

## Regulatory Science Network Nederland (RSNN) Expertmeeting

Op 23 juni 2020 vond de RSNN-expertmeeting plaats over 'Het aanpassen van het label op basis van uitkomsten van onderzoeker-geïnitieerde studies'. Deze meeting borduurde voort op een eerdere RSNN-expertmeeting over het drug label/*summary of product characteristics*<sup>1</sup>. Bewijs verkregen via onderzoeker-geïnitieerd onderzoek kan aantonen dat een geneesmiddel ook werkzaam en veilig is buiten de geregistreerde indicatie. Dit onderzoek resulteert echter niet altijd in een uitbreiding van de indicatie, en roept daarnaast de volgende vragen op: kan onderzoeker-geïnitieerd onderzoek gebruikt worden om het label aan te passen, wat voor data is hiervoor nodig en wie mag/kan dit proces initiëren?

Voor de meeting werd de *Drug Rediscovery Protocol* (DRUP) studie als voorbeeld gebruikt. Eén van de cohorten van DRUP bestaat uit patiënten met microsatellite instability-high (MSI-H) tumoren die behandeld worden met nivolumab<sup>2</sup>. Op grond van de behaalde resultaten binnen dit cohort, is in samenwerking met de *marketing authorisation holder* (MAH), het Zorginstituut Nederland (ZIN) en de zorgverzekeraars een pilot gestart, namelijk het *personalised reimbursement* model<sup>3</sup>. Dit model is opgenomen in de DRUP-studie.

Drieëntwintig inhoudsdeskundigen en stakeholders werden uitgenodigd om over dit thema te discussiëren. De geselecteerde deelnemers beschikken over kennis van en hebben ervaring met het behandelde onderwerp door hun specifieke werkervaring bij de overheid, het bedrijfsleven, patiëntenorganisaties, ziekenhuizen en/of universiteiten. De bijeenkomst vond plaats onder *Chatham House Rule*. Dit rapport geeft een korte samenvatting van de discussie.

### 1. Uitbreiding indicatie op basis van resultaten van onderzoeker-geïnitieerde studies

Onderzoeker-geïnitieerd onderzoek heeft de potentie om nieuw bewijs aan te leveren over de werkzaamheid en veiligheid van een bestaand geneesmiddel. Eén van de voorbeelden hiervan, als vermeld, is het gebruik van nivolumab voor MSI-H tumoren. In Europa is er geen anti-programmed death-1 (PD-1) therapie (zoals bijvoorbeeld nivolumab) goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met MSI-H tumoren, terwijl accumularend bewijs aantoont dat het geneesmiddel mogelijk effectief is in deze patiëntenpopulatie<sup>2,4</sup>. In Nederland is via de DRUP-pilot nivolumab beschikbaar gemaakt voor patiënten met MSI-H tumoren. Nu resteert de vraag of het mogelijk zou zijn om deze data op te nemen in het label als een uitbreiding van de indicatie. Tijdens de discussie over dit onderwerp gaven de deelnemers aan of er belangstelling is om het label aan te passen. De volgende overwegingen om het label wel/niet aan te passen zijn aan bod gekomen tijdens de meeting.

Overwegingen om het label wel aan te passen zijn onder meer:

- Registratieautoriteiten beoordelen onafhankelijk de data en bevestigen op deze manier de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel;
- In het geval van centraal geregistreerde geneesmiddelen zal de uitbreiding van de therapeutische indicatie, via het Europese netwerk, gelden voor alle lidstaten. Aangezien vergoeding van off-label gebruik verschilt tussen de Europese lidstaten, beperkt centrale indicatie uitbreiding nationale verschillen in beschikbaarheid.
- Het opnemen van data uit onderzoeker-geïnitieerde studies – mits deze voldoen aan de registratie eisen – voorkomt dat er een kloof ontstaat tussen de klinische praktijk en het label;

- *Off-label* werkzaamheid van geneesmiddelen wordt op dit moment niet meegenomen als informatie in specifieke EMA-procedures, zoals het toekennen van een *orphan designation* en het bepalen van *significant benefit*. Dit kan voorkomen worden door registratie van de indicatie.

Overwegingen om het label niet aan te passen zijn onder meer:

- De huidige rol van het label (het beschrijven van de eigenschappen en het officieel goedgekeurde gebruik van een geneesmiddel) noodzaakt niet persé om resultaten van onderzoeker-geïnitieerde studies op te nemen;
- Voor een update van het label is de MAH vaak verantwoordelijk en zo'n update kan minder aantrekkelijk zijn zodra het geneesmiddel uit patent is en generieke fabrikanten het geneesmiddel ook produceren;
- Het aanpassen van het label kan ongunstig zijn voor de MAH (e.g. restrictie indicatie of nieuwe prijsonderhandeling);
- Farmaceutische bedrijven zullen tijd en resources moeten vrijmaken om de data uit onderzoeker-geïnitieerd onderzoek te verzamelen en een dossier klaar te maken. Dit is een risico als er geen zekerheid is op een uitbreiding van de indicatie.

### Onderzoeksvragen

- Wat is de huidige rol van het label en welke rol moet het label hebben in de toekomst? Moet het label fungeren als brondocument waarin alle nieuwe data (incl. *real-world data*) zijn weg kan vinden; een dynamisch label?
- Is een centrale aanpak, zoals een labelwijziging, in het belang van de patiënt?
- Op welke manier kan er EU-breed een proces gestart worden om overtuigende data vanuit de literatuur op te nemen in het label?
- Is het belangrijk dat *real-world evidence* over bijvoorbeeld *off-label* gebruik in het label komt?
- Kan het label worden aangepast zonder dat het een impact heeft op sectie 4.1 van het label (therapeutische indicaties). Kunnen bijvoorbeeld aanpassingen beperkt worden tot sectie 5.1 van het label (farmacodynamische eigenschappen)?
- Hoe wordt ervoor gezorgd dat bewijs uit onderzoeker-geïnitieerd onderzoek niet verloren gaat, mocht dit niet resulteren tot een labelaanpassing?

## 2. Eigenaarschap en indienen van de data

*Post-market* worden nieuwe bevindingen vaak beoordeeld vanuit farmacovigilantie oogpunt. Veiligheidsissues worden continu bijgehouden. Als er voldoende bewijs is kan deze veiligheidsdata zijn weg vinden naar het label. In tegenstelling tot veiligheid, zullen bevindingen over de werkzaamheid van een geneesmiddel verkregen uit onderzoeker-geïnitieerde studies minder vaak hun weg naar het label vinden. Op het moment dat een MAH nieuwe bevindingen doet met een bestaand geneesmiddel, zoals bijvoorbeeld werkzaamheid in een nog niet geregistreerde indicatie, kan de MAH deze data indienen bij de een registratieautoriteit. Echter, wanneer een onderzoeker deze bevindingen doet, kunnen deze niet ingediend worden bij de registratieautoriteit. De onderzoeker is namelijk niet de 'eigenaar' van het geneesmiddeldossier. Daarnaast moeten duidelijke afspraken gemaakt zijn over het eigenaarschap en het gebruik van de data om de MAH toe te staan deze in te dienen voor een labelaanpassing. Bovendien spelen andere factoren mee die het indienen van deze data kunnen bemoeilijken. Bijvoorbeeld, de belangen kunnen verschillen tussen onderzoekers en MAHs.

Een standpunt dat tijdens de discussie naar voren kwam was dat wetenschappelijke bevindingen van goede kwaliteit in het label moeten komen, ongeacht wie het heeft onderzocht. Tijdens de discussie kwam tevens aan bod dat het niet geheel duidelijk is wat er binnen het huidige regulatoire systeem mogelijk is, en welke partij de verantwoordelijkheid moet nemen deze procedure te initiëren. Zou één partij hierin het voortouw moeten nemen, of moeten meerdere partijen samenwerken om dit te kunnen realiseren; zoals regulators, de industrie, zorginstellingen en academici? Op basis van de inzichten van de verschillende partijen werd de behoefte uitgesproken om dit te verkennen in de vorm van een pilot.

### Onderzoeksvragen

- Wat is regulatorisch mogelijk als het gaat om het opnemen van onderzoeker-geïnitieerde data in het label?
- Hoe zou een systeem eruit kunnen zien waarin ook andere, naast de MAH, een labelaanpassing zouden mogen/kunnen initiëren?
- Kunnen specifieke regulatoire procedures een uitweg bieden als het gaat om het aanpassen van het label op basis van onderzoeker-geïnitieerde studies?

### 3. Level of evidence

Om een geneesmiddel te registreren is het belangrijk (en wettelijk bepaald) dat het aan bepaalde eisen voldoet. Eén van de vereisten is dat de studies volgens GCP-richtlijnen moeten worden uitgevoerd. Verder is het van belang dat er voldoende bewijs is om de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel te kunnen beoordelen. Registratieautoriteiten (e.g. de FDA en de EMA) kunnen daarin van mening verschillen in wat voor hen voldoende bewijs is om een baten-risico balans op te stellen. Verschillen in interpretatie hebben op hun beurt weer invloed op de beschikbaarheid van bepaalde geneesmiddelen tussen regulatoire agentschappen. Onderzoeker-geïnitieerde studies worden vaak met eigen protocollen opgesteld en hoeven niet aan (globale) registratie eisen te voldoen. Verder is de maat van bewijs ook belangrijk. Een *randomised controlled trial* (RCT) wordt beschouwd als de gouden standaard om een baten-risico balans te bepalen. Het is in sommige gevallen echter niet mogelijk om een RCT uit te voeren, bijvoorbeeld doordat de ziekte zeldzaam is of als een kleine subgroep van patiënten geïdentificeerd kan worden op basis van een niet veel voorkomend genetische profiel. Wanneer het uitvoeren van een RCT niet mogelijk is, resteert de vraag hoeveel bewijs voldoende is om de werkzaamheid en veiligheid van een specifiek geneesmiddel aan te tonen. Dit roept vraagtekens op over wat voor *level of evidence* nodig is voor het registreren van een geneesmiddel, vooral als het gaat om kleinschalige studies die veelbelovende resultaten laten zien. Is de data dan al voldoende voor een registratie, of moet het fungeren als opzet voor een RCT? Daarnaast kunnen stakeholders een verschillende mening/visie hebben wat betreft het bewijs dat nodig is om werkzaamheid en veiligheid te garanderen.

### Onderzoeksvragen

- Wat voor bewijs is voldoende voor een registratie, met name als het gaat om *single-arm trials*? Welke eindpunten zijn hierin belangrijk?
- Wordt data uit *single-arm trials* op dezelfde manier beoordeeld door verschillende registratieautoriteiten? Waar moet de lat voor *clinical benefit* worden gelegd?
- Kunnen registratieautoriteiten ook een ander alternatieve procedure volgen om een positieve beoordeling van resultaten uit onderzoeker-geïnitieerde studies kenbaar te maken, zonder dat dit leidt tot een aanpassing in het label? Hierbij kan bijvoorbeeld een

kwaliteitskeurmerk gebruikt worden in de overweging voor vergoeding voor off-label gebruik.

#### 4. Call for action

Aan het eind van de meeting was er bij verschillende stakeholders een duidelijke wens om actie te ondernemen. Er zal hierom ook een vervolg worden gegeven aan deze meeting, om zo de mogelijkheden verder te verkennen en eventueel een pilot te starten.

### Referenties

---

<sup>1</sup> Gispen-de Wied, Weemers J, Boon W, et al. Future of the drug label: Perspectives from a multistakeholder dialogue. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2442-2445.

<sup>2</sup> Van der Velden DL, Hoes LR, Van der wijngaart H, et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature.* 2019;574:127-131

<sup>3</sup> Van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pister-van Roy A, van Saase L, van der Graaff M, Gijzen J, Sleijfer S, et al. Personalised reimbursement: a risk-sharing model for biomarker-driven treatment of rare subgroups of cancer patients. *Ann Oncol* 2019;30:663-665

<sup>4</sup> Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017;377:1409-1412