



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **From data to models : reducing uncertainty in benefit risk assessment : application to chronic iron overload in children**

Bellanti, F.

### **Citation**

Bellanti, F. (2015, September 24). *From data to models : reducing uncertainty in benefit risk assessment : application to chronic iron overload in children*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35437>

Version: Corrected 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/1887/35437>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35437> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Bellanti, Francesco

**Title:** From data to models : reducing uncertainty in benefit-risk assessment : application to chronic iron overload in children

**Issue Date:** 2015-09-24

## CHAPTER 11

# Nederlandse samenvatting

## (Synopsis in Dutch)

De evaluatie en de toelating van geneesmiddelen voor kinderen is voortdurend aan verandering onderhevig. Enerzijds is dat een gevolg van het toegenomen besef van het belang de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen voor deze doelgroep zo nauwkeurig mogelijk vast te stellen. Anderzijds is het een gevolg van vooruitgang in statistische en klinische methodologieën die het mogelijk maakt het baten-risico profiel steeds nauwkeuriger vast te stellen. Omdat het moeilijk is om voldoende onderzoeksresultaten te verkrijgen voor de toepassing van geneesmiddelen voor kinderen, wordt vaak gebruik gemaakt van gegevens verkregen nadat een geneesmiddel is toegelaten (de zogenoemde '*post-approval data*'). Hierbij geldt een *fait accompli*, oftewel het bewijs is verzameld na de feiten.

Op dit ogenblik is er geen kwantitatief raamwerk voor autoriteiten, klinische onderzoekers en bedrijven die geneesmiddelen ontwikkelen, op basis waarvan de bestaande kennis en informatie over zowel het geneesmiddel als de ziekte kan worden geïntegreerd om daarmee de effectiviteit van het geneesmiddel te voorspellen voordat het onderzoek wordt gestart. Door een kwantitatief raamwerk op te stellen is het niet alleen mogelijk om het risico management plan te optimaliseren, het geeft ook houvast om tijdens het geneesmiddel ontwikkelingsproces wetenschappelijke en klinische vragen te beantwoorden.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is er op gericht om op basis van kwantitatieve klinische farmacologische principes aanvullend bewijs te verkrijgen over de werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen. Hiervoor is modelering en simulatie van klinische farmacokinetische en farmacodynamische gegevens gebruikt. In hoofdstuk 1 laten we zien hoe voorspellingen op basis van een modelmatige aanpak kunnen worden gecombineerd met bestaande methodes voor het karakteriseren van het baten en risico profiel van een geneesmiddel. Op basis daarvan verwachten we het besluitvormingsproces voor de toelating van geneesmiddelen voor kinderen te verbeteren. Twee belangrijke zaken onderscheiden het onderzoek beschreven in dit proefschrift van eerder onderzoek in pediatrie klinische farmacologie. Wij hebben voor het eerst meerdere geneesmiddel-ziekte modellen tegelijkertijd geanalyseerd en gesimuleerd waarbij rekening werd gehouden met mogelijke correlaties tussen effectiviteit en veiligheid. Dit levert een belangrijke bijdrage aan de manier waarop het effect van een geneesmiddel wordt geanalyseerd; niet zozeer als primair eindpunt in een klinische studie, maar als middel om geneesmiddeleigenschappen te onderscheiden van ziekte eigenschappen. Hierdoor wordt het mogelijk om de effectiviteit en veiligheid van

een geneesmiddelinterventie te beschrijven met behulp van parameters. Het tweede belangrijke punt waar ons onderzoek aan heeft bijgedragen, is het gebruik van simulaties van effecten in klinische studies en in patiënten die gewoonlijk worden uitgesloten van deelname aan klinische studies, de zogenoemde “not-in-trial” populatie, als toevoeging aan de klinische gegevens. Hierbij worden gesimuleerde gegevens uit virtuele scenarios verweven met echte gegevens en vervolgens gebruikt als input voor MCDA (Multi Criteria Decision Analysis). MCDA wordt gezien als hulpmiddel bij het oplossen van vraagstukken waarbij de oplossing moet voldoen aan meerdere, mogelijks conflicterende eisen. Het voordeel van deze aanpak is dat het mogelijk is om al voor de beoordeling en toelating van een geneesmiddel, een kwantitatieve analyse te doen van het baten-risico profiel in situaties die niet getest zijn tijdens de ontwikkelingsfase(s). Dit is vooral van belang voor de evaluatie van geneesmiddelen voor kinderen, omdat er maar op zeer beperkte schaal gegevens verkregen kunnen worden uit deze populatie. Daarnaast kan men rekening houden met de rol van fysiologische processen zoals rijping en groei die op lange termijn de baten-risico balans van de behandeling kunnen beïnvloeden.

De punten zoals zojuist besproken komen in de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift aan de orde. Het voorgestelde raamwerk voor de toepassing van een modelmatige aanpak bij de toelatingsprocedure van geneesmiddelen voor kinderen wordt geïllustreerd aan de hand van de ontwikkeling van chelatietherapie voor ijzerstapelingsziekten als gevolg van herhaalde bloedtransfusie.

## **11.1 Chronische ijzerstapeling door bloedtransfusie-afhankelijke hemoglobinopathien**

Bèta-thalassemie-major is één van de meest voorkomende bloedtransfusie-afhankelijke ziekten. Het is een erfelijke ziekte die door een sterk gereduceerd of volledig afwezige synthese van bèta-globine wordt veroorzaakt. Hierdoor wordt in het lichaam van patiënten met bèta-thalassemie-major onvoldoende en afwijkend hemoglobine (Hb) in de rode bloed cellen (RBC) aanmaakt. Ook daalt de productie van RBC waardoor deze patiënten bloedarmoede hebben. Daarom hebben patiënten met bèta-thalassemie-major regelmatig een bloedtransfusie nodig om te kunnen overleven. Alhoewel de behandeling met chronische bloedtransfusie sterk verbeterd is in de afgelopen jaren, zijn er nog steeds een groot aantal complicaties. Door de vele bloedtransfusies kan ijzerstapeling optreden en dit kan hartfalen, lever fibrose, suikerziekte en een verstoorde hormoon productie tot gevolg hebben. Omdat het menselijk lichaam zelf geen mechanisme heeft om een overschot aan ijzer af te voeren is een adequate ontijzering noodzakelijk om complicaties te voorkomen. Hiervoor worden ijzerchelatoren gebruikt die 1) voorkomen dat niet aan transferrine gebonden ijzer (NTBI)

wordt opgenomen door organen zoals hart en lever, 2) voorkomen dat intracellulair ijzer wordt opgenomen door ferritine, en 3) ijzer wegvangen van ferritine dat wordt afgebroken. Aangezien de rol van ferritine bij ijzerstofwisseling, wordt de ferritine concentratie in serum gebruikt als maat voor ijzerstapeling. Daarvoor geldt de aanname dat ferritine aan de totale ijzerhoeveelheid in het lichaam gecorreleerd kan worden. Het bepalen van de serum ferritine concentratie is een eenvoudige en minimaal invasieve methode om de ijzerstapeling en het beloop van het effect van chelatietherapie te volgen.

## **11.2 Optimalisatie van het verzamelen van gegevens bij geneesmiddelonderzoek in kinderen**

Klinisch onderzoek in kinderen is beperkt door zowel ethische als praktische oorzaken. Daarom worden extrapolatie en overbruggingsconcepten vaak gebruikt als basis voor de evaluatie van geneesmiddelen in paediatrische indicaties. Dit maakt het lastig om het batenrisico profiel van een therapie op te stellen. Daarnaast moet men ook erop letten dat de gegevens die worden verzameld van voldoende kwaliteit zijn.

Rekening houdend met het bovenstaande hebben we in **hoofdstukken 3, 4 en 5** beschreven hoe een klinisch studieprotocol de meeste informatie kan opleveren. Hiervoor hebben we zowel de mogelijkheden van integratie van kennis als de praktische uitvoerbaarheid in overweging genomen. Onze belangrijkste doelstellingen waren om te onderzoeken hoe veel patiënten in een studie nodig zijn en hoe vaak bloedmonsters afgenomen moeten worden om de blootstelling aan een geneesmiddel nauwkeurig te bepalen. Het optimalisatie concept is geïllustreerd door het vaststellen van de farmacokinetische eigenschappen van deferiprone in kinderen jonger dan 6 jaar. Door aan te nemen dat de farmacokinetiek van deferiprone kan worden voorspeld op basis van gegevens verkregen uit klinisch onderzoek in volwassenen en in jongvolwassenen met bloedtransfusie-afhankelijke ziekten, kan het doseringsschema en dus de blootstelling gelijk worden gehouden voor de totale patiënten populatie. Op basis van beschikbare gegevens in volwassenen die werden behandeld met een orale dosis van 75 mg/kg/day deferiprone hebben we in **hoofdstuk 3** een populatie farmacokinetisch model ontwikkeld. Onze resultaten laten zien dat een modelmatige aanpak gebruikt kan worden om het effect van demografische en fysiologische factoren op het lotgeval van deferiprone te karakteriseren. Kennis omtrent de farmacokinetiek van deferiprone kan vervolgens geïntegreerd worden met statistische beginselen om nieuwe klinische studies te ontwerpen. De parameters die de farmacokinetiek van deferiprone beschrijven zijn in **hoofdstuk 4** toegepast in combinatie met allometrische schaling om de optimale tijdstippen voor bloedafname te bepalen. Hieruit bleek dat het voldoende is om per patiënt 5 bloedmonsters af te nemen om de systemische blootstelling aan deferiprone nauwkeurig vast te stellen in kinderen. Ook liet deze analyse zien dat het niet noodzakelijk is om voor de optimalisatie van

de opzet van een klinische studie een definitief farmacokinetisch model ter beschikking te hebben. De toepassing van geëxtrapoleerde parameters bij optimalisatieprocedures in paediatrisch onderzoek is een aanzienlijk nieuw concept. In **hoofdstuk 5** hebben we, uit data verkregen uit de DEEP1 PK studie (EurdrACT, 2012-000658-67), de farmacokinetiek van deferiprone in kinderen jonger dan 6 jaar geanalyseerd. Hieruit bleek de meerwaarde van een geoptimaliseerd protocol ontwerp erg duidelijk: de farmacokinetische parameters konden met grote precisie worden bepaald ondanks het kleine aantal patiënten (18 kinderen) dat in de studie was opgenomen en het kleine aantal bloedmonsters (5 per patiënt). Op basis van overbruggingsconcepten hebben we een doseringsschema voor deferiprone in kinderen jonger dan 6 jaar kunnen vaststellen zodat de blootstelling aan deferiprone bij deze groep patiënten vergelijkbaar is met die van volwassenen en jongvolwassenen. Samenvattend tonen deze resultaten aan, dat modelmatig ontworpen overbruggingsprotocollen robust zijn om de farmacokinetiek in een nieuwe doelgroep te karakteriseren. Bovendien, kunnen deze resultaten de basis vormen voor het kiezen van de dosis en doseerschema voor het vervolgonderzoek waarin de effectiviteit en veiligheid van deferiprone in de doelgroep wordt bepaald. Vanuit een methodologisch perspectief blijkt het dat de correlatie tussen farmacokinetische parameters en covariaten bepalend zijn om een nauwkeurige aanbeveling over de juiste dosering te kunnen maken. Oftewel: farmacokinetische studies in kinderen is meer dan data verzamelen in een kleine studiegroep, het identificeren van de covariaten op basis waarvan de variabiliteit in farmacokinetische parameters kan worden bepaald speelt hierbij een grote rol.

### **11.3 Geïntegreerde evaluatie van effectiviteit en veiligheid door modelering en simulatie**

Voor het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel is meer nodig dan een betrouwbare meting en een precieze bepaling van relevante eindpunten en parameters. Daarvoor dienen de complexiteit van de ziekte en de onderliggende klinische context ook meegenomen te worden. In tegenstelling tot een farmacokinetische analyse waarbij de mate van blootstelling direct uit enkele parameters wordt bepaald, zijn er bij het bepalen van de farmacodynamiek vaak meerdere eindpunten nodig, die ook onderling een samenhang met elkaar hebben. Om de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel te kunnen vaststellen moet een onderscheid worden gemaakt tussen de geneesmiddel-specifieke parameters en de ziekte-specifieke parameters. In de voorafgaande hoofdstukken van dit proefschrift hebben we laten zien dat PKPD modellen gebruikt kunnen worden om de correlatie tussen de geneesmiddel- en ziekte-specifieke parameters te karakteriseren. Daardoor is het ook mogelijk om met deze correlatie rekening te houden wanneer het baten-risico profiel van een geneesmiddel wordt opgesteld.

Als men de lange termijn uitkomsten van een behandeling tracht te voorspellen is het essentieel om nieuwe onderzoeksgegevens over de dynamiek en het verloop van een ziekte te integreren met bestaande kennis. De bestaande kennis kan worden verkregen of afgeleid uit oa. epidemiologische gegevens over verwachte co-morbiditeit(en), uit andere ziektemodellen of patiëntengroepen, of uit geneesmiddelen uit dezelfde klasse.

Om deze concepten te illustreren hebben we de effectiviteit en veiligheid van deferoxamine gekarakteriseerd. Deferoxamine is een ijzerchelator die op dit moment als eerstelijns therapie bij chronische ijzerstapeling wordt voorgeschreven. In eerste instantie hebben we in **hoofdstuk 6** een ziektemodel voor chronische ijzerstapeling ontwikkeld op basis van literatuurgegevens die de ijzer homeostase in onbehandelde patiënten beschrijft. In dit “turnover” model, hebben we gebruik gemaakt van een tijdsafhankelijke parameter die de omzettingssnelheid van ferritine weergeeft waarbij rekening werd gehouden met bloedtransfusies en ziekte progressie. Dit model sluit een mechanistische benadering om van de pathofysiologische veranderingen als gevolg van ijzerstapeling door herhaalde bloedtransfusie. In **hoofdstuk 7** is dit ziektemodel gebruikt om op basis van van veranderingen in serum ferritine concentraties, het effect van deferoxamine te bepalen. Daardoor kunnen verschillende scenario's gesimuleerd worden waar dit tot nu toe slechts empirisch konden worden bepaald. Het is bijvoorbeeld mogelijk om de invloed van patiënt-trouw voor de verschillende ijzerchelatoren te simuleren en daarbij het effect op de ferritine concentratie in serum te bepalen. Daaruit kan men oa de klinische respons en het succes of faal van de behandeling te voorspellen. Dit geneesmiddel-ziekte model hebben we vervolgens toegepast als raamwerk voor de optimalisatie van de respons op ijzerchelatoren. Hierbij kunnen covariaten zoals dosering, blootstelling, patiënt-trouw, stadium van de ziekte worden afgezet tegen korte- en lange termijn uitkomsten.

Omdat het voor het bepalen van het baten-risico profiel van een geneesmiddel van belang is om niet alleen de werkzaamheid te bepalen, hebben we in **hoofdstuk 8** ook de veiligheid (bijwerkingen en ziektecomplicaties) ook door middel van parametrische methodes samengevat. Hiervoor hebben we twee overlevings-modellen ontwikkeld om hypothyroidie en diabetes mellitus als ziekte-specifieke complicaties te kunnen beschrijven. Zowel diabetes als hypothyroidie zijn een co-morbiditeit van ijzerstapeling en kunnen daarom worden gecorreleerd aan de ferritine concentratie in serum. Een risico functie waarbij rekening gehouden werd met de ferritine concentratie bleek het ontstaan van de co-morbiditeiten te kunnen voorspellen. Daarnaast hebben we twee modellen ontwikkeld om de incidentie van gewrichts- en spierpijn en overgevoelighedsreacties, twee acute en geneesmiddel-specifieke bijwerkingen van ijzerchelatoren, te kunnen karakteriseren. Deze vier modellen werden tevens gebruikt om de invloed van blootstelling en patiënt-trouw op zowel de korte- als de

lange termijn complicaties van ijzerchelatie therapie te onderzoeken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze uitvoerige analyse alleen mogelijk was door de integratie van gegevens uit epidemiologische en klinisch farmacologische studies. Hierdoor hebben we zowel de correlatie tussen als de tijdsafhankelijkheid van de verschillende eindpunten op een kwantitatieve manier kunnen meewegen in onze analyse.

## **11.4 Simulatie van klinische studies als basis voor de baten-risico analyse**

Het doel van ons onderzoek is om de meerwaarde van modelering en simulatie voor het genereren van zo een realistisch mogelijk baten-risico profiel voor geneesmiddelen voor kinderen. Met het onderzoek beschreven in dit proefschrift willen we aantonen dat het bewijs dat empirisch verkregen wordt niet altijd accuraat is. En dat de aanname dat de gegevens die beschikbaar zijn op het moment van goedkeuring voldoende zijn om een baten-risico profiel voor een nieuw geneesmiddel op te stellen, ook niet altijd klopt. Door gebruik te maken van simulatie van de effecten verkregen uit klinische studies en in individuen die gewoonlijk worden uitgesloten van deelname aan klinische studies (“not-in-trial” simulaties), is het mogelijk om rekening te houden met intrinsieke en externe variabiliteit, zoals bijvoorbeeld verschillen in blootstelling en ziekte progressie. Ook is het mogelijk om eventueel versturende factoren te analyseren zodat hiermee rekening gehouden kan worden in het besluitvormende proces. Deze aanpak maakt het ook mogelijk om onzekerheden door het kleine aantal patiënten (en/of bloedmonsters) in de klinische studies uit te sluiten.

In **hoofdstuk 9** hebben we het baten-risico profiel voor deferoxamine bij kinderen met een bloedtransfusie-afhankelijke hemoglobinopathie geëvalueerd door gebruik te maken van MCDA technieken in combinatie met gesimuleerde scenario's, waarbij virtuele patienten op verschillende manieren worden behandeld. In onze analyse hebben we de resultaten van een standaard fase III studie vergeleken met de gesimuleerde resultaten van verschillende behandeling condities en doseringsschema's voor deferoxamine. Op deze manier konden we de gevolgen van lange-termijn complicaties op het baten-risico profiel kwantificeren. Deze resultaten laten zien dat het mogelijk is om het baten-risico profiel van een geneesmiddel op een meer gestructureerde manier te evalueren voordat data omtrent de effectiviteit van de behandeling wordt verkregen. Bovendien laat ons onderzoek een raamwerk zien waarbij bestaande kennis over de ziekte, patiënten populatie en het geneesmiddel wordt geïntegreerd als parametrische verdelingen in een groep modellen. Dit heeft een drietal voordelen: 1) bestaande gegevens worden aangevuld om zo de besluitvorming te verbeteren; 2) de input voor de MCDA wordt geoptimaliseerd; en 3) dankzij het vaststellen van relevante correlaties tussen verschillende eindpunten wordt het mogelijk om te evalueren of een



bepaalde dosis of doseringsschema een voordeel heeft voor de gehele patiënten populatie of alleen maar voor een deel daarvan. Op basis van zulke scenario's kan besloten worden of een gepersonaliseerde therapie zinvol, wenselijk of onnodig is voor de betrokken patiënten.

## 11.5 Discussie, conclusies en aanbevelingen

In dit proefschrift hebben we laten zien dat de huidige manier om een baten-risico profiel voor een geneesmiddel voor kinderen op te stellen niet afdoende is. Vooral niet als men zich realiseert dat de evaluatie van baten en risico's zich beperkt tot gegevens die beschikbaar zijn op het moment van de toelating van het desbetreffende geneesmiddel. Ondanks de beschikbare methoden om het baten-risico profiel op een kwantitatieve manier te analyseren, hebben ze een belangrijke tekortkoming, namelijk alle methoden zijn puur data gedreven. Als zodanig blijken ze ongeschikt te zijn om baten en risico's te voorspellen voordat alle relevante gegevens verkregen worden. Door gebruik te maken van farmacokinetische en farmacodynamische modelering, een robuuste en mechanistische methode waardoor ziekte- en geneesmiddel-specifiek eigenschappen worden meegewogen, kunnen bestaande klinische gegevens aangevuld en versterkt worden. Aangezien MCDA technieken de besluitvorming uiteindelijk tot getallen en cijfers omzetten, biedt deze aanpak de mogelijkheid om een baten-risico profiel op een systematische en transparante manier te analyseren. Een bijkomend voordeel is dat MCDA geïntegreerd kan worden met farmacokinetische en farmacodynamische modelering. Hierdoor kan een betrouwbaarder baten-risico profiel opgesteld worden, rekening houdende met de invloed van zowel het beloop van de ziekte als het gebrek aan experimentele data.

In dit proefschrift werd de MCDA gekozen om de geïntegreerde benadering te implementeren. Dit concept kan echter ook worden gebruikt in combinatie met andere kwantitatieve baten-risico methoden. In feit, er zijn verschillende voorbeelden in de wetenschappelijke literatuur waarbij modelering en simulatie gebruikt wordt in combinatie met een klinische utiliteitsfuncties of waarderingsfuncties. In tegenstelling tot die voorbeelden, is in dit proefschrift voor het eerst gebruik gemaakt van een methode waarbij PKPD modelering volledig geïntegreerd is met MCDA. Aangezien het besluitvormingsproces aanzienlijk verbeterd kan worden biedt deze aanpak belangrijke voordelen voor regulatoire autoriteiten, farmaceutische bedrijven en klinische deskundigen:

- 1) Het studie protocol kan worden geoptimaliseerd. Hierbij wordt de kwaliteit van de data verbeterd en gewaarborgd voordat patiënten geïncludeerd worden in een klinische studie;
- 2) Beschikbare kennis (bijvoorbeeld epidemiologische gegevens) kan op een formele manier worden geïntegreerd om de data analyse en model-aannames te versterken;

- 3) Meerdere eindpunten kunnen simultaan worden geëvalueerd waarbij rekening wordt gehouden met onderlinge correlaties en tijdsafhankelijkheid; en
- 4) Gegevens die verkregen zijn tijdens de klinische ontwikkelingsfase kunnen worden aangevuld met gesimuleerde data, waardoor de onzekerheden omtrent de baten en risico's meegewogen worden tijdens de analyse.

Het vermogen tot extrapolatie stelt de analist of onderzoeker in staat nieuwe alternatieven te evalueren en te klasseren, en dit alles in *real-time*. Alhoewel onze aanpak niet per se gekoppeld hoeft te worden aan MCDA, zijn er een aantal belangrijke veranderingen nodig om de technieken met elkaar te kunnen integreren (Tabel 1).

**Tabel 1.** Bijdrage van de voorgestelde modelmatige aanpak aan de verschillende stappen van MCDA.

<b>Multi-criteria decision analysis</b>	<b>Modelmatige aanpak</b>
0: input	
1: bepalen van besluitvorming	0-1: Optimalisatie van input gegevens en aanvullen van klinische gegevens met virtuele scenario's
2: identificeren van uiteenlopende opties	1-2: gevolgtrekking door extrapolatie: alternatieve opties
3: identificeren van doelstelling en criteria	2-3: rekening houden met correlaties tussen criteria
4: scoring	
5: weegfactoren	4-5: besluitvormingssleutels en waarderingfuncties door experts
6: bepalen van overall score	
7: analyseren van resultaten	6-7: beoordelen van bewijs van CTS en/of NITS om gepersonaliseerde geneesmiddeltherapie te bereiken
8: gevoeligheidsanalyse	7-8: onzekerheden in het model kunnen worden gekwantificeerd en er kan rekening mee worden gehouden in de analyse

### ***Toekomstperspectief en conclusie***

De wetgeving rondom de goedkeuring van geneesmiddelen is wereldwijd aan verandering onderhevig. Dit komt niet alleen door vooruitgang in de farmaceutische wetenschappen en geneesmiddelontwikkeling, maar ook door veranderingen in het verwachtingspatroon van patiënten. Er is een toegenomen belangstelling voor het opstellen van een baten-risico profiel voor geneesmiddelen. Steeds meer onderzoeksprojecten maken gebruik van een gestructureerd en transparant proces waarbij rekening wordt gehouden met de eisen en

verwachtingen van verschillende belanghebbenden. De belangrijkste punten die hierbij consequent naar voren komen zijn:

- 1) Systematisch gebruik van beschikbaar klinisch bewijs;
- 2) Verbeterde grafische weergave van het totale baten-risico profiel;
- 3) Een her-evaluatie van het baten-risico profiel gedurende de levensloop van een geneesmiddel door nieuwe (post-market) gegevens te integreren met data uit de klinische studies, oftewel adaptive licensing.

Vanuit een theoretisch perspectief vergen de huidige methoden het verzamelen van nieuwe gegevens om baten en risico's te kunnen beoordelen (Table 2) . Wij willen juist stimuleren dat het simultaan gebruik van beschikbare gegevens met geneesmiddel-ziekte modellen de basis kunnen zijn voor simulatie van klinische studies en/of 'not in trial'simulaties.

**Tabel 2.** Overzicht van de verschillen tussen de huidige aanpak en de voorgestelde modelmatige aanpak voor baten-risico analyse. CTS: Clinical Trial Simulations; NITS: Not-In-Trial Simulations.

Huidige aanpak		Modelmatige aanpak
Klinische data van fase II-III studies	<b>Bron</b>	Farmacokinetische data
		Longitudinale data
		Epidemiologische data: <i>achtergrond frequentie (co-morbiditeiten en bijwerkingen)</i>
		Achtergrond kennis van: <i>werkingsmechanisme; ziekte progressie; andere geneesmiddelen; andere doelgroepen</i>
Op basis van bewijs uit gecontroleerde klinische studies	<b>INPUT</b>	Op basis van klinische data én virtuele patiënten (CTS en NTIS)
Aanbevelingen vaak beperkt tot de beschikbare data, namelijk de geteste doseringsschema's en/of patiënten populaties	<b>OUTPUT</b>	Aanbevelingen ook voor gextrapoleerde scenario's en/of andere patiënten populaties: <i>ontwikkelen van gepersonaliseerde geneesmiddeltherapie</i>

