

RAPPORT RSNN-EXPERTMEETING

REGULATORY READINESS LEVELS ALS EEN TOOL VOOR HET STIMULEREN VAN REGULATOIRE INNOVATIE

Op 29 juni 2021 vond de RSNN-expertmeeting over ‘*Regulatory Readiness Levels* als een tool voor het stimuleren van regulatoire innovatie’ plaats. Achttien experts uit de academie, de industrie en regulatoire autoriteiten waren uitgenodigd om dit onderwerp te bespreken. De uitgenodigde experts zorgden voor een breed kennisspectrum en droegen op persoonlijke titel bij onder de *Chatham House Rule*. Dit rapport geeft een beknopte samenvatting van de bespreking.

1. HET ‘REGULATORY READINESS’-PROBLEEM

De aanleiding voor deze bijeenkomst ontstond tijdens de RSNN-EMA-workshop in november 2020, waarin het probleem werd uitgelicht dat er een aanzienlijke vertraging bestaat tussen het hoge tempo van regulatoire innovaties en de implementatie hiervan in het regulatoire kader. Regulatoire instanties hebben de complexe taak om enerzijds de volksgezondheid te beschermen en anderzijds snelle en betaalbare toegang tot de best mogelijke gezondheidszorginterventies te faciliteren. Hiervoor is een adaptief regulatoir kader nodig dat ‘ready’ is om innovaties op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling in te passen en dat beschikt over de methodes op het gebied van *regulatory science* om deze producten te beoordelen. Hoewel huidige nationale en internationale samenwerkingen op het gebied van *regulatory science* (zoals het Innovative Medicine Initiative en Horizon 2020) belangrijke resultaten behalen, is de ervaring dat het huidige regulatoire innovatie ecosysteem traag volgt ten opzichte van technologische innovatie. Zoals belicht tijdens de RSNN-EMA-workshop in 2020: “Het is niet voldoende om tot innovatie te komen; innovaties moeten worden geïmplementeerd willen de maatschappij en de economie daar voordeel van hebben.” (Korte, 2020). Dit ‘regulatory readiness’-probleem staat het erkennen en implementeren van nieuwe technologieën in de weg. Het is duidelijk: regelgeving volgt wetenschap en technologie, en het is een redelijke aanname dat deze vertraging er altijd zal zijn (Korte, 2020). Maar hoe kunnen we ervoor zorgen dat die vertraging zo klein mogelijk wordt? Om deze en andere vragen te beantwoorden, werd deze expertmeeting georganiseerd.

Voordat nieuwe geneesmiddelen kunnen worden geïmplementeerd, moeten nieuwe methodologie (methodes, tools, trajecten en benaderingen) op het gebied van *regulatory science* worden ontwikkeld die geschikt zijn om deze middelen te beoordelen. Deze methodologie moet zijn gebaseerd op overtuigend bewijs en worden uitgevoerd middels onderlinge samenwerking tussen de verschillende betrokken centrale spelers, zoals regulatoire instanties, de industrie, de academie, patiënten en financieringsorganen. Al deze belanghebbenden hebben een ander perspectief op de regulering van geneesmiddelen. Hoewel dit soms aanleiding kan geven tot een zekere mate van onbegrip en wrijving, is diversiteit onmisbaar om vooruitgang te boeken en de juiste focus te behouden tijdens het ontwikkelproces. Daarom worden verschillende criteria belangrijk geacht voor het ontwikkelen van methodologie voor *regulatory science*, waaronder: 1) het verzamelen en valideren van informatie, 2) betrokkenheid en onderlinge afstemming van belanghebbenden, en 3) navolging van de eisen van het regulatoire systeem om mogelijke risico's te minimaliseren. Hoe kunnen we belanghebbenden in staat stellen om deze criteria te verwezenlijken?

Buiten het regulatoire veld zijn tools ontwikkeld om de maturiteit van projecten te beoordelen en deze van de fase van verkennend onderzoek te begeleiden naar het niveau van implementatie in de

praktijk. Op technologisch gebied heeft NASA in de jaren '70 het *Technology Readiness Levels* (TRL)-systeem ontwikkeld om projecten (luchtvaartuigen) verder te ontwikkelen van innovatie tot geschikt voor implementatie (goedgekeurd voor luchtvaart) (Héder, 2017). Dit systeem is geleidelijk doorgedrongen tot andere sectoren. In 2014 heeft de Europese Commissie dit systeem overgenomen als tool voor innovaties voor projectmanagement, voortgangsplanning en toewijzing van middelen in het Horizon 2020-programma (European Commission Decision C, 2015)(zie tabel 1). Het TRL-systeem is een concept waarbij de mate van volwassenheid wordt weergegeven in fasen op basis van risicoreductie door het verzamelen en valideren van informatie. De verschillende fasen van het TRL-systeem zijn verdeeld in drie niveaus: 1) de *research*-fase, 2) de *development*-fase en 3) de *deployment*-fase. Zou het mogelijk zijn om een concept beoordelingstool te ontwikkelen dat de rijping versnelt van nieuwe regulatoire methodologie voor het beoordelen van geneesmiddelen en hun toepassing in meer complexe vakgebieden zoals *personalised medicine*? Zo ja, kan deze dan gebaseerd worden op de bestaande TRL-methode?

Tabel 1: *Technology Readiness Level (TRL) gebaseerd op* (European Commission Decision C, 2015)

Level	Definitie	Fase
1	Waargenomen basisprincipes	RESEARCH
2	Technologisch concept geformuleerd	
3	Experimenteel <i>proof of concept</i>	
4	Technologie gevalideerd in lab	DEVELOPMENT
5	Technologie gevalideerd in relevante omgeving	
6	Technologie gedemonstreerd in relevante omgeving	
7	Demonstratie prototype in operationele omgeving	DEPLOYMENT
8	Systeem compleet en gekwalificeerd	
9	Systeem bewezen in operationele omgeving	

Onderzoeksvragen:

- Wat veroorzaakt de vertraging in de implementatie van nieuwe reguleringsmethodieken?
- Wat is er nodig om de vertraging bij het implementeren van reguleringsmethodieken te beperken?

De ervaringen van de experts op het gebied van *innovation endorsement* (goedkeuring en acceptatie van innovaties) werden besproken om gemeenschappelijke kenmerken en knelpunten in het implementatieproces vast te stellen. Er werden talrijke casussen gepresenteerd, uiteenlopend van *remote patient monitoring*, cel- en genterapie, kunstmatige intelligentie en chemische productieprocescontrole tot organoïden bestaand uit patiëntweefsels. Bij elke casus werden de perspectieven, rollen, drifjveren en verwachtingen besproken voor elke betrokken stakeholder. Allereerst kwam de belangrijke vraag op: 'Wat is de aanjager van ontwikkelingen in regulatoire methodologie? De aanwezige experts waren het er allemaal over eens dat innovaties in regulatoire methodologie worden ontwikkeld als reactie op een vraag vanuit de samenleving, met name een onbeantwoorde medische behoefte. In het brede spectrum van de gepresenteerde casussen konden overeenkomende acties en stappen worden vastgesteld om tot officiële goedkeuring van de methodologie te komen, waaronder:

- Toegang tot patiënten;
- Maatschappelijke vraag naar innovatie op het gebied van regelgeving;
- Conceptualisatie;
- Verkennend onderzoek;

- Technische en klinische validatie;
- Definiëring van de regelgevingseisen om voordeel aan te tonen onder aanvaardbaar risico;
- Toetsing door autoriteiten aan regelgevingseisen.

De gedeelde ervaringen werden gekenmerkt door een langdurige en complexe procedure, met gemeenschappelijke knelpunten. Ten eerste hebben regulatoire autoriteiten de fundamentele verantwoordelijkheid om te gaan met onzekerheden die samenhangen met implementatie van nieuwe reguleringsmethodieken. Nieuwe regulatoire eisen voor een aantoonbaar voordeel onder aanvaardbaar risico worden gedefinieerd door de regulatoire instanties om de doelgroep te beschermen. Voor ontwikkelaars (academisch en/of industriële) zijn deze vereisten mogelijk niet duidelijk of nog niet aanwezig voor deze nieuw ontwikkelde methodes. Ten tweede, de omvang van de wetenschap die nodig is om een niveau van overtuigende data te bereiken dat voldoet aan de regulatoire vereisten, vergt een gezamenlijke inspanning die de capaciteit van individuele academische onderzoeksgroepen of bedrijven overstijgt. Het tijdig betrekken van het bedrijfsleven en regelgevende instanties als partners is onmisbaar voor het afstemmen van verwachtingen en vereisten.

Toegenomen multidisciplinaire interactie kan helpen beide uitdagingen het hoofd te bieden. Een open dialoog kan regulatoire instanties helpt om de regulatoire eisen voor aantoonbare werkzaamheid en veiligheid te definiëren of bij te stellen, terwijl ontwikkelaars kennis opdoen over het bewijs dat nodig is om te voldoen aan de vereisten. Verder nodigt toegenomen transparantie op het gebied van regulatoire methodologie uit tot het vormen van multidisciplinaire consortia. Samenvattend zijn de aanwezige experts het erover eens dat de vertraging in implementatie niet het gevolg is van een gebrek aan beweegredenen van de regelgevende instanties of onvermogen tot aanpassing van het regulatoire kader. De beperkte mate van (vroegtijdige) multidisciplinaire interactie tussen de verschillende stakeholders is een belangrijke oorzaak van vertraagde implementatie. Dit wordt bijzonder belangrijk in het domein van personalised medicine, Advanced Therapy Medicinal Products en/of medische hulpmiddelen, die elk verschillende methodes van regulatoire toetsing ondergaan.

Onderzoeksvragen:

- Kan een concepttool voor het beoordelen van de 'readiness' van nieuwe regulatoire methodologie helpen bij het tot stand brengen van (vroegtijdige) multidisciplinaire interactie?
- Zo ja, kan dit concept gebaseerd worden op het bestaande TRL-systeem?
- Wat zijn de overeenkomsten en verschillen in het implementatieproces tussen technologische en regulatoire innovatie?

2. HET CONCEPT VAN HET 'REGULATORY READINESS LEVELS'-SYSTEEM

Tijdens de expertmeeting is voorgesteld om een concept op te stellen voor een zogeheten 'Regulatory Readiness Levels (RRL)'-systeem voor het beoordelen van regulatoire methodologie en het faciliteren van multidisciplinaire interactie om implementatie te versnellen. Er is besloten dat de focus van het voorgestelde RRL-systeem niet moet liggen op de geneesmiddelen zelf, maar op de regulatoire methodologie die de kwaliteit, klinische voordelen en risico's van geneesmiddelen moeten beoordelen (bijv. procedures, richtlijnen en methodes). Zoals eerder aangegeven, is een belangrijke onderliggende oorzaak van het 'Regulatory Readiness'-probleem het gebrek aan begrip tussen de verschillende betrokken spelers als gevolg van gebruik en interpretatie van verschillend taalgebruik. Een open dialoog en transparantie over de toepasselijke normen voor werkzaamheid, kwaliteit en

veiligheid zijn onmisbaar voor het verhelpen van vertraagde implementatie. Het voorgestelde concept RRL-tool kan mogelijk de dialoog binnen het regulatoire ecosysteem faciliteren over de stappen die genomen moeten worden door iedere stakeholder om aanvaarding van nieuwe methodes te bereiken. Het afwenden van risico's door het later aanvaarden van regulatoire methodologie is mogelijk niet altijd gunstig. Het RRL-systeem kan wellicht helpen om specifieke situaties te identificeren waarin een hogere mate van risico als gevolg van vroegtijdige aanvaarding van methodologie gerechtvaardigd is. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn rondom een ziekte waar geen alternatieve behandeling voor bestaat. Het RRL-systeem helpt mogelijk om belanghebbenden te betrekken in de vroege fase van methodologie ontwikkeling. Gedurende deze fase moeten de verwachte effecten op de samenleving van het vroegtijdig aanvaarden van een specifieke methode geassocieerd met een hogere mate van onzekerheid, vergeleken worden met latere aanvaarding met een lager risico.

Het technologisch vakgebied vertoont mogelijk parallellen met het regulatoire vakgebied. Uit de gedeelde ervaringen kan worden geconcludeerd dat, in het algemeen, de hogere niveaus binnen het TRL-systeem (*research, development* en *deployment*) mogelijk ook eenvoudig toepasbaar zijn bij het bereiken van regulatoire aanvaarding. Nog een overeenkomst is dat tijdens de eerste *research*-fase de belangrijkste rol is weggelegd voor academische onderzoekers en dat de *deployment*-fase vooral wordt aangestuurd door het bedrijfsleven. Tussen deze twee fasen in ligt een cruciale maar uitdagende fase van samenwerking tussen beide groepen.

Ondanks de overeenkomsten zijn ook duidelijke verschillen wat betreft maturatie van innovaties geconstateerd tussen de technologische en regulatoire vakgebieden. Allereerst werd benadrukt dat regulatoire methodologie van toepassing is op een breed scala aan innovaties, uiteenlopend van geneesmiddelen tot medische hulpmiddelen. Het opstellen van een concept dat dezelfde *readiness levels* beschrijft voor alle innovaties is een uitdaging. Ten tweede is het TRL-systeem een concept met fasen dat is gebaseerd op een lineair concept van technologieontwikkeling. Tijdens de bijeenkomst werd de vraag gesteld of de aanname van lineaire maturatie vertaald kan worden naar het veld van *regulatory readiness*. Ten derde, technologieën die de regulatoire autoriteiten bereiken bevinden zich voornamelijk aan het einde van de TRL-schaal, wanneer een hoog niveau van maturiteit is bereikt. In het geval van regulatoire methodologie zou het maximale voordeel behaald worden wanneer regulatoire instanties al in een vroeg stadium worden betrokken.

Een experimentele beoordeling met het RRL-systeem

De experts concludeerden dat een experimentele beoordeling van een nieuwe regulatoire methode met het RRL-systeem zou kunnen worden uitgevoerd om het concept verder te ontwikkelen. Voor het opzetten en uitvoeren van een succesvolle experimentele beoordeling moeten enkele belangrijke afwegingen worden gemaakt. Ten eerste, omdat de vraag vanuit de samenleving een fundamentele rol speelt bij het aansturen van innovatie, is het noodzakelijk dat de toepassing van de methode in een gebied met een duidelijke onbeantwoorde medische behoefte ligt. Ten tweede is risicominimalisatie een belangrijke beperkende factor voor regulatoire goedkeuring. Daarom gaat de voorkeur uit naar een methode waarbij de implementatie geassocieerd wordt met een minimale mate van onzekerheid. Ten derde moet een dergelijke methode zijn geformuleerd in een pre-concurrentieel stadium. Gedurende deze experimentele beoordeling is het belangrijk om te bepalen welk voordeel het oplevert voor de samenleving wanneer een methode eerder wordt goedgekeurd en toegepast met een verhoogd risico, in vergelijking met een latere aanname bij een lager risico. Kunnen levens worden gered bij een situatie van eerdere goedkeuring en toepassing?

Onderzoeksvragen:

- Welke regulatoire methodologie en bijbehorend ziekte domein zijn geschikt voor een experimentele beoordeling gebruikmakend van het RRL-systeem?
- Welk niveau van *readiness* kan worden bepaald voor deze specifieke regulatoire methode?
- Welke activiteiten moeten worden uitgevoerd om deze methode dichterbij regulatoire aanvaarding te brengen?
- Wat is het effect op de samenleving van vroegtijdige goedkeuring en toepassing met bijbehorend hoger risico, in vergelijking met latere aanvaarding en toepassing?

CONCLUSIES

Uit deze bijeenkomst kunnen we concluderen dat de razendsnelle ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen en nieuwe methodologie worden gevolgd door aanpassingen van het regulatoire kader. Belangrijke knelpunten die zijn vastgesteld die de implementatie van nieuwe regulatoire methodes kunnen vertragen zijn onder andere:

- 1) De uitdagende taak van regulatoire instanties om regulatoire vereisten te definiëren voor aantoonbare werkzaamheid onder een aanvaardbaar risico voor nieuwe regulatoire methodes;
- 2) De enorme omvang van de wetenschap die nodig is om een niveau van overtuigende data te bereiken dat voldoet aan de regulatoire vereisten, vergt een gezamenlijke inspanning van academische onderzoekers, de industrie en belanghebbenden uit de samenleving.

Het voorgestelde RRL-systeem kan helpen deze horden te nemen door vroegtijdige multidisciplinaire interactie te faciliteren. Een open dialoog kan helpen bij het definiëren van regulatoire vereisten en het communiceren van deze richting ontwikkelaars. Het RRL-systeem nodigt uit tot het tijdig vormen van partnerschappen om overtuigende data te verzamelen die voldoen aan de regulatoire vereisten. Verder kan dit systeem van toepassing zijn bij het uitvoeren van een risicobeoordeling en bij het vaststellen van situaties waarbij vroegtijdige aanvaarding van een nieuwe methode bij een verhoogd risico opweegt tegen het effect van latere aanvaarding bij minder onzekerheid. De bevindingen van deze bijeenkomst worden meegenomen door onze RSNN-partners en zullen een plek krijgen in toekomstige onderzoeksagenda's.

REFERENTIES

European Commission Decision C. (2015). Horizon 2020 Work Programme 2014-2015. 8621.

Héder, M. (2017). From NASA to EU: the evolution of the TRL scale in Public Sector Innovation. *The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal*, 22(2), 1-23.