



Patiënten worden klinisch gefenotypeerd. Diabetes type 1 treedt meestal op op kinderleeftijd. En dit zijn kinderen met uiteenlopende fenotypes, hoofdzakelijk via hun huidskleur.

INNODIA als prototype voor private-public partnership

DIABETES Diabetes type 1, het blijft een mysterieuze ziekte. Verdere opheldering zoeken is de doelstelling van het INNODIA-project, dat ontstond onder impuls van de Europese Commissie. INNODIA is innovatief in meer dan één opzicht.

Het was even slikken voor de Europese Commissie een tiental jaar geleden: de kritiek weerklonk dat onderzoek naar ziekten uitgevoerd met publieke fondsen te weinig concrete resultaten opleverde. Het verwijt kwam onder andere uit de hoek van de farmaceutische sector.

Europa bleek bereid voor eigen deur te vegen, maar verwachtte ook inbreng van de farmabedrijven. Daarom werd het Innovative Medicines Initiative (IMI) opgericht. Binnen die nieuwe structuur zouden farmabedrijven samen overleggen welke projecten nodig waren om het onderzoek in een stroomversnelling te



‘Ik denk dat die intensieve, grootschalige samenwerking de enige manier is om meer vat te krijgen op een relatief zeldzame ziekte zoals diabetes type 1’

– prof. Chantal Mathieu

brengen. Zonder evenwel alleen voor de kosten op te draaien. De Europese Commissie zou immers met geld over de brug komen telkens als ze een project goedgekeurde, a rato van één euro in-

vestering voor elke euro die de farmaceutische sector er zelf aan besteedde.

Het IMI is aldus een *private-public partnership*, onderworpen aan een aantal randvoorwaarden. Onderzoekers die bin-

nen dit concept een project dragen, moeten samenwerken met de verschillende deelnemende farmabedrijven tegelijk. Vertaling voor de farmaceutische sector: het werk speelt zich af in een pre-competitieve setting. Bovendien moeten alle betrokken partijen baat hebben bij de resultaten: niet alleen de patiënten, maar ook elk van de partners uit de industrie.

Gecentraliseerd werken

Voor diabetes type 1 kwam het initiatief van twee grote Amerikaanse stichtingen, de Juvenile Diabetes Research Foundation en de Hemsley Charitable Trust. Zij wilden een Europees platform opzetten voor klinische studies die biologische markers gerelateerd aan diabetes type 1 in kaart zouden brengen. Biologische markers maken het immers mogelijk het optreden van de ziekte bij iemand te voorspellen. Daarnaast kunnen ze helpen te verklaren waarom men al dan niet succes boekt met medicatie die erop gericht is de auto-immune vernietiging van de pancreas af te remmen. Het idee sloeg aan. Aan de kant van de farmaceutische sector stapten de grote spelers op het vlak van diabetes in: Eli Lilly, GSK, Novo Nordisk en Sanofi-Aventis.

Patiënten coachen onderzoekers

INNODIA doet een beroep op patiënten met diabetes type 1 en hun dichtstbijzijnde familieleden om advies te geven rond protocollen voor het opzetten van de studies en het verzamelen van stalen. “Wij onderzoekers zijn altijd wel te vinden voor gegevensverzameling”, zegt prof. Mathieu. “Maar patiënten hebben zicht op de belasting die dat voor hen kan betekenen. In

dat opzicht is hun medewerking belangrijk: ze kunnen tijdig een signaal geven als we dreigen té frequente onderzoeken in te leggen. De patiënten hebben ons bovendien geholpen om informatiemateriaal samen te stellen voor kandidaat-deelnemers aan de studie. Zo hebben we met hun medewerking filmpjes gemaakt om aan jonge kinderen het belang van deelname aan een studie uit te

leggen. Patiënten maken ons ook duidelijk hoe we precies studieresultaten moeten meedelen aan het brede publiek. Dat is belangrijk motiverend werk, waar men als onderzoeker niet meteen bij stilstaat. Naar het voorbeeld van INNODIA hebben nu ook andere netwerken een *Patient Advisory Committee*.”

M.L.

“Ikzelf coördineerde op dat ogenblik een project gedragen door het kruim van het fundamenteel onderzoek naar diabetes type 1 in Europa”, zegt prof. **Chantal Mathieu** (Diabetescentrum, UZ Gasthuisberg, Leuven – projectcoördinator INNODIA). “We hebben de handen in elkaar geslagen met specialisten op het vlak van klinisch onderzoek. Maar liefst 27 academische centra uit heel Europa sloten zich aan. Samen schreven we een project, dat de Europese Commissie uit een reeks andere voorstellen selecteerde. INNODIA zag het levenslicht.”

Vernieuwender nog is de gecentraliseerde en gestandaardiseerde manier waarop de bloedstalen worden onderzocht

Binnen het project vindt fundamenteel onderzoek plaats naar merkers voor diabetes type 1. Daarnaast bestaat er, verspreid over Europa, een netwerk van ondertussen 47 klinische centra die patiënten met pas diagnosticeerde diabetes type 1 en hun familieleden motiveren voor het beschikbaar stellen van stalen (bloed, urine, stoelgang) waarop naar merkers wordt gezocht.

Binnen INNODIA worden alle patiënten klinisch grondig gefenotypeerd. Maar vernieuwender nog is de gecentraliseerde en gestandaardiseerde manier waarop de bloedstalen worden onderzocht, meldt prof. Mathieu: “Eén bepaald type analyse wordt voor alle bloedstalen in hetzelfde laboratorium of een paar laboratoria uitgevoerd. Dat geldt niet alleen voor het doseren van autoantilichamen, maar ook voor T-celanalyse, proteomics, metabolomics, lipidomics, small iRNA, enzovoort. Het voordeel van die centralisatie is, naast standaardisering, dat de analyses met de recentste technologie kunnen worden uitgevoerd.”

Alle resultaten stromen samen in één enkele gegevensbank in Kopenhagen, die momenteel de gegevens van meer dan 3.700 personen omvat. De volgende fase is een computergestuurde verwerking die rekening houdt met alle onderzochte dimensies. Op het bloed van iedere persoon vinden meer dan tien soorten geïntegreerde biomerkeranalyses plaats. “De resultaten van de eerste honderd patiënten worden momenteel verwerkt in

deze complexe bio-informatica-oefening”, duidt de Leuvense diabetesarts. “Het algoritme combineert de laboratoriumresultaten met klinische gegevens. Daarin gaan we signalen zien die we nooit eerder gedetecteerd hebben.”

Vier studies, één masterprotocol

Intussen heeft INNODIA ook een klinisch interventienetwerk uitgebouwd. In 18 centra zullen interventies worden uitgetest bij patiënten uit alle leeftijdscategorieën, in de hoop de evolutie van de ziekte af te remmen. Prof. Mathieu: “Voor het opzetten van de klinische studies hebben we onze tijd genomen. We wilden voldoende grootschalig werken, met één overkoepelend masterprotocol. Alle studies zullen dezelfde tussentijdse biomerkeranalyses uitvoeren, volgens een vooropgesteld tijdschema. Het basischema mag worden uitgebreid, maar geldt wel als minimumvereiste. Hiermee kunnen we sneller nagaan of een geneesmiddel al dan niet werkt, aan een veel hoger tempo dan wat tot nog toe gebeurde. Het EMA heeft ons masterprotocol goedgekeurd. In september gaan de eerste vier studies van start.”

De MELD-ATG-studie zal bij kinderen en jongvolwassenen het effect van zeer lage dosissen antithymocyten-globuline (ATG) evalueren. ATG is een polykloonaal antilichaampreparaat, dat wordt bereid door het inspuiten van menselijke thymo-

cyten bij paarden of konijnen. Het wordt al decennialang gebruikt als preventie van acute afstotingsreacties bij getransplanteerde patiënten. MELD-ATG is gebaseerd op een complex protocol met verschillende studiearmen. Doelstelling is de laagst mogelijke efficiënte dosis van ATG te achterhalen om het auto-immune ‘afstoten’ van de pancreas tegen te gaan. Blijkt een bepaalde dosis niet het gewenste effect te hebben op de relevante biologische merkers, dan wordt de betrokken studiearm stilgelegd.

Een tweede studie zal het effect van verapamil bij volwassen diabetespatiënten beoordelen. Van deze oude molecule is immers aangetoond dat ze inspeelt op bepaalde eiwitten in de bètacel, die daarvoor resistenter wordt.

De derde en de vierde studie? “Omdat INNODIA de jongste jaren sterk onder de schijnwerpers kwam te staan als referentie op het vlak van onderzoek naar diabetes type 1, zijn we benaderd door Novartis en door het kleinere bedrijf IMCYSE”, vertelt prof. Mathieu. “Ieder van beide pakte uit met een studie, die ze op ons platform wilden enten. Van het één kwam het ander: Novartis en IMCYSE zijn intussen ook partner van ons netwerk.”

“We haalden hiermee zes miljoen euro extra op. Omdat we goed werk leveren, was men bij IMI bereid ook nog eens zes miljoen bij te dragen, volgens het hogergenoemde principe van één euro voor één euro. Met die twaalf miljoen extra draait

INNODIA nu op een budget van bijna 50 miljoen euro, met een steeds groeiend aantal partners.”

Leerproces

En ten slotte wil ze nog dit benadrukken: “Hoewel de coördinatie in handen is van de KU Leuven en Sanofi, zitten alle deelnemende partijen als gelijkwaardige partners aan tafel. Aanvankelijk was het voor de bedrijven wat onwennig om in een precompetitieve setting te werken, maar het inzicht en vertrouwen zijn intussen gegroeid. Ook voor ons academici is het een leerrijke ervaring, want de farmaceutische sector is sterker vertrouwd dan wij met standaardisering van processen en kwaliteitscontrole. Ik denk dat die intensieve, grootschalige samenwerking de enige manier is om meer vat te krijgen op een relatief zeldzame ziekte zoals diabetes type 1. INNODIA kan ongetwijfeld gelden als voorbeeld van een goedlopend *private-public partnership*.”

Dr. Michèle Langendries

>> Lees meer op innodia.eu.

Rekrutering

De Belgische Innodia-centra zijn de KU Leuven en de ULB. Patiënten met recent gediagnosticeerde diabetes type 1 die wensen deel te nemen aan één van de studies, zijn bij deze centra welkom.

Geen verhoogd risico op ernstige covid-19

Sinds het begin van de pandemie werd hier en daar in commentaren gesuggereerd dat patiënten met diabetes type 1 een verhoogd risico zouden hebben op een ongunstig verloop bij covid-19. De site van de Amerikaanse Centers of Disease Control meldt tot op heden dat dit risico mogelijk bestaat. Onderzoekers aan het UZ Leuven en het OLV Aalst komen tot een andere conclusie.

Het onderzoek omvatte 2.300 patiënten met diabetes type 1 en verscheen deze zomer in de pers. “We zagen bij hen precies hetzelfde risico als in een populatie zonder diabetes type 1”, zegt prof. Chantal Mathieu (diensthoofd endocrinologie, UZ Leuven). “Geen enkele covidpatiënt met diabetes type 1 werd opgenomen op een afdeling intensieve zorg en iedereen overleefde de ziekte.”

Uit de studie bleek wel dat er in de voorbije maanden meer patiënten met diabetes type 1 in het ziekenhuis

toestroomden, maar dan niet met covid-19 als aanmeldingsproblematiek. “We vermoeden dat sommige mensen bang waren om naar het ziekenhuis te komen of hun huisarts te raadplegen”, duidt prof. Frank Nobels (diensthoofd endocrinologie, OLV Aalst). “Daardoor meldden ze zich te laat aan met ernstig verstoorde glucosewaarden of voetletsels.”

M.L.

>> Naar een communiqué van het UZ Leuven.

