Universiteit
Leiden
The Netherlands

Quantitative systems pharmacology modeling of biotherapeutics in oncology

Betts, A.M.

Citation

Betts, A. M. (2021, June 3). *Quantitative systems pharmacology modeling of biotherapeutics in oncology*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3176516

Version:	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/1887/3176516

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

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/3176516 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Betts, A.M.
Title: Quantitative systems pharmacology modeling of biotherapeutics in oncology
Issue date: 2021-06-03

Hoofdstuk 9

Nederlandse samenvatting

9.1 Het gebruik van mechanistische modellen in oncologieonderzoek

Aangezien in het biomedisch onderzoek de hoge ontwikkelkosten van nieuwe geneesmiddelen en lage succespercentages een grote uitdaging vormen, zijn nieuwe benaderingen nodig om tot een efficiënter en effectiever proces te komen [1]. Dit geldt met name voor de ontwikkeling van oncologiegeneesmiddelen, het therapeutische gebied dat het allerlaagste succespercentage kent [2]. De behandeling van kanker heeft met de komst van immuuntherapieën een revolutie doorgemaakt; de biologie erachter is echter zeer complex en laat zich moeilijk vertalen, waardoor momenteel slechts een minderheid van de patiënten ervan profiteert. Tegelijkertijd gaan de ontwikkelingen op het gebied van eiwitengineering razendsnel, wat heeft geleid tot een explosieve toename van het aantal te onderzoeken biologische modaliteiten [3], waaronder een groeiend aantal celtherapieën [4]. Er wordt momenteel actief onderzoek gedaan naar combinatietherapie als middel om de heterogeniteit van de ziekte aan te pakken tussen zowel verschillende patiënten als in een individuele patiënt, en om het risico op terugval tijdens de therapie te verlagen. Combinatietherapie wordt echter bij patiënten gezien als een 'trial-and-error'-proces. Uit een recent rapport blijkt dat er momenteel ongeveer 4.000 immuno-oncologische geneesmiddelen in ontwikkeling zijn, en dat er ruim 5.000 klinische studies lopen [5]. Er is een systematischere aanpak nodig om meer patiënten te laten profiteren en het aantal klinische successen te vergroten.

Het is aangetoond dat een wiskundig-modelmatige aanpak zowel de productiviteit op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling als de besluitvorming ten goede komt. In een recente publicatie van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) staat dat het gebruik van kwantitatieve farmacologiemodellen en simulatie van cruciaal belang is om de geneesmiddelenontwikkeling te versnellen en te helpen bij het nemen van regulatoire beslissingen [1]. In de laatste 20 jaar is het gebruik van modellen en simulatie veranderd. Waar het eerst een instrument was dat voornamelijk werd ingezet in de latere fase van klinisch onderzoek, speelt het nu ook in de vroege klinische ontwikkeling (fase-I-studies) een belangrijke rol, en wordt het sinds kort zelfs gebruikt in preklinisch onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen [6]. Als gevolg daarvan zijn de verschillende modellering- en simulatiebenaderingen doorontwikkeld om translationele voorspellingen over systemen en soorten heen te ondersteunen. Empirische farmacokinetische-farmacodynamische (pharmacokinetic-pharmacodynamic, hierna PKPD) modellen zijn in het preklinische en klinische onderzoek erg bruikbaar gebleken om zoveel mogelijk informatie uit *in vivo* experimenten te benutten met zo weinig mogelijk middelen. Deze modellen zijn eenvoudig te ontwikkelen en te gebruiken. Bovendien is hun portabiliteit goed, en zijn ze zeer geschikt voor extrapolatie binnen een beperkt gegevensgebied, voor verschillende doseringen en subpopulaties [7]. De modellen zijn echter minder geschikt om de werkzaamheid en veiligheid voor de verschillende targets en biomarkers te voorspellen. Als gevolg daarvan wordt nu vaker mechanistische modellering en simulatie ingezet om de bijzonderheden van de farmacologie en het werkingsmechanisme van een geneesmiddel te begrijpen in de translatie van *in vitro* experimenten naar het laboratorium en uiteindelijk naar de mens. In deze modellen kunnen meer data worden geïntegreerd, waardoor de blootstelling aan een medicijn (of aan een combinatie van medicijnen) gekoppeld kan worden aan de modulatie van farmacologische targets, fysiologische netwerken en

ziektesystemen. De modellen kunnen ingezet worden om een eenduidig begrip te ontwikkelen van de data die zijn verzameld in de verschillende fasen van geneesmiddelenontwikkeling, en ze bieden als zodanig een kwantitatief kader voor geneesmiddelenonderzoek [6]. Deze mechanistische modellen worden 'kwantitatieve systeemfarmacologie-modellen' genoemd (quantitative systems pharmacology, hierna QSP) [7]. Een belangrijk kenmerk van deze QSP-modellen is dat er expliciet onderscheid wordt gemaakt tussen *systeem-* en *geneesmiddel*parameters. Onder systeemspecifieke parameters vallen doorgaans de bloedstroomsnelheid in organen en weefsels, receptor expressie, internalisatie- en omloopsnelheden, de levensduur van cellen, en homeostatische terugkoppelingsmechanismen. Idealiter worden deze parameters uit de literatuur of uit eerdere experimenten verkregen. Geneesmiddelspecifieke parameters omvatten doorgaans zowel PK-parameters (bijvoorbeeld klaring en distributievolume), als farmacologische parameters (bijvoorbeeld *in vivo* targetaffiniteit en intrinsieke werkzaamheid van verbindingen). Deze parameters worden gewoonlijk geschat op basis van bestaande PKPD-data voor het geneesmiddel [6]. Het gebruik van QSP-modellen is vooral nuttig voor het beantwoorden van meer mechanistische vragen op het gebied van complexe biotherapeutische modaliteiten in de oncologie. Deze modaliteiten hebben ingewikkelde werkingsmechanismen en kunnen multischaalvoorspellingen vereisen.

In dit proefschrift zijn de mogelijkheden van modellering en simulatie – van PKPD tot QSP – verkend om de kwantitatieve besluitvorming op het gebied van onderzoek en ontwikkeling van oncologiegeneesmiddelen te ondersteunen. Welk model werd gebruikt, was afhankelijk van de gestelde vraag (geïntroduceerd in **hoofdstuk 1**). Zo is bijvoorbeeld de meer statistische populatie-farmacokinetiek (pop-PK) modelbenadering gebruikt voor de analyse van een grote mAb-PK dataset waarin de variabiliteit gekwantificeerd werd (**hoofdstuk 2**). PKPD-modellering werd ingezet voor datagestuurde interpolatie van *in vitro* en *in vivo* datasets met beperkte extrapolatie (**hoofdstuk 3 & 4**). QSP-modellering werd gebruikt om complexere mechanistische vragen te beantwoorden, waarbij data uit verschillende bronnen werden samengevoegd (literatuur, *in vitro*, *in vivo* en de kliniek), farmacologie aan biologische systemen en ziekten werd gekoppeld, en multischaalvoorspellingen werden gedaan (**hoofdstuk 4, 5, 6 & 7**). De voornaamste bevindingen en lessen worden in de volgende paragrafen worden besproken.

9.2 Het gebruik van mechanistische modellering om het aantal dierproeven te verminderen

Een belangrijke bevinding was dat door het gebruik van modellering en simulatie het aantal dierproeven kan worden verminderd. In **hoofdstuk 2** werd een pop-PK-analyse uitgevoerd op 27 mAbs in mensen, Java-apen en hFcRn transgene (Tg32) muizen. Deze analyse wees uit dat een enkele set van typisch lineaire PK-parameters kon worden geschat voor alle soorten met waarden die vergelijkbaar zijn met endogene gamma-immunoglobuline (IgG) [8]. Deze parameters kunnen worden gebruikt als basis voor de initiële parameters voor PKPD-modellering. In simulaties konden ze worden gebruikt om *in vivo* en 'first-in-human'-studies te verbeteren. Een belangrijk punt is dat kennis van deze parameters over de verschillende soorten heen gebruikt kan worden om onnodige *in vivo* PK-studies te vermijden. Ook zijn verschillende translationele strategieën onderzocht voor

de voorspelling van een humaan lineair PK-profiel van mAbs. De 'typisch' humane PK-parameters voorspelden nauwkeurig de meerderheid van de mAbs in deze studie, en een testset van verschillende mAbs met lineaire PK in de kliniek. Allometrische exponenten werden geschat binnen het pop-PK-model, en deze gaven ook goede voorspellingen, uit zowel Tg32-muizen, Java-apen als mensen. Uitschieters met een hogere klaring dan normaal bleken niet-specifieke interacties te hebben in een *affinity-capture self-interaction nanoparticle spectroscopy assay.* Hierdoor is het mogelijk om deze mAbs er in een vroeg stadium uit te filteren. De hier gepresenteerde strategieën stellen het nut van uitgebreide *in vivo* preklinische PK voor mAbs met lineaire klaring (CL) ter discussie, en stimuleren de verfijning van PK-strategieën in overeenstemming met de '3V's': vervanging, vermindering en verfijning van het gebruik van dieren in onderzoek, bij testen en in het onderwijs [9]. Deze analyse biedt alternatieven voor het gebruik van Java-apen voor het doen van PK-voorspellingen – waaronder de allometrische schaling vanuit Tg32-muizen – of het gebruik van humane pop-PK-parameters ter vervanging van dierproeven [8]. Hierdoor kan het aantal PK-studies met Java-apen worden verminderd.

In **hoofdstuk 3** werd PKPD-modellering gebruikt om *in vitro* naar *in vivo* correlaties (IVIVC) vast te stellen voor antilichaam-geneesmiddelconjugaten (ADC's) [10]. In de preklinische ontwikkeling van oncologische geneesmiddelen zijn de *in vitro* cytotoxiciteitstests en muismodellen met getransplanteerde tumorcellen (xenograft) de meest gebruikte experimentele systemen. Deze experimenten leveren zeer veel informatie voor het bepalen van de potentie en werkzaamheid van een medicijn, maar er is nooit geprobeerd om de informatie uit deze twee systemen te integreren om IVIVC voor chemotherapeutische medicijnen vast te stellen. Dit wordt bemoeilijkt door het feit dat de *in vitro* en *in vivo* experimenten onder verschillende omstandigheden worden uitgevoerd, waarbij verschillende eindpunten worden gemeten. Om IVIVC vast te stellen hebben we de *in vitro* werkzaamheid van 19 ADC's bepaald met behulp van een kinetische celcytotoxiciteitstest. Daarnaast bepaalden we de levensvatbaarheid van kankercellen op meerdere tijdstippen na incubatie met verschillende concentraties ADC's. Met behulp van een semi-mechanistisch PKPD-model hebben we de data geanalyseerd, en een secundaire parameter geschat – de *in vitro* tumor statische concentratie ($TSC_{in\ vitro}$). Dit is de concentratie ADC die tot gevolg heeft dat de kankercellen tot stilstand komen, en niet toe- of afnemen. De *in vivo* werkzaamheid van ADC's is geëvalueerd met behulp van tumorgroeiremmingsstudies (TGI) uitgevoerd op muizen met getransplanteerde menselijke tumorcellen (xenograft muismodellen). De TGI en PK-data verkregen uit *in vivo* studies werden in kaart gebracht met behulp van een PKPD-model, waarvan parameterschattingen werden gebruikt om de *in vivo* TSC ($TSC_{in\ vivo}$) af te leiden – de concentratie ADC die tot gevolg zou hebben dat de tumor in de muis niet groeit of afneemt. De $TSC_{in\ vitro}$ and $TSC_{in\ vivo}$ -waarden bleken te correleren met een Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt van 0,82. Gemiddeld bleek de $TSC_{in\ vivo}$ ongeveer 27 keer hoger dan de $TSC_{in\ vitro}$, wat de verminderde tumorpenetratie *in vivo* grofweg verklaart. Door de redelijk aanvaardbare IVIVC voor ADC's mag worden aangenomen dat de *in vitro* effectiviteitsdata in staat waren om ADC's in te delen naar *in vivo* werkzaamheid. IVIVC kan dus worden ingezet als hulpmiddel om ADC-moleculen in de onderzoeksfase te beoordelen, waardoor onnodige *in vivo* tests van ADC's voorkomen kunnen worden. Het vermogen om de effectieve *in vivo* concentratie ADC te voorspellen met behulp van de *in vitro* data kan ook helpen bij het verbeteren van de experimentele opzet van preklinische effectiviteitsstudies. De nieuwe PKPD-

modelleringsmethode die hier wordt voorgesteld om IVIVC voor ADC's vast te stellen, is dus veelbelovend voor antikankermiddelen.

Belangrijkste lessen:

1. *Denk na voordat je het in vivo experiment start!*
2. *Modellering kan dierproeven verminderen doordat het in vitro naar in vivo correlaties en simulaties mogelijk maakt om experimentele methoden te vervangen.*

9.3 Het gebruik van mechanistische modellering voor preklinische naar klinische translatie

Een hoofdthema in dit proefschrift is het gebruik van modellering voor de translatie van preklinische studies naar de kliniek. Een van de redenen hiervoor is te garanderen dat het beste medicijn wat betreft voorspelde werkzaamheid en veiligheid op mensen getest gaat worden. Een andere belangrijke reden is dat klinische dosis-escalatiestudies zo efficiënt mogelijk ontworpen moeten worden, om het risico voor de proefpersonen zo klein mogelijk te houden, maar tegelijkertijd een snelle escalatie naar farmacologisch actieve doses mogelijk te maken.
Het meest beproefde preklinische model in de oncologie is het 'xenograft' muismodel: het onderhuids implanteren van een menselijke cellijn of tumor in immuungecompromitteerde muizen [11]. Het xenograftmodel is een extreme vereenvoudiging van kanker in het menselijk lichaam, omdat het geen rekening houdt met de complexiteit van tumormetastases, gastheerimmuniteit, tumorheterogeniteit en het ontstaan van resistentie tegen de behandeling, iets wat regelmatig wordt waargenomen bij kankerpatiënten [12]. De blootstelling-responsrelatie die uit deze modellen kan worden afgeleid, helpt echter om de werkzaamheid te begrijpen en kan, mits vergezeld van een nauwgezette kwantitatieve analyse zoals wiskundige modellering, worden gebruikt om de klinische anti-tumorrespons van muis naar mens te voorspellen [13, 14]. Het klinische oncologieonderzoek zou gebaat zijn bij een strikt, overkoepelend preklinisch naar klinisch kader, waarmee translationele strategieën, criteria voor patiëntenselectie en geschikte meetbare biomarkers beter bepaald kunnen worden [15].

In **hoofdstuk 4** werd PKPD-modellering en simulatie gebruikt voor een kwantitatieve vergelijking van een nieuwe generatie HER2 antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, PF-06804103) met de standaardbehandeling trastuzumab-DM1 (T-DM1), om er zeker van te zijn dat PF-06804103 voordeel zou opleveren in de kliniek [16]. Om het preklinische effect te vergelijken werd de PKPD-relatie van PF-06804103 en T-DM1 bepaald over een reeks xenograft muismodellen, met behulp van een tumorgroeiremmermodel. We hebben een secundaire parameter, de *tumor static concentration* (TSC), berekend uit de modelparameters en gedefinieerd als de minimale effectieve concentratie. Uit de vergelijking van TSC's werd geconcludeerd dat PF-06804103 krachtiger is dan T-DM1 over de onderzochte cellijnen, met TSC's variërend van 1,0 tot 9,8 µg/mL (n = 7) voor PF-06804103, en van 4,7 tot 29 µg/mL (n = 5) voor T-DM1. Bovendien reageerden twee experimentele modellen die resistent waren tegen T-DM1, op de behandeling met PF-06804103.

Voor de translatie naar de kliniek werd eerst een op mechanisme gebaseerd *target mediated drug disposition* (TMDD) model gebruikt om de humane PK van PF-06804103 te voorspellen. Dit model werd samengesteld en gevalideerd op basis van T-DM1, waarbij sprake was van niet-lineaire PK bij doseringen die klinisch toegepast worden door binding aan afgescheiden HER2. De voorspelde PK werd toegevoegd aan het muismodel en gebruikt om tumorregressie te simuleren bij verschillende dosisniveaus voor PF-06804103 en T-DM1. De modelsimulaties voorspelden nauwkeurig de effectieve dosis T-DM1, en voorspelden het effect bij lagere doses voor PF-06804103 in de kliniek. In dit geval werd een *fit-for-purpose* translationele strategie van toepassing geacht om de werkzaamheid te voorspellen van twee geneesmiddelen die hetzelfde target en werkingsmechanisme hebben, en die in dezelfde experimentele modellen waren bestudeerd. Daarnaast werden de beschikbare klinische data voor T-DM1 gebruikt om de modellering te valideren en het risico van translatie van PF-06804103 te verlagen [16].

In **hoofdstuk 5 en 6** zijn meer mechanistische QSP-strategieën toegepast voor de translatie van preklinische studies naar de kliniek, voor respectievelijk ADC's en CD3-bispecifieke antilichamen. In **hoofdstuk 5** werd een mechanistisch QSP-model ontwikkeld en toegepast voor de preklinische naar klinische translatie van inotuzumab. Dat is een ADC dat CD22 aanvalt op B-celmaligniteiten, zoals non-hodgkinlymfoom (NHL) en acute lymfatische leukemie (ALL) [17]. Dit model omvat meer mechanistische stappen op het causale pad tussen toediening en effect van het medicijn, in vergelijking met het model dat in **hoofdstuk 4** is beschreven. Deze stappen omvatten:

1. een plasma-PK-model waarmee de dispositie en klaring van inotuzumab en de afgifte van N-Ac-γ-calicheamicine DMH in kaart wordt gebracht;
2. een tumordispositiemodel dat ADC-diffusie in het extracellulaire milieu van de tumor beschrijft;
3. een celmodel dat beschrijft hoe inotuzumab zich bindt aan CD22, internalisatie, intracellulaire vrijgave van N-Ac-γ-calicheamicine DMH, binding aan DNA, en efflux uit de tumorcel;
4. tumorgroei en -regressie afhankelijk van de concentratie N-Ac-γ-calicheamicine DMH.

Preklinische data in xenograft muismodellen voor NHL en ALL werden eerst gemodelleerd, waarna de translatie naar de kliniek volgde door gebruik te maken van humane PK voor inotuzumab en klinisch relevante tumorvolumes, tumorgroeisnelheden, en CD22-expressiewaarden in de relevante patiëntenpopulaties. Klinische studiesimulaties werden uitgevoerd met 1000 gesimuleerde patiënten per dosisniveau, waarbij in de modelparameters gevarieerd werd met verschillende geneesmiddel-, patiënt- en ziektekenmerken. De resulterende stochastische modellen voorspelden voor inotuzumab bij patiënten progressievrije overlevingspercentages (progression-free survival, PFS) die vergelijkbaar waren met de waargenomen klinische resultaten. Door de meer mechanistische aard kan het model worden gebruikt voor specifieke kwantitatieve vragen, zoals de optimalisatie van de doseringsschema's voor NHL en ALL. Ook kan het gebruikt worden om sensitieve parameters te onderzoeken die mogelijk van invloed zijn op de werkzaamheid in de kliniek en die gebruikt kunnen worden voor klinische diagnostiek en potentiële biomarkers [17].

In **hoofdstuk 6** werd een translationeel QSP-model gepresenteerd voor CD3-bispecifieke moleculen, dat *in silico*, *in vitro* en *in vivo* data samenvoegt in een mechanistisch kader, om het effect voor de verschillende soorten te kwantificeren en te voorspellen [18]. CD3-bispecifieke antilichamen binden zich aan CD3 op het oppervlak van T-cellen en een tumorgeassocieerd antigeen op het oppervlak van tumorcellen, om een trimeer te vormen (een molecuul dat is opgebouwd uit drie dezelfde eenheden), waarmee een immunologische synaps wordt nagebootst. De vorming van trimeren zet aan tot activatie van T-cellen en het vrijkomen van perforine en granzyme B, wat leidt tot cytotoxiciteit. Het voorgestelde QSP-model kon de vorming van trimeren voorspellen en deze koppelen aan het doden van tumorcellen. Het model werd gebruikt om de PKPD-relatie van een CD3-bispecifiek antilichaam te kwantificeren dat zich richt op P-cadherine (PF-06671008). Het beschrijft de dispositie van PF-06671008 in het centrale compartiment en de tumor in xenograft muismodellen, inclusief binding aan het target en aan T-cellen in de tumor om het trimeer te vormen. Het model omvat T-celdistributie naar de tumor, proliferatie en krimp. PKPD-parameters werden geschat voor PF-06671008 en een tumorstasisconcentratie (TSC) werd berekend als een schatting van de minimale effectieve trimeerconcentratie. De translatie naar de kliniek werd gemaakt door het opnemen van de voorspelde PF-06671008 humane PK, met inbegrip van binding aan oplosbare P-cadherine, en klinisch relevante systeemparameters zoals CD3 en P-cadherine receptor expressie, en het aantal T-cellen en tumorcellen. Het model werd gebruikt om de klinische PK en de werkzaamheid te voorspellen en om sensitieve parameters te bepalen die van invloed zijn op klinisch effectieve doses [18].

Belangrijkste lessen:

1. *In het geval van complexe biologische systemen met meerdere variabelen en netwerken is het raadzaam om een wiskundig systeemmodel te bouwen dat in staat is om preklinische data te integreren en te interpreteren, en dat een kwantitatief kader biedt voor de translatie naar de kliniek.*
2. *Kies het juiste formaat model en het juiste translationele strategieniveau in relatie tot de gestelde vraag.*
3. *De translatie van xenograft muisstudies naar de kliniek is mogelijk, mits vergezeld van een nauwgezette, systematische kwantitatieve analyse waarin rekening wordt gehouden met de verschillen tussen het muisexperimentele systeem en de kliniek, zoals door de wiskundige modellering mogelijk wordt gemaakt.*
4. *Mechanistische QSP-modellen vergen een investering op het gebied van datavereisten en ontwikkeltijd, maar leveren veel gedetailleerde antwoorden op.*
5. *Deterministische modellen kunnen worden gecombineerd met stochastische simulaties (bijvoorbeeld virtuele patiëntensimulaties) om werkzaamheidseindpunten zoals RECIST-criteria te voorspellen.*

9.4 Het gebruik van mechanistische modellering voor de optimalisatie van klinische doseringsschema's

Een belangrijk onderwerp in dit proefschrift was het gebruik van mechanistische modellering en simulatie om de opzet van klinische doseringsschema's te optimaliseren. Dit omvatte

achtereenvolgens de selectie van de klinische startdosis met behulp van een minimaal te verwachten biologisch effectniveau (minimal anticipated biological effect level, hierna MABEL), de voorspelling van de klinisch effectieve dosis en het doseringsschema, en het identificeren van factoren die van invloed kunnen zijn op variaties in de effectieve dosis. Zoals hiervoor besproken, werden in **hoofdstuk 5 en 6** mechanistische QSP-modellen ontwikkeld en ingezet om effectieve doses te voorspellen voor respectievelijk een ADC (inotuzumab) en een CD3-bispecifiek molecuul (P-cad LP-DART). Voor inotuzumab werden verschillende versies van het model ontwikkeld voor de behandeling van hematologische tumoren (bijvoorbeeld ALL) en vaste tumoren (bijvoorbeeld NHL). Deze versies verschillen in de beschrijving van tumordispositie en in typische tumorkenmerken zoals tumorgroeisnelheid en initiële tumorvolumes. Het model werd uiteindelijk gebruikt voor de aanbeveling van een gefractioneerd doseringsschema voor ALL, dat tumorregressiever zou zijn dan het standaard Q4W-schema voor de behandeling van NHL [17].

In **hoofdstuk 7** werd een QSP-modelleringsaanpak geïntroduceerd om een MABEL-gebaseerde klinische startdosis van bispecifieke antilichamen (bsAbs) te selecteren. Deze aanpak is gebaseerd op tumor-trimeerconcentraties die de werkzaamheid bevorderen, en corrigeert verschillen tussen *in vitro* experimentele condities en de kliniek. De methode werd gebruikt om de klinische startdosis van een P-cadherine/CD3-bsAb te voorspellen. Eerst werd een mechanistisch *in vitro* model gemaakt dat de voorspelde trimeerconcentratie koppelde aan de *in vitro* T-celkinetische en cytotoxiciteitsexperimenten, om de EC_{20} van het trimeer te bepalen die zorgt voor de T-celproliferatie en het doden van de tumorcellen. Het model was in staat om *in vitro* data te verzamelen bij verschillende E:T-verhoudingen met dezelfde EC_{20}-waarde. Dit *in vitro* MABEL werd vervolgens vertaald naar het *in vivo* MABEL om de humane MABEL-dosis te voorspellen, door de voorspelde humane PK (en binding aan oplosbaar P-cadherine) en de hiervoor beschreven fysiologische parameters hierin mee te nemen. De humane MABEL-dosis werd gesteld als de voorspelde gemiddelde tumor-trimeerconcentratie in evenwichtstoestand gelijk aan het *in vitro* MABEL (EC_{20}, trimeer). Deze methode werd vergeleken met benaderingen vanuit andere invalshoeken, zoals PK-gebaseerde methoden en receptorbezetting. De QSP-benadering leverde de meest geschikte startdosis, die onafhankelijk van de experimentele omstandigheden veiligheid en effect combineerde [19].

Belangrijkste lessen:

1. *QSP-modellering kan worden gebruikt om de optimale dosis en doseringsschema's voor verschillende indicaties te voorspellen, zoals hematologische versus vaste tumoren.*
2. *QSP-modellering biedt een alternatieve methode voor het voorspellen van MABEL-gebaseerde klinische startdoses die minder afhankelijk is van experimentele omstandigheden.*

9.5 Het gebruik van mechanistische modellering voor precisiemedicijnkwesties

Een ander thema in dit proefschrift was het gebruik van QSP-modellering om uit te vinden welke factoren de dosering en planning van oncologiegeneesmiddelen kunnen beïnvloeden, en om te bepalen welke patiënten het beste reageren op een bepaalde therapie. In overeenstemming met

een precisiemedicijnbenadering zou deze informatie van groot belang kunnen zijn bij de selectie van geschikte diagnostica en biomarkers die in de kliniek onderzocht kunnen worden, om zo de therapeutische strategieën in de oncologie te optimaliseren [20].

In **hoofdstuk 5** werd een QSP-model ontwikkeld voor inotuzumab, een ADC dat CD22 aanvalt op B-cel maligniteiten [17]. Het model werd gebruikt voor preklinische naar klinische translatie, en om doses en doseringsschema's te optimaliseren voor een nieuw te onderzoeken indicatie (ALL) versus de oorspronkelijke indicatie (NHL). De ontwikkeling van inotuzumab voor r/r NHL is onlangs beëindigd omdat het niet superieur was ten opzichte van de zorgstandaard. Een uitgevoerde sensitiviteitsanalyse gaf inzicht in de parameters die het effect van inotuzumab versus NHL definiëren of zelfs beperken. Relevante parameters waarmee in het model werd gevarieerd waren: CD22 receptor expressie, mate van calicheamicine efflux, inotuzumab PK (klaringssnelheid) en tumorgroeisnelheid. De tumorgroeisnelheid bleek de meest sensitieve parameter. Hieruit komt naar voren dat patiënten voor de agressievere NHL-subtypes zoals diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) significant hogere doses zouden moeten krijgen om effect te hebben, in vergelijking met langzamer groeiende NHL-subtypes zoals folliculair lymfoom. Calicheamicine efflux uit de tumorcel was ook een sensitieve parameter. Dat is van belang omdat N-Ac-γ-calicheamicine DMH een substraat is voor MDR1, een effluxtransporter die op veel tumorceltypes is opgereguleerd. De minst sensitieve parameter was CD22 receptor expressie. Hieruit bleek de geschiktheid van deze receptor als een ADC-target, vanwege de hoge expressie in B-cellen en de hoge internalisatiesnelheid. Deze bevindingen suggereren dat de MDR1-status bij patiënten een betere indicatie van de werkzaamheid is dan de CD22 receptor expressie.

In **hoofdstuk 6** werd een soortgelijke benadering gevolgd. Hierin werden met behulp van een sensitiviteitsanalyse de belangrijkste parameters bepaald die van invloed zijn op de voorspelde klinisch effectieve dosis voor P-cad LP-DART, een CD3-bispecifiek antilichaam [18]. Uit de analyse kwam naar voren dat P-cad expressie een sensitieve parameter was, waaruit bleek dat er een hogere dosis nodig is voor patiënten met een lage P-cadherine expressie. Het aantal T-cellen in de tumor was ook een sensitieve parameter, die aangaf dat een hogere voorspelde dosis nodig is voor de werkzaamheid bij lage verhoudingen effector : doelcel. Concluderend kunnen wiskundige modellen en de hiervoor besproken strategieën helpen bij het bepalen welke geneesmiddelen het meest geschikt zijn voor een patiënt. Daarnaast kunnen ze gebruikt worden om doserings- en combinatieschema's te optimaliseren en om alternatieve en verbeterde toedieningsschema's voor te stellen.

Belangrijkste les:

> *Met behulp van sensitiviteitsanalyse en simulaties kan QSP-modellering worden gebruikt om essentiële parameters te identificeren die het resultaat van klinische studies kunnen beïnvloeden.*

9.6 Platformmodellen voor biotherapeutische modaliteiten

Het ADC QSP-model (**hoofdstuk 5**) en het CD3-bispecifieke model (**hoofdstuk 6**) zijn mogelijke platformmodellen voor specifieke biotherapeutische modaliteiten in de oncologie. Deze QSP-modellen vormen een geïntegreerde kwantitatieve gemeenschappelijke kennisbank voor

verdere preklinische en klinische evaluatie [21]. Ze zijn niet specifiek voor een bepaald geneesmiddel en kunnen daarom breed worden toegepast. Ze bieden een mechanistisch kader voor het voorspellen van de werkzaamheid, waardoor ze zich onderscheiden van andere farmacometrische strategieën [21]. Het zijn vaak zowel multischaalmodellen als modulaire modellen, die kunnen worden gebruikt om *in vitro*, preklinische *in vivo* en klinische data in kaart te brengen. Als zodanig kunnen ze worden gebruikt om beslissingen tijdens onderzoeksprogramma's te ondersteunen, van verkennend onderzoek tot de laatste klinische testfasen. Platformmodellen vergen een investering op het gebied van datavereisten, maar leveren veel gedetailleerde antwoorden op.

Het ADC QSP-model beschrijft het complexe werkingsmechanisme van ADC's, zoals de beschrijving van ADC en payloaddispositie op zowel celniveau als fysiologisch niveau, om de klinische resultaten van ADC's te voorspellen [17]. Het model beschrijft:

a. plasma PK inclusief dispositie en klaring van ADC en vrijgekomen payload;
b. een tumordispositiemodel voor ADC en payloaddiffusie in de extracellulaire omgeving van de tumor;
c. een celmodel dat beschrijft hoe ADC zich bindt aan zijn target op tumorcellen, internalisatie, intracellulaire payloadvrijgave, hoe de payload zich bindt aan zijn target, en de payload-efflux uit de tumorcel;
d. tumorgroei en -remming in xenograft muismodellen als functie van de tumor-payloadconcentratie.

Het CD3-bsAb-model is een mogelijk platformmodel voor bsAbs die immuuncellen binden, waarbij tumorcellen worden gekoppeld aan een immuuneffectorcel, zodat cytotoxiciteit wordt gericht tegen de tumorcel [18]. Het huidige model werd gebruikt om een bispecifiek molecuul te omschrijven dat zich bindt aan CD3 op T-cellen en P-cadherine op tumorcellen (P-cad LP-DART) [18]. Het model beschrijft:

1. plasma PK, waaronder bsAb-binding aan oplosbare targetcellen en circulerende T-cellen in de systemische circulatie;
2. een tumordispositiemodel dat de bsAb-diffusie in de tumor beschrijft;
3. binding van het bsAb aan T-cellen en tumorcellen om dimeren en trimeren te vormen;
4. T-celdistributie naar de tumor, proliferatie en krimp;
5. tumorgroei en -remming in xenograft muismodellen gerelateerd aan de tumor-trimeerconcentratie.

Deze platformmodellen kunnen voor een aantal doeleinden worden gebruikt:

7. optimalisatie van het ontwerp van ADC's of CD3-bsAbs in het vroege onderzoek, voor een maximale kans op succes;
8. ontwerp en interpretatie van preklinische *in vitro* en *in vivo* experimenten voor de efficiënte en effectieve selectie van veelbelovende verbindingen (lead compounds);
9. translatie van preklinische data naar de kliniek om de klinisch effectieve dosis en dosering te voorspellen;

10. voorspelling van de werking van een geneesmiddel (bijvoorbeeld tumorgroeiremming, RECIST-criteria) en optimalisatie van dosis en dosering voor oncologische indicaties;
11. inzicht in de verschillen in respons op een medicijn in de kliniek, en het gebruik van deze informatie voor de bepaling van geschikte diagnostische criteria voor patiëntenselectie en klinische biomarkers, om zo een vroeg beeld te krijgen van de werkzaamheid;
12. vergelijking met de klinische zorgstandaard.

Bovendien kunnen de huidige modelstructuren worden uitgebreid om toxiciteiten te voorspellen die in verband worden gebracht met het werkingsmechanisme. Zo kan het ADC-model worden uitgebreid met de beschrijving van de ADC-opname en -afgifte in megakaryocyten en bloedplaatjes, om ADC-toxiciteit die doorgaans wordt waargenomen te kwantificeren, zoals neutropenie en trombocytopenie. Het CD3-bsAb-model kan worden uitgebreid om de vorming van trimeren in verband te brengen met cytokineafgifte om het cytokine release syndroom te voorspellen. Verder zouden beide modellen kunnen worden uitgebreid om het effect van combinatietherapieën te voorspellen. Zo zou bijvoorbeeld een immuuntherapiemodel kunnen worden toegevoegd om de combinatie met checkpointremmers zoals anti-PD1 mAbs te voorspellen.

Belangrijkste les:

> *De QSP-platformmodellen kunnen in aangepaste vorm opnieuw worden gebruikt om beslissingen tijdens onderzoeksprogramma's te ondersteunen, van verkennend onderzoek tot de laatste klinische testfasen.*

9.7 Conclusies en perspectieven

In dit proefschrift is wiskundige modellering en simulatie toegepast als een instrument om weloverwogen kwantitatieve beslissingen te nemen in het onderzoek naar en de ontwikkeling van oncologiegeneesmiddelen. Modelmatige benaderingen blijken nuttig te zijn om het werkingsmechanisme te begrijpen en de complexiteit van nieuwe biotherapeutische modaliteiten voor de behandeling van kanker te ontrafelen, zoals monospecifieke en bispecifieke monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten. Er zijn een aantal conclusies getrokken. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat modellering een nuttige methode is om dierproeven te verminderen, door correlaties van *in vitro* naar *in vivo* mogelijk te maken, en door gebruik te maken van simulatie ter vervanging van experimentele methodes. Modellering en simulatie op basis van mechanismen blijkt nuttig voor de translatie van preklinische studies naar de kliniek, om zo te garanderen dat het beste geneesmiddel doorgaat naar klinische studies. Deze modellen kunnen vervolgens worden gebruikt om het ontwerp van klinische studies te optimaliseren, van de selectie van startdoses tot de aanbevolen effectieve doses voor fase-III-studies. De modellen kunnen helpen om de variabiliteit in de kliniek beter te begrijpen, en om factoren te identificeren die van invloed zijn op de respons bij individuele patiënten. Hierdoor wordt de weg vrijgemaakt voor precisiemedicijnstrategieën, en de bepaling van de klinische diagnostiek, biomarkers en doses voor de verschillende oncologische indicaties. Tot slot blijken de ADC QSP-en CD3-bsAb-modellen potentiële platformmodellen die in aangepaste vorm verder

kunnen worden gebruikt ter ondersteuning van uiteenlopende beslissingen in het hele spectrum van geneesmiddelenonderzoek en -ontwikkeling.

Het onderzoek en de ontwikkeling van oncologiegeneesmiddelen zal complexer worden naarmate we meer te weten komen over de details van de tumorbiologie en de pleiotrope rol van het immuunsysteem. Tegelijkertijd zullen biologische therapieën steeds complexer worden, door de multispecifieke antilichamen die zich kunnen richten op verschillende receptoren en die verschillende netwerken kunnen beïnvloeden, en door nieuwe celtherapieën en geneesmiddelencombinaties die leiden tot nieuwe biologische effecten en synergie. Mechanistische modellering en simulatie zullen hierdoor een essentiële methode worden in het onderzoek naar en de ontwikkeling van oncologische geneesmiddelen, om de vaak niet-intuïtieve processen te begrijpen en het nemen van rationele beslissingen te ondersteunen.
Om dit proces mogelijk te maken is het noodzakelijk om modellering en simulatie eerder in het geneesmiddelenonderzoek toe te passen, teneinde in latere klinische studies het succespercentage te verhogen. Er zullen steeds meer mogelijkheden komen om QSP-modellering te combineren met nieuwe technologieën. Ongetwijfeld zal de integratie van big data en datawetenschap (onder andere crowdsourcing en machinaal leren) met QSP-modellering een belangrijke rol gaan spelen bij de toepassing van wiskundige modellering voor de besluitvorming binnen het oncologiegeneesmiddelenonderzoek. Op deze manier kan de schat aan gegevens uit biomarkers en de genomica worden toegepast om de voordelen van QSP-modellering ten volle te benutten, zodat patiënten uiteindelijk de optimale behandeling zullen krijgen.

9.8 Referenties

1. Zhu, H., et al., *Model-Informed Drug Development: A Regulatory Perspective on Progress.* Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019. **106**(1): p. 91-93.
2. Wong, C.H., K.W. Siah, and A.W. Lo, *Estimation of clinical trial success rates and related parameters.* Biostatistics (Oxford, England), 2019. **20**(2): p. 273-286.
3. Brinkmann, U. and R.E. Kontermann, *The making of bispecific antibodies.* mAbs, 2017. **9**(2): p. 182-212.
4. Yu, J.X., et al., *Cancer cell therapies: the clinical trial landscape.* Nat Rev Drug Discov, 2020.
5. Xin Yu, J., V.M. Hubbard-Lucey, and J. Tang, *Immuno-oncology drug development goes global.* Nat Rev Drug Discov, 2019. **18**(12): p. 899-900.
6. Agoram, B.M., S.W. Martin, and P.H. van der Graaf, *The role of mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling in translational research of biologics.* Drug Discov Today, 2007. **12**(23-24): p. 1018-24.
7. Agoram, B.M. and O. Demin, *Integration not isolation: arguing the case for quantitative and systems pharmacology in drug discovery and development.* Drug Discov Today, 2011. **16**(23-24): p. 1031-6.
8. Betts, A., et al., *Linear pharmacokinetic parameters for monoclonal antibodies are similar within a species and across different pharmacological targets: A comparison between human, cynomolgus monkey and hFcRn Tg32 transgenic mouse using a population-modeling approach.* MAbs, 2018. **10**(5): p. 751-764.

9. *The Principles of Humane Experimental Technique.* Medical Journal of Australia, 1960. **1**(13): p. 500-500.
10. Shah, D.K., et al., *Establishing in vitro–in vivo correlation for antibody drug conjugate efficacy: a PK/PD modeling approach.* Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2018. **45**(2): p. 339-349.
11. Jung, J., *Human tumor xenograft models for preclinical assessment of anticancer drug development.* Toxicological research, 2014. **30**(1): p. 1-5.
12. Sausville, E.A. and A.M. Burger, *Contributions of Human Tumor Xenografts to Anticancer Drug Development.* Cancer Research, 2006. **66**(7): p. 3351.
13. Rocchetti, M., et al., *Predicting the active doses in humans from animal studies: A novel approach in oncology.* European Journal of Cancer, 2007. **43**(12): p. 1862-1868.
14. Wong, H., et al., *Antitumor Activity of Targeted and Cytotoxic Agents in Murine Subcutaneous Tumor Models Correlates with Clinical Response.* Clinical Cancer Research, 2012. **18**(14): p. 3846.
15. Zhu, A.Z., *Quantitative translational modeling to facilitate preclinical to clinical efficacy & toxicity translation in oncology.* Future science OA, 2018. **4**(5): p. FSO306-FSO306.
16. Betts, A., et al., *Use of translational modeling and simulation for quantitative comparison of PF-06804103, a new generation HER2 ADC, with Trastuzumab-DM1.* J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2020.
17. Betts, A.M., et al., *Preclinical to Clinical Translation of Antibody-Drug Conjugates Using PK/PD Modeling: a Retrospective Analysis of Inotuzumab Ozogamicin.* Aaps j, 2016. **18**(5): p. 1101-1116.
18. Betts, A., et al., *A Translational Quantitative Systems Pharmacology Model for CD3 Bispecific Molecules: Application to Quantify T Cell-Mediated Tumor Cell Killing by P-Cadherin LP DART((R)).* AAPS J, 2019. **21**(4): p. 66.
19. Betts, A. and P.H. van der Graaf, *Mechanistic quantitative pharmacology strategies for the early clinical development of bispecific antibodies in oncology.* Clin Pharmacol Ther, 2020.
20. Barbolosi, D., et al., *Computational oncology — mathematical modelling of drug regimens for precision medicine.* Nature Reviews Clinical Oncology, 2016. **13**(4): p. 242-254.
21. Musante, C.J., et al., *Quantitative Systems Pharmacology: A Case for Disease Models.* Clinical pharmacology and therapeutics, 2017. **101**(1): p. 24-27.