

## 269ste ENMC Internationale Workshop Clinical trials in DMD: Tien jaar verder, wat hebben we geleerd? Hoe kunnen we het ontwerp van toekomstige trials optimaliseren?

**Locatie:** Hoofddorp, Nederland, met virtuele deelname van een beperkt aantal deelnemers

**Titel:** 269ste ENMC Internationale Workshop Clinical trials in DMD: Tien jaar verder, wat hebben we geleerd? Hoe kunnen we het ontwerp van toekomstige trials optimaliseren?

**Datum:** 9-11 december 2022

**Organisatoren:** Prof N. Goemans (België), Prof C. McDonald (USA), Prof. E. Mercuri (Italië) and Prof F. Muntoni (VK)

### **Vertalingen van dit rapport door:**

Frans: Gérald Perret

Italië: Paolo Bettica

Nederlands: Karin Naarding

Spaans:

**Deelnemers:** Francesco Muntoni (VK); Nathalie Goemans (België); Craig McDonald (USA, via web-link); Eugenio Mercuri (Italië); Jean-Yves Hogrel (Frankrijk); Michela Guglieri (VK); Laurent Servais (VK); Tina Duong (USA); Suzanne Hendrix (USA); Erik Henricson (USA); Terina Martinez (USA); James Signorovitch (USA); Susan Ward (USA); Elizabeth Vroom (Nederland); Patricia Furlong (USA); Mindy Leffler (USA); Matthew Klein (USA, via web-link); Michael Binks (USA); Paolo Bettica (Italië); Ana Ferreiro (Frankrijk); Karin Naarding (Nederland); Georgia Stimpson (VK); Erik Niks (Nederland); Frank Van Ieperen (Nederland).

De 269<sup>th</sup> ENMC workshop werd gehouden van 9 t/m 11 december 2022 en bracht 24 vertegenwoordigers van patiënten, belangengroeperingen, industrie, neuromusculaire en klinische experts uit 5 Europese landen en de Verenigde Staten bij elkaar.

Deze workshop werd georganiseerd om de ervaringen van deelnemers aan klinische studies bij Duchenne spierdystrofie (DMD) over de afgelopen 10 jaar te bespreken, zowel die studies die niet de klinische eindpunten haalden als recente successen. De workshop ging niet over studies die mislukten door toxicologische problemen, maar was gefocust op het leren van het ontwerp, patiënt rekrutering en uitvoering van klinische studies om zo de risico's van toekomstige studies zo klein mogelijk te maken en het succespercentage voor klinische studies bij patiënten met DMD te verbeteren.

Het eerste deel van de workshop was gericht op het verbeteren van het begrip van de variabiliteit in ziekteprogressie bij DMD. Deze mix van ziekte-trajecten resulteert in hoge variantie in klinische studies. Farmaceuten hebben geprobeerd variantie te verminderen door gebruik van strikte inclusie- en exclusiecriteria en zo patiënten te includeren die zich in een meer voorspelbare fase van de ziekte bevinden van langzame achteruitgang bij nog aanwezige loopfunctie. Afgelopen jaren zijn prognostische modellen steeds belangrijker geworden bij het verklaren van variantie in 48-weeken studies. Dit heeft ervoor gezorgd dat onderzoekers de snelheid van ziekteprogressie van patiënten in verschillende placebo-gecontroleerde studies konden vergelijken met patiënten in verschillende Echte Wereld Data (RWD) cohorten. Dit heeft geleid tot het succes dat in recente studies een beperkt en vergelijkbaar aantal patiënten in de placebo en medicatie studiearm hun loopfunctie verloor, waardoor de meeste patiënten konden bijdragen aan het primaire loopfunctie eindpunt van de studie.

Daarnaast is het mogelijk om met een combinatie van functionele maten, steroïden gebruik, lengte, gewicht en BMI bij start van de studie, 40% van de variabiliteit in ziekteprogressie gedurende 1 jaar worden te verklaren. Het begrijpen van deze prognostische factoren kan gebruikt worden om het ontwerp van klinische studies sturen en kan de kracht van studies vergroten wanneer het wordt toegepast in de analyse van resultaten.

Een ander deel van de discussie was gericht op de rol van RWD in klinische studies voor DMD. Data van RWD modellen kan waarde toevoegen op verschillende manieren, zoals door mogelijke uitkomsten van de studie te voorspellen via simulaties of door de systematische verzameling en opslag van data waardoor lange termijn effectiviteit van medicatie beter kan worden onderzocht. Hoge kwaliteit RWD die goed gecontroleerd is en idealiter ook gekwalificeerd is, zou ook kunnen worden gebruikt om de placebo studiearm van gerandomiseerde klinische studies te verrijken.

Vertegenwoordigers van farmaceutische bedrijven bespraken hun ervaringen en de tegengekomen hindernissen bij de uitvoering van medicijnstudies. Een belangrijk punt dat naar voren werd gebracht is dat toezichthouders een klinische studie vaak pas als succesvol beschouwen wanneer deze niet alleen het primaire eindpunt haalt, maar ook de verscheidene secundaire eindpunten. Hoewel consistentie tussen de primaire en secundaire eindpunten het bewijs van de werkzaamheid van een medicijn versterkt, kan het zo zijn dat niet alle eindpunten even sterk reageren op behandeling doordat verschillende eindpunten verschillende trajecten volgen. De zorg werd uitgesproken dat mogelijke discrepanties tussen primaire en secundaire studie eindpunten een probleem zouden kunnen vormen voor toekomstige studies.

Samengestelde eindpunten werden besproken als potentiële oplossing voor dit probleem, en dit zal verder onderzocht worden.

Eén sessie behelsde de definitie van een minimaal klinisch relevant verschil en de verschillende methodologieën die worden aanbevolen om dit te detecteren. In de sessie werd benadrukt dat de methode waarin de patiënten ervaring centraal staat altijd de voorkeur heeft. De discussie ging ook over het minimaal meetbare verschil dat kan onderzocht worden voor verschillende eindpunten en hoe om te gaan met deze verschillende meetmethoden.

Een interessante sessie had als thema nieuwe concepten in het meten van ziekteprogressie. Experts uit een ander geneeskundeveld (ziekte van Alzheimer) bespraken hun ervaring in het gebruiken van het concept van “bespaarde tijd”, waarbij ziekteprogressie wordt omgezet in de bespaarde tijd voor een bepaalde behandelperiode. Op deze manier kan werkelijke ziekteprogressie worden gemeten afgezet tegen tijd als gouden standaard, en dit leidt tot concepten die gemakkelijker te begrijpen zijn door toezichthouders, financiers en de patiënten.

Meer specifieke presentaties over DMD focusten op het meten van ziekteprogressie en tijd tot specifieke gebeurtenissen door het gebruik van makkelijk beschikbare klinische metingen, zoals de impact van de tijd tot het ontstaan van de grond op het verlies van loopfunctie. Deze informatie kan gebruikt worden om een prognostische score van ziekte progressie te maken, die als eindpunt kan worden gebruikt in klinische studies.

Nieuwe uitkomstmaten werden ook besproken, variërend van de validiteit en betrouwbaarheid van de Duchenne videometing om aanvullende informatie over de kwaliteit van de uitvoering van verschillende bewegingen te geven wat momenteel niet wordt vastgelegd in de huidige schalen, tot het recente succes van het kwalificeren van de maximale stapnelheid (door gebruik van accelerometers) als uitkomstmaat voor klinische studies.

Deelnemers van belangengroeperingen en ouders van jongens met DMD benadrukten de belasting van klinische studies, met name wanneer frequente bezoeken aan behandelcentra benodigd zijn. Soms kan dit ertoe leiden dat de betrokkenheid van lokale zorgcentra afneemt, waardoor er onduidelijkheid kan ontstaan over de verantwoordelijkheden van het klinische zorg team en het experimentele behandelcentrum. De aanbeveling van de belangengroeperingen om een duidelijk zorgpad document te hebben bij de start van de klinische studie werd besproken. Zorgen over mogelijke bevooroordeelde rekruteringsstrategieën werden ook besproken, gevolgd door aanbevelingen voor een robuuste methode om hier standaard mee om te gaan.

Een belangrijke zorg is de duur van placebogecontroleerde studies, waarbij jongens met DMD voor 12, 18 of zelfs 24 maanden placebo zouden kunnen ontvangen. Ook waren er zorgen over het aantal spierbiopten die afgenomen worden bij kinderen in studies, met name bij start van de studie en bij jongens in de placebo studiearm.

Er volgde een discussie over strategieën die ervoor zouden kunnen zorgen dat sterk verslechterende kinderen zouden kunnen worden gewisseld van de placebo arm naar de actieve medicijnarm van de studie, een strategie die een reddingsprotocol wordt genoemd. Vergelijkbare strategieën worden gebruikt in andere ziekten, maar puur op basis van objectieve studie uitkomstmaten. Achteruitgang in spier MRI werd gesuggereerd als potentiële objectieve maat, hiervoor zal verdere discussie moeten volgen. Over de noodzaak voor spierbiopten bij start van de studie, wat vaak vereist is in dystrofie herstellende klinische studies, werd door de

deelnemers gesuggereerd dat het zeer waardevol zou zijn als in het verleden verzamelde spierbiopten data van meerdere klinische studies zou kunnen worden samengevoegd en geanalyseerd. Deze data over het aandeel kinderen met dystrofine waarden onder het detecteerbare niveau bij start van de studie, zou kunnen worden gepresenteerd aan de toezichthouders om dit punt te bespreken.

Tot slot werd door verschillende onderzoeker de zorg besproken over operationele problemen bij de verzameling en opslag van data voor klinische studies. Met name werd bevonden dat data opslag niet altijd optimaal afgestemd was op de realiteit van de lokale dataverzameling, wat leidt tot fouten in data rapportage en veel werk om individuele inconsistenties te verifiëren.

Als specifieke uitkomsten van deze workshop werd door de deelnemers besloten om discussies voort te zetten over verschillende onderwerpen, waarbij verdere afstemming tussen verschillende academische centra en registers zinvol zou zijn (voorbeeld patiënt gerapporteerde uitkomst maten, momenteel niet gebruikt in de meeste RWD cohorten), en dat het zinvol zou zijn om af te stemmen hoe in gesprek te gaan met de toezichthouders en begeleiding op verschillende onderwerpen te krijgen, die werden geprioriteerd tijdens de discussie. Deze doelen zullen in de loop van 2023 worden nagestreefd.

Een volledig report van de workshop is in voorbereiding en zal worden gepubliceerd in het tijdschrift Neuromuscular Disorders.