

Conclusies RSNN Expert Meeting - Precision medicine voor chronische aandoeningen aan de hand van biomarkers: diabetische nefropathie als casus, 18 Februari 2020

In de RSNN expert meeting op 18 februari 2020 zijn mogelijke onderzoeksvragen rondom het thema '*Precision medicine* voor chronische aandoeningen' besproken en verder uitgewerkt aan de hand van diabetische nefropathie als voorbeeld. Een vijftiental inhoudsdeskundigen en stakeholders werden op persoonlijke titel uitgenodigd om over dit thema te discussiëren. De deelnemers hebben kennis over en ervaring met het behandelde onderwerp door hun specifieke werkervaring bij de overheid, het bedrijfsleven en/of universiteiten. Een patiëntvertegenwoordiger gaf het patiëntperspectief in de discussie. De bijeenkomst vond plaats onder de Chatham House Rule. Dit rapport bestaat uit een korte samenvatting van de bijeenkomst per deelonderwerp, met de daarbij behorende meest relevante vraagstukken voor de *regulatory science* kennisagenda van het RSNN, eveneens per deelonderwerp.

1. PROBLEMEN RONDOM HUIDIG GENEESMIDDELONDERZOEK

In het onderzoeksveld van diabetische nefropathie, maar ook in andere ziektegebieden zoals cardiovasculaire en metabole aandoeningen, stranden geneesmiddelstudies regelmatig in fase III na aanvankelijk veelbelovende resultaten in fase II studies. In de uiteindelijke doelpopulatie blijkt het geneesmiddel niet effectief of zelfs schadelijk. Dit komt met name doordat 1) patiënten zeer verschillend reageren op therapieën en 2) in de fase III studies de populatie heterogener en minder gecontroleerd is dan in de vroege klinische studies met als gevolg een nog grotere variatie in de respons op de geteste geneesmiddelen.

Vaak kunnen er in deze heterogene populaties subgroepen worden geïdentificeerd die wel goed reageren op de therapie, terwijl in andere subgroepen het middel juist ineffectief of mogelijk zelfs schadelijk is. Regulators onderschrijven dit probleem en bepleiten goed

opgezette vervolgstudies in die subgroepen om alsnog de effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen. Echter, de investeringen die daarmee gemoeid zijn moeten worden afgewogen tegen de opbrengsten.

Onderzoeksvragen:

- Kunnen we geneesmiddelstudies in kaart brengen die gefaald zijn in fase III omwille van verkeerde patiëntselectie, en kunnen we verbeterpunten in de stratificatie identificeren?
- Hoe kunnen de resultaten uit gefaalde grote trials nog gebruikt worden om een geneesmiddel door te ontwikkelen voor een doelpopulatie waarin het middel mogelijk wel succesvol is? Moeten ontwikkelaars worden aangemoedigd om desbetreffende geneesmiddelen verder door te ontwikkelen?
- Klinische trials zijn op populatieniveau, terwijl *precision medicine* zich richt op individuele behandeling. Hoe kunnen we klinische trials zo aanpassen dat ze beter overeenkomen met de natuurlijke variatie in de populatie?
- Hoe wordt er in de klinische praktijk omgegaan met het uitblijven van effect op een bepaald eindpunt? Wordt daar wel onderzoek naar gedaan na het geven van een therapie? Zo ja, wat is dan de consequentie voor de vervolgetherapie? Wordt er dan combinatietherapie toegepast?

2. BIOMARKER ONTWIKKELING, VALIDATIE EN KWALIFICATIE

De gedachte achter *precision medicine* is dat geneesmiddelstudies efficiënter kunnen worden opgezet, met een betere patiëntselectie die goed reageert op het geneesmiddel en minder bijwerkingen heeft. Dit kan onder meer bereikt worden aan de hand van het meten van biomarkers ('*enrichment*') in de klinische trial. Tijdens deze Expert Meeting zijn er drie situaties besproken waarin biomarkers kunnen worden ingezet: 1) biomarkers om patiënten te kunnen selecteren met een verhoogd risico op het bereiken van het klinische eindpunt, 2) biomarkers die patiënten kunnen identificeren die beter reageren op de therapie, 3) biomarkers die met het effect van een geneesmiddel op korte termijn de lange-termijn-respons kunnen voorspellen. Bij het gebruik en het beoordelen van biomarkers stelt zich het probleem dat het moeilijk is vast te stellen wat de exacte grenswaarden zouden moeten zijn (bovengrens/ondergrens vs. 'normaal'). Bovendien zijn de optimale frequentie en de duur van de metingen vaak onduidelijk. Vooral bij systemische ziekten zijn er biomarkers, zoals albuminurie, met een hoge inter- en intra-individuele variabiliteit. Het herhaaldelijk of continue meten van biomarkers zou hiervoor een oplossing kunnen bieden. Daarnaast wordt er vaak te veel focus op één *target* biomarker gelegd, waardoor neveneffecten van het geneesmiddel, die mogelijk weerspiegeld worden in andere biomarkers, niet gemeten worden. Over het meten van deze mogelijke andere geneesmiddeleffecten moet al in een vroeg stadium van het ontwerpen van de studie worden gedacht, zodat deze in de (post-hoc) analyses kunnen worden meegenomen. Een biomarkerpanel, zoals de PRE-score, kan dit

probleem ondervangen. Validatie en kwalificatie van biomarkers of biomarker*panels* zouden tot generaliseerbare eindpunten kunnen leiden met toereikende sensitiviteit, echter, op dit moment is er slecht een klein aantal biomarkers gekwalificeerd voor gebruik in klinische trials. Wie de initiatiefnemers moeten zijn van het ontwikkelen en kwalificeren van nieuwe biomarkers is niet eenduidig. Universitaire onderzoeksgroepen zijn aanjagers voor de ontwikkeling van mogelijk relevante biomarkers, maar zijn vaak niet goed toegerust om een biomarker officieel te laten kwalificeren door de geneesmiddelenautoriteiten. Vergelijkbaar met het registreren van geneesmiddelen, worden slechts weinig biomarkers uiteindelijk geregistreerd op basis van puur academisch onderzoek. Een betere samenwerking tussen academie, industrie en regulators zou dit proces kunnen optimaliseren. Hierbij is het van belang om onderscheid te maken in het gebruik van een biomarker(panel) om een product geregistreerd te krijgen en het gebruik ervan wanneer een middel al op de markt is en optimaliseren van het de therapie het primaire doel is. Bij dit laatste zijn vaak vergelijkingen tussen verschillende therapeutische scenario's onderdeel van de vraagstelling.

Onderzoeksvragen:

- Welke factoren leiden tot succesvolle biomarkerkwalificatie? Kunnen we de formulering van de richtlijnen voor biomarkers en de toepassing daarvan in recente studies in kaart brengen? Zijn deze richtlijnen smal of breed te interpreteren? Is het zinvol hier nieuwe richtlijnen voor op te stellen?
- Waarom zijn niet alle stakeholders geïnteresseerd in kwalificatie van door hen ontwikkelde biomarkers? Voor welke stakeholders geldt dit voornamelijk? Hoe kan kwalificatie van biomarkers voor hen aantrekkelijker worden gemaakt?
- In hoeverre zijn klinische studieresultaten op basis van gekwalificeerde biomarkers uitwisselbaar? Geldt dit alleen voor één specifieke testmethode (*'companion diagnostics'*)? In hoeverre moet de testmethode ook gevalideerd worden?
- Hoe kunnen we nieuwe biomarkers ontdekken en wie zou de initiatiefnemer hiervan moeten zijn? Is er een samenwerking nodig tussen bijvoorbeeld academie en industrie om nieuwe biomarkers te realiseren?
- Wat zijn kritieke punten in de biomarker levenscyclus voor een effectieve ontwikkeling en hoe kunnen we dit proces optimaliseren?
- Moet er meer gefocust worden op genetische markers bij het stratificeren van patiënten in geneesmiddelstudies? Genetische markers worden minder beïnvloed door fluctuaties. In de oncologie wordt veel naar genetische markers gekeken, daar is het succesvol.
- In verband met de complexiteit van chronische ziekten en de mogelijkheid dat er meerdere biomarkers een rol spelen in het effect van de behandeling, kan er worden ingezet op het gebruik/validatie van een biomarker*panel* om een profiel van een patiënt te genereren? Maakt dit stratificatie van patiëntgroepen en/of het meten van het effect

van een behandeling meer of minder betrouwbaar? Kan ook een *panel* aan biomarkers gevalideerd en gekwalificeerd worden? Hoe gaan regulators hiermee om?

3. INTERACTIE MET DE REGULATORS

Nieuwe geneesmiddelstudies worden meestal ontworpen aan de hand van methoden/eindpunten die al vaker in studies zijn gebruikt. Ook de patiëntpopulatie wordt vaak geselecteerd op basis van bestaande data. Nieuwe studiedesigns, analyses en selectiemethoden worden zelden gebruikt, omdat het onbekend is wat de consequenties daarvan zijn. Ook rondom het gebruik van nieuwe biomarkers is er sprake van koudwatervrees, met name bij de industrie. Het afwijken van bestaande richtlijnen brengt voor hen een te groot (financieel) risico op afwijzing door de regulators met zich mee. De door regulators opgestelde richtlijnen bevatten per ziektegebied de gevalideerde eindpunten en methodologie voor geneesmiddelenonderzoek in dat ziektegebied. Vanuit de regulators komt naar voren dat wetenschappelijk adviesaanvragen met betrekking tot het opzetten van een fase III geneesmiddelstudie dan ook vooral bestaan uit vragen over het wel of niet voldoen aan deze richtlijnen. De veelvuldig in de literatuur beschreven innovatieve designs, zoals *platform*-, *bucket*- en *umbrella* trials, komen weinig terug in de adviesaanvragen. Echter, regulators zeggen wel degelijk open te staan voor een vroege dialoog, innovatie en wetenschappelijke discussies, waarbij de beste benadering van een nieuwe studie kan worden besproken. Tijdige interacties met de betrokken partijen over het finetunen van methodes en de keuze van de studiepopulatie kunnen ook belangrijke voordelen opleveren met betrekking tot de vergoeding van het geneesmiddel, indien HTAs in deze interacties worden betrokken.

Onderzoeksvragen:

- Kan het aantal succesvolle fase III studies worden verhoogd
 - Wanneer farmaceuten op een ander/later moment om wetenschappelijk advies vragen bij de regulators, namelijk wanneer fase II resultaten/mechanismen beter bekend zijn;
 - Wanneer farmaceuten met een meer open blik om wetenschappelijk advies vragen bij de regulators, zodat er samen een ontwerp kan worden bediscussieerd in plaats van een ja/nee vraag met betrekking tot het voldoen aan de richtlijnen?
- Zouden workshops omtrent de opzet van een geneesmiddelstudie in een bepaald ziekteveld, waarbij regulators en verschillende ontwikkelaars aanwezig zijn, een oplossing kunnen bieden voor de bovengenoemde koudwatervrees? Zo ja, hoe kunnen we het vertrouwen creëren om de belangen van alle stakeholders tijdelijk opzij te zetten?

- Weerhouden te specifieke richtlijnen en reeds gevalideerde eindpunten innovatie met betrekking tot het gebruik van nieuwe biomarkers in het ontwerpen van nieuwe klinische trials?
- Wat is de juiste balans tussen innovatie en zinvolle ontwikkeling van fase 1 naar fase 2 studies? Moeten we werken met standaardprocedures om zo snel mogelijk geneesmiddelen op de markt te krijgen, of moeten we innovatie vooropstellen, met het risico dat dit langer duurt, maar met het voordeel dat er meer succesvolle fase 2 en fase 3 studies worden afgerond?
- Kunnen platformstudies een uitkomst bieden wanneer er nog geen specifieke *active compound* in beeld is? Men is dan eerder geneigd de horizon af te speuren naar innovatieve mogelijkheden.
- Kunnen HTAs al eerder in de geneesmiddelen-cyclus worden betrokken, namelijk in de interacties rondom het ontwerp van nieuwe geneesmiddelstudies? Hoe is dit te realiseren?

4. REGISTRIES, DIGITAL HEALTH & MACHINE LEARNING

Om *precision medicine* te laten slagen is het belangrijk om de ziekte (progressie) en de heterogeniteit tussen patiënten beter te begrijpen om tot nieuwe geregistreerde geneesmiddelen te kunnen komen. *Disease registries* zouden hierbij een oplossing kunnen bieden, doordat ze veel ziekte-informatie bevatten. Er kan dan, al dan niet met behulp van tools zoals *machine learning*, op zoek worden gegaan naar wat de belangrijkste variabelen zijn die de ziekteprogressie kunnen voorspellen. Vervolgens kunnen vanuit die *registries* de juiste patiënten voor een trial worden geselecteerd. Het opzetten, linken en onderhouden van *registries* brengt echter problemen met zich mee rondom (privacy)wetgeving, met name in Europa, en langetermijnfinanciering. Ook kan het verzamelen van de data extra belasting opleveren voor de patiënt, al staat deze daar wellicht wel voor open als dit met goed beleid gebeurt en er voldoende ruimte is voor de inspraak en advies van patiënten in het onderzoek. Een andere mogelijke bron voor het verzamelen van relevante data zijn (CE-gecertificeerde) *wearables*, zoals *smartwatches* of bijvoorbeeld apps op mobiele telefoons. Hiermee kunnen zogenaamde digitale biomarkers worden verzameld die meer continue inzichten kunnen geven over het ziektebeloop in bepaalde ziektegebieden. Bovendien bieden deze technologieën vaak ook de mogelijkheid om de therapietrouw te verhogen, bijvoorbeeld door het instellen van herinneringen of alarmen. Toch zijn er ook zeker tekortkomingen en nog open vragen.

Onderzoeksvragen:

- Bij het genereren van *registry* data kun je de omstandigheden minder controleren. Informatie over zaken die niet in de *registry* staan –zoals of de persoon in kwestie net

heeft gegeten of niet– kun je niet achterhalen. In een trial kunnen zulke variabelen soms wel worden meegenomen. Levert dit problemen op? Is *registry* data wel van goede kwaliteit?

- Kan *machine learning* ons meer informatie over een complex ziektebeeld verschaffen en daarmee leiden tot meer gerichte geneesmiddelenonderzoeken? Is de informatie die wordt verschaft door middel van complexe algoritmen voor regulators een geaccepteerde vorm van wetenschappelijk bewijs in klinische trials?
- Kunnen digitale markers en *wearables* gebruikt worden in geneesmiddelenonderzoek? Zijn deze voor regulators te beoordelen?
- Hoe kunnen we bijdragen aan een oplossing voor de bestaande problemen rondom *registries*, met name privacy?

De uitkomsten van deze bijeenkomst zullen door het RSNN worden verwerkt in toekomstige onderzoeksagenda's die een bijdrage moeten leveren aan het informeren van beleidsdiscussies op het snijvlak tussen regulators, academie en industrie.