tot een niveau dat ruim boven de benodigde dosering voor maximale FAAH-remming lag.

In de semi-kwantitatieve analyse, beschreven in **Hoofdstuk II**, werd onderzocht of doseringen waarbij farmacologische effecten optreden bij mensen voorspeld kunnen worden op basis van preklinische studies. Dit werd onderzocht door de overlap te berekenen tussen waargenomen farmacologisch actieve doseringen in preklinische en klinische studies. Farmacologisch actieve doseringen werden gedefinieerd als doseringen waarbij zowel primaire (gewenste) als secundaire (ongewenste) farmacologische effecten optraden, mits deze gerelateerd waren aan het werkingsmechanisme van het middel. Uit de analyse bleek dat er een overlap van 84% was tussen de humane equivalente dosis (HED) van preklinisch en klinisch waargenomen farmacologisch actieve doseringen. Dit wijst erop dat preklinische modellen de dosering nodig voor farmacologische activiteit in klinische studies goed kunnen voorspellen. Deze overlap van 84% is waarschijnlijk een overschatting omdat het zowel gewenste als ongewenste farmacologische effecten omvat. In de semi-kwantitatieve analyse werd de overlap tussen doseringen specifiek gekoppeld aan gewenste farmacologische effecten in preklinische en klinische studies niet onderzocht. Echter, in de overgrote meerderheid van de geïncludeerde klinische studies werd het onderzochte middel goed verdragen tot aan de hoogste toegediende dosering. Dit suggereert dat het klinisch farmacologisch actieve dosisbereik voornamelijk bestond uit beoogde farmacologische effecten die verband hielden met het werkingsmechanisme van de stof. De waargenomen overlap van 84% laat daarom zien dat gegevens uit preklinische modellen over het algemeen goed voorspellen bij welke doseringen farmacologische activiteit optreedt en gewenste effecten bij mensen kunnen worden verwacht.

In **Hoofdstuk IV** van deze thesis worden de resultaten van een FIH-studie met ALKS 7119 beschreven. Dit middel was ontworpen als een NMDA-receptor antagonist, maar had ook affiniteit voor andere receptoren. Het IB-Derisk analyser overzicht gaf een indicatie van de affiniteit van ALKS 7119 voor de verschillende receptoren

ten opzichte van elkaar. Op basis hiervan kon een dosis-concentratiebereik worden voorspeld, waarvan werd verwacht dat het voornamelijk invloed zou hebben op de NMDA-receptor. Uit het 1B-Derisk analyser overzicht bleek dat ALKS 7119 de hoogste affiniteit had voor de 'Serotonin Transporter' (SERT)-receptor. Zoals voorspeld op basis van het 1B-Derisk-analyser overzicht, bleek uit de PD studie (NeuroCart en neuro-endocriene effecten) met ALKS 7119 dat ALKS 7119 inderdaad vergelijkbare farmacologische effecten veroorzaakte als SERT-inhibitoren. Het werd ook duidelijk dat doseringen nooit zouden kunnen worden opgehoogd tot doseringen nodig voor NMDA-antagonisme vanwege het optreden van ongewenste effecten bij deze doseringen. Er is daarom besloten ALKS 7119 niet verder te ontwikkelen.

Voor TAK-653, beschreven in **Hoofdstuk v** en **Hoofdstuk vi** van deze thesis, konden de blootstellingsniveaus waarbij gewenste farmacologische effecten optraden rechtstreeks worden vergeleken tussen preklinische diersoorten en mensen. Dit was mogelijk doordat in zowel ratten als mensen vrijwel identieke biomarkers voor farmacologische activiteit werden gebruikt. Op basis van het 1B-Derisk analyser overzicht werd een doseringsniveau zonder voorspelde farmacologische activiteit als lage dosis aangemerkt en een doseringsniveau met voorspelde farmacologische activiteit als hoge dosis. In overeenstemming met de voorspellingen, leidde de hoge dosis TAK-653 tot een toename van de door transcraniële magnetische stimulatie (TMS) opgewekte motorische respons bij mensen, terwijl de lage dosis dit effect niet liet zien. Daarnaast was het NeuroCart-profiel van TAK-653 consistent met het werkingsmechanisme en indicatief voor stimulerende effecten op het CZS. In dit geval hielp het 1B-Derisk analyser overzicht om vergelijkbare effecten bij gelijke blootstellingsniveaus in zowel preklinische als klinische studies te identificeren.

Samenvattend toont de semi-kwantitatieve analyse beschreven in **Hoofdstuk ii** van deze thesis aan dat gegevens uit preklinische modellen doorgaans goed voorspellen bij welke doseringen farmacologische effecten bij mensen kunnen worden verwacht. Daarnaast laten de studies met individuele geneesmiddelen beschreven in **Hoofdstuk iv**, **v** en **vi** van deze thesis zien hoe het 1B-Derisk analyser overzicht gebruikt kan worden om de aard van farmacologische effecten van nieuwe middelen bij mensen te voorspellen. De individuele studies beschreven in **Hoofdstuk iv**, **v** en **vi** van deze thesis illustreren hoe de 1B-Derisk analyser tool ingezet kan worden om klinische bevindingen in context te plaatsen, en zo beter farmacologisch begrip van nieuwe middelen te verkrijgen.

#### VOORSPELLEN VAN DOSERINGEN WAARBIJ ONGEWENSTE EFFECTEN OPTREDEN

Om te onderzoeken of de 1B-Derisk analyser tool goed verdragen doseringen in mensen kan voorspellen, werd in **Hoofdstuk ii** van deze thesis een semi-kwantitatieve analyse beschreven. Daarin werd de verhouding berekend tussen de hoogste goed

verdragen doseringen in uitgevoerde klinische studies en de NOAELs die in preklinische studies waren vastgesteld. De analyse toonde aan dat in een minderheid van de studies (4 van de 25 [16%]) dosisbeperkende effecten bij mensen optraden bij doseringen of blootstellingsniveaus die lager waren dan de preklinisch vastgestelde NOAELs. De dosisbeperkende effecten in deze studies – met een GABA<sub>A</sub>-modulator, twee histaminerge verbindingen en een partiële agonist van de 'Trace Amine-Associated Receptor' (TAAR) – kwamen overeen met de werkingsmechanismen van de onderzochte middelen en bestonden uit ataxie, hypotensie, slaperigheid, slapeloosheid en misselijkheid. Opvallend was dat beide histaminerge middelen bij mensen niet werden verdragen op doseerniveaus die in preklinische diersoorten goed verdragen werden. Eén van deze stoffen betrof oxathridine, beschreven in **Hoofdstuk iii** van deze thesis, die pseudo-hallucinaties veroorzaakte bij gezonde vrijwilligers. Retrospectief waren er mogelijk al aanwijzingen voor psychiatrische bijwerkingen van dit middel, aangezien apen in preklinische studies opvallend gedrag vertoonden – zoals onverwacht menselijk contact zoeken en accepteren – al werd dit pas geobserveerd bij blootstellingsniveaus 300 keer hoger dan de niveaus waarbij pseudo-hallucinaties bij mensen optraden.

De semi-kwantitatieve analyse toonde ook aan dat in vijf van de 25 studies (20%) de dosering in de klinische studies werd opgehoogd tot blootstellingsniveaus boven de NOAEL. In deze studies konden verwachte bijwerkingen goed worden gemonitord met behulp van intensieve cardiovasculaire monitoring of NeuroCart-metingen, wat verklaart waarom dosisverhoging boven de NOAEL mogelijk was. In twee van deze studies, beide met een cannabinoïd-agonist, werd verdere dosisverhoging echter beperkt door reversibele psychiatrische effecten, waaronder derealisatie, auditieve en visuele hallucinaties en angst – effecten die in preklinische studies niet waren waargenomen. Voor beide middelen gold echter dat de NOAEL was gebaseerd op cardiovasculaire effecten, die bij mensen voldoende nauwkeurig gemonitord konden worden om het verhogen van de dosering op tijd te stoppen.

Het 1B-Derisk analyser overzicht van de individuele middelen beschreven in **Hoofdstuk iii**, **iv**, **v** en **vi** van deze thesis toonde een gunstig kleurpatroon waarbij gewenste effecten optraden bij lagere blootstellingsniveaus dan ongewenste effecten. Voor ALKS 7119 en TAK-653, beschreven in respectievelijk **Hoofdstuk iv** en **v** en **Hoofdstuk vi**, was dit patroon ook zichtbaar bij gezonde vrijwilligers. Voor oxathridine, beschreven in **Hoofdstuk iii**, gold dit echter niet: in de studie met gezonde vrijwilligers konden de doseringen niet worden opgehoogd tot blootstellingsniveaus die in preklinische studies met gewenste farmacologische effecten waren geassocieerd, vanwege het optreden van pseudo-hallucinaties.

Concluderend tonen de semi-kwantitatieve analyse en de individuele studies beschreven in deze thesis aan dat preklinische data over het algemeen betrouwbaar goed verdragen doseringsniveaus in mensen kunnen voorspellen. De studies met

oxathridine en cannabinoïd-agonisten benadrukken echter dat onderzoekers alert moeten blijven op mogelijke psychiatrische bijwerkingen bij het onderzoeken van nieuwe centraal werkende geneesmiddelen, aangezien psychiatrische of psychomimetische effecten niet eenvoudig uit preklinische data zijn af te leiden. In de meeste gevallen kunnen dergelijke effecten worden verwacht bij activatie van specifieke farmacologische mechanismen, zoals 5HT<sub>2</sub>-, DA<sub>2</sub>-, en CB<sub>1</sub>-receptoren, zoals beschreven in **Hoofdstuk III**. Aan de andere kant zijn sommige effecten die de NOAEL in dieren bepalen het gevolg van reversibele farmacologische mechanismen die goed begrepen zijn en nauwkeurig in mensen kunnen worden gemeten. In dergelijke gevallen kan voorzichtige dosisverhoging boven de NOAEL in klinische studies verantwoord zijn, mits intensieve monitoring wordt toegepast.

#### ONTWIKKELINGSSTATUS VAN ONDERZOEKSMIDDELEN BESCHREVEN IN DIT PROEFSCHRIFT

In dit proefschrift worden studies beschreven waarin in de vroege klinische ontwikkelingsfase fundamentele farmacologische eigenschappen van onderzoeksmiddelen zijn onderzocht, zoals blootstelling op de doelwitlocatie en targetmodulatie. Het is daarom interessant om te bekijken hoe de verkregen inzichten zijn toegepast in de verdere ontwikkeling van deze middelen en of deze aanpak daadwerkelijk leidt tot een lagere uitval in latere fasen van klinische ontwikkeling.

Van de 25 middelen die zijn opgenomen in de semi-kwantitatieve analyse beschreven in **Hoofdstuk II**, bevinden zich er nog elf in klinische ontwikkeling – wat voor vroege fase I-studies een relatief groot aandeel lijkt. Van één verbinding kon de ontwikkelingsstatus niet worden achterhaald, en de ontwikkeling van de overige dertien verbindingen is stopgezet. Bij het vergelijken van de IB-Derisk-analyser overzichten van de inmiddels gestaakte studies en de studies die zijn doorgedaan naar een volgende ontwikkelingsfase, bleek dat de mate van overlap in farmacologische activiteit tussen preklinische en klinische studies vergelijkbaar was voor beide groepen. Wel was het percentage IB-Derisk-analyser overzichten met het gewenste kleurpatroon hoger bij de momenteel nog lopende studies (64%) dan bij de stopgezette studies (38%). Hoewel het aantal middelen in de semi-kwantitatieve analyse te klein is om definitieve conclusies te trekken, suggereren deze bevindingen dat het IB-Derisk-overzicht waardevolle inzichten biedt in de kans op succesvolle ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

De individuele middelen beschreven in **Hoofdstuk III**, **IV**, **V** en **VI** van dit proefschrift, bevinden zich in verschillende fasen van ontwikkeling. De ontwikkeling van oxathridine, beschreven in **Hoofdstuk III**, werd gestaakt na de FIH-studie vanwege onacceptabele bijwerkingen in de vorm van pseudo-hallucinaties. De ontwikkeling van ALKS 7119, beschreven in **Hoofdstuk IV**, werd eveneens stopgezet, aangezien uit

de FIH-studie bleek dat verdere dosisverhoging niet zou leiden tot de plasmaspiegels benodigd voor relevante modulatie van de NMDA-receptor. Het in **Hoofdstuk V** en **VI** beschreven TAK-653 is zonder twijfel het meest succesvolle voorbeeld dat in dit proefschrift wordt beschreven. Voor dit middel gaven de bevindingen uit de PD studie bij mensen aanwijzingen voor targetmodulatie en droegen bij aan een goed farmacologisch begrip van het middel. Op basis hiervan werd besloten de ontwikkeling voort te zetten naar een fase II-studie, waarin voorlopige therapeutische werkzaamheid werd aangetoond.

#### CONCLUSIE

In dit proefschrift is onderzocht hoe de IB-Derisk analyser tool ingezet kan worden in vroege fase geneesmiddelenonderzoek naar psychoactieve stoffen, en of het visualiseren van studieresultaten in het IB-Derisk overzicht daadwerkelijk leidt tot beter inzicht in de farmacologie van het onderzochte middel. Tevens is beoordeeld of het IB-Derisk overzicht behulpzaam was bij besluitvorming over de verdere ontwikkeling van de middelen.

De studies in dit proefschrift, aangevuld met de casussen van BIA 10-2474 en TGN1412, laten zien op welke manieren de IB-Derisk analyser gebruikt kan worden om de translatability van een nieuw middel te beoordelen en farmacologisch actieve doseringen in mensen te voorspellen. Ook wordt duidelijk hoe de beoordeling van het kleurprofiel van (ongewenste) effecten in het IB-Derisk overzicht kan bijdragen aan het opzetten van een veilige en informatieve dosis-escalatie en monitoring tijdens klinische studies.

Bij alle drie afzonderlijke middelen die in dit proefschrift zijn beschreven, leverde het gebruik van het IB-Derisk overzicht waardevolle inzichten op in hun farmacologische profiel. Dit stelde onderzoekers in staat om in alle gevallen een onderbouwde beslissing te nemen over het al dan niet voortzetten van de ontwikkeling van het middel.

Uit de semi-kwantitatieve analyse in **Hoofdstuk II** en de studie met oxathridine in **Hoofdstuk III** bleek dat psychiatrische bijwerkingen, zoals pseudo-hallucinaties, nauwelijks voorspelbaar zijn op basis van dierstudies. Daarnaast werd aangetoond dat psychoactieve middelen bij mensen vaak al effect hebben bij lagere doseringen dan bij proefdieren. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn een hogere gevoeligheid van mensen voor psycho-actieve middelen of het gebruik van sensitievere meetmethoden in klinisch onderzoek.

Samenvattend laat dit proefschrift zien dat de IB-Derisk analyser tool, ondanks de blijvende onzekerheden bij het vertalen van preklinische data naar humane effecten, waardevol kan bijdragen aan een rationele en zo veilig mogelijke ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.