

“iClusion takes a lot of work for our validation trial off our hands”

Translated from: *OncologieUpToDate*, 2019 - vol 10 - number 5. Author: **DR. MARTEN DOOPER**, SCIENCE JOURNALIST.

THIS CONTRIBUTION WAS MADE FINANCIALLY POSSIBLE BY ICLUSION B.V.
ICLUSION B.V. DID NOT HAVE ANY INFLUENCE ON THE CONTENT OF THE REPORT.

VitroScan B.V. is a young and small biotechnology company that is working on technology that makes it possible for the individual (oncology) patient to predict which medicinal products give the most chance of successful treatment. For the clinical validation of the technique VitroScan called for help from another young Dutch company: iClusion. Say you are a promising startup in biotechnology and you have developed a great technique for in vitro testing of the sensitivity of tissue to medicinal products. This is followed by the step to practice: to validate your technique you need material and data from ‘real’ patients. For this you have to consult intensively with various hospitals about protocols, medical-ethics committees, logistics and money, whereas you actually want to spend your time and energy on further development of your technique. iClusion can then be your ‘saving angel’. This also relatively young Dutch company has developed an innovative infrastructure - Trial Eye - that supports clinical research with the local startup and everything relating to patient inclusion. Read here the story of Dr Willemijn Vader, CEO of the Leiden biotechnology company VitroScan set up in 2016, who came knocking on iClusion's door last year.

More personalized medicine “VitroScan was established in 2016 and was created as a spin-off of OcelLO, another Leiden biotechnology company”, says Vader. “OcelLO has developed a technique that makes the in vitro testing of the sensitivity of tissues to medicinal products possible. They use the technique mainly to investigate on behalf of pharmacists which tumours are sensitive to new medicinal products developed by these pharmacists. We want to use the technique particularly to check which existing medicinal products have the most effect on the tumour tissue of a specific patient. The fact is that, for almost every medicinal product, not every patient responds to that medicinal product in the same way. Some patients will derive great benefit from it, other patients less or none at all. In addition some patients will experience a lot of side effects and others few or none. In the clinic doctors do of course want to use the product that will give a patient the greatest chance of successful treatment. You can then avoid a patient being exposed unnecessarily to - often very expensive - treatment that does not have a positive clinical efficacy. The same applies to some extent for the side effects. As a practitioner, you want to prescribe preferably the medicinal products with the maximum efficacy and minimum side effects. We want to use our in vitro technique as a predictive, diagnostic test so as to arrive at more personalized medicine. In short the technique means that via a fully automatic system we can seed tissue pieces into 384-well plates, after which we expose them to medicinal products. The response of the tissue pieces to the medicinal products is also read out fully automatically using imaging technology to determine changes, for example change in the shape of the cell nucleus or limitation of growth. The aim is therefore in the future to divide a piece of tumour over the different wells, to grow them in culture and then to expose all these tumours to different medicinal product combinations. You then look to see which combination is best able to fight the tumour.”

“With VitroScan I now only have to concern myself once with all the aspects to be dealt with, after which iClusion can roll everything out to the participating hospitals”

Including patients Before this type of predictive testing of oncological medicinal products can be applied in daily practice, the technique must of course first be validated. Vader says: “This means that you must demonstrate that what you find in vitro also happens with the tumour in the living patient. In other words, you have to demonstrate that if a piece of tumour appears to be the most sensitive for example to a combination of product A and product B in our test, the tumours in the patient are also sensitive to this combination.” In order to set up such trials close cooperation with clinicians is necessary. “When I started VitroScan three years ago, first of all I assessed the enthusiasm of practitioners for the validation of this technique. Everyone I spoke to appeared to be very enthusiastic and wanted to participate in trials in this area. In essence these investigations are very simple to set up. After diagnosis the patients undergo the standard treatment for their disease in the hospital. We receive left over tumour material from the patient and expose it to the same medicinal products - plus possibly various experimental treatments - if these are administered to the patient. By comparing the clinical outcomes in the patient with our in-vitro results, we often get an idea as to how far the in-vitro treatment is a good reflection of what is happening in the patient and therefore how far our technique can be predictive.” But very large numbers of patients are necessary for this validation. This means that many clinicians in many hospitals must be approached to ask whether they want to participate in the validation study. Vader says: “If a hospital wants to participate, you have to sit round the table with all those involved to explain the research, agree protocols, deal with the logistics, and not forgetting dealing with the consent for the trial with the Medical Ethics Committee. This takes a lot of time. Time that as a small company - in addition to me since the start of the year two other people have been recruited - you would honestly prefer to spend on optimising your technology. In addition these are all things with which with my biotechnology background I am less at home than in the technical side of the business.”

Efficient roll-out This was why at the end of 2018 Vader teamed up with iClusion for her first big validation trial, a trial in patients with ovarian cancer. “With Trial Eye, iClusion takes a lot of work off the hands of both ourselves and the doctors interested in participating in clinical research: dealing with the consent of the Medical Ethics Committee in each hospital, delivering the protocols and patient information, dealing with the informed consent of the patients, reaching financial agreements, dealing with the logistics around a trial, and so on. With VitroScan I now only have to concern myself once with these things, after which iClusion can roll everything out to all the participating hospitals. I do of course always go myself to explain and discuss the trial in each hospital that wants to participate. But I can devote this time entirely to giving an explanation of what I know most about: the technology of our company and the purpose and set-up of the research that I want to carry out with the doctors. iClusion now deals with all the practical matters for me. For our trial into the treatment of ovarian cancer, iClusion has meanwhile also made the initial contact with the doctors in a dozen hospitals. The great thing here is that iClusion is in contact with hospitals which I would not have immediately thought of. So they are increasing our patient range enormously. On the other hand, doctors from hospitals who work with iClusion can quickly see via their portal for which clinical trials a patient may be suitable and so come to us. This increases participation of patients in clinical trials in general. Furthermore centres can continue to join our trial into ovarian cancer. It is very easy to register via the iClusion website.”

“iClusion neemt voor onze validatiestudie veel regelwerk uit handen”

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE BIJDRAGE IS FINANCIËEL MOGELIJK GEMAAKT DOOR ICLUSION.

VitroScan B.V. is een jong en klein biotechnologiebedrijf dat werkt aan een technologie die het mogelijk moet maken voor de individuele (oncologische) patiënt te voorspellen welke medicijnen het meeste kans geven op een succesvolle behandeling. Voor de klinische validatie van de techniek riep VitroScan een ander jong Nederlands bedrijf te hulp: iClusion.

Stel, je bent een veelbelovende start-up in de biotechnologie en hebt een mooie techniek ontwikkeld om in vitro de gevoeligheid van weefsel voor medicijnen te testen. Dan volgt de stap naar de praktijk: om je techniek te kunnen valideren heb je materiaal en data nodig van ‘echte’ patiënten. Daarvoor moet je intensief gaan overleggen met diverse ziekenhuizen over protocollen, medisch-ethische commissies, logistiek en geld. Terwijl je eigenlijk je tijd en energie wil besteden aan het doorontwikkelen van je techniek. iClusion kan dan je ‘reddende engel’ zijn. Dit ook nog relatief jonge, Nederlandse bedrijf heeft een innovatieve infrastructuur ontwikkeld - Trial Eye - die klinisch onderzoek ondersteunt met de lokale opstart en alles wat er bij de inclusie van patiënten komt kijken. Lees hier het verhaal van dr. Willemijn Vader, CEO van het in 2016 opgerichte Leidse biotechnologiebedrijf VitroScan, die eind vorig jaar bij iClusion aanklopte.

Meer personalized medicine

“VitroScan bestaat sinds 2016 en is ontstaan als een spin-off van Ocello, een ander Leids biotechnologiebedrijf”, vertelt Vader. “Ocello heeft een techniek ontwikkeld die het mogelijk maakt in vitro de gevoeligheid van weefsels voor medicijnen te testen. Zij gebruiken die techniek vooral om in opdracht van farmaceuten uit te zoeken welke tumoren gevoelig zijn voor nieuwe, door die farmaceuten ontwikkelde medicijnen. Wij willen de techniek juist inzetten om na te gaan welke bestaande medicijnen het meeste effect hebben op tumorweefsel van een specifieke patiënt. Want voor bijna elk medicijn geldt: niet iedere patiënt respondeert op dezelfde manier op dat medicijn. Sommige patiënten zullen er veel baat bij hebben, andere patiënten minder of zelfs helemaal niet. Bovendien zullen sommige patiënten veel bijwerkingen ondervinden en andere weinig of geen. In de kliniek willen artsen natuurlijk het middel inzetten dat bij een patiënt de grootste kans op een succesvolle behandeling zal geven. Dan kun je voorkomen dat je een patiënt onnodig blootstelt aan een - vaak ook nog eens kostbare - behan-

deling die toch geen positief klinisch effect heeft. Hetzelfde geldt min of meer voor de bijwerkingen. Je wilt als behandelaar het liefst medicijnen voorschrijven met maximaal effect en minimale bijwerkingen. Wij willen onze in-vitrotechniek gebruiken als een predictieve, diagnostische test om zo te komen tot meer *personalized medicine*.

In het kort komt de techniek erop neer dat we via een volautomatisch systeem weefselstukjes kunnen uitzaaïen in 384-wells platen, waarna we deze blootstellen aan medicijnen. Het uitlezen van de respons van de weefselstukjes op de medicijnen gebeurt

kijk je welke combinatie het beste in staat is de tumor te bestrijden.”

Patiënten includeren

Voordat deze manier van predictief testen van oncologische medicijnen in de dagelijkse praktijk valt toe te passen, moet de techniek natuurlijk eerst gevalideerd worden. Vader: “Dat betekent dat je moet aantonen dat wat je in vitro vindt, ook gebeurt met de tumor in de levende patiënt. Oftewel, je moet aantonen dat als een stukje tumor in onze test het gevoeligst blijkt voor bijvoorbeeld een combinatie van middel A en middel B, de



Willemijn Vader van VitroScan, en Roel Divendal van iClusion (foto: © NFP Photography)

ook volautomatisch door met behulp van beeldvormende technieken veranderingen, bijvoorbeeld verandering van de vorm van de celkern of beperking in groei, vast te stellen. De

tumoren bij de patiënt ook gevoelig zijn voor deze combinatie.”

Om dergelijke studies op te zetten is nauwe samenwerking met klinici nodig. “Toen ik drie jaar geleden met Vitro-

“Vanuit VitroScan hoef ik me nu maar één keer bezig te houden met alle te regelen aspecten, waarna iClusion alles kan uitrollen naar de deelnemende ziekenhuizen”

bedoeling is dus dat in de toekomst een stukje tumor wordt verdeeld over de verschillende wells, in kweek wordt gebracht en dat al die tumoren vervolgens worden blootgesteld aan andere medicijncombinaties. Vervolgens

Scan begon, ben ik eerst het enthousiasme bij behandelaars voor het valideren van deze techniek gaan peilen. Iedereen die ik sprak bleek zeer enthousiast en wilde graag meedoen aan studies hiernaar. In wezen zijn die

onderzoeken vrij eenvoudig van opzet. Na diagnose ondergaan de patiënten in het ziekenhuis de standaardbehandeling voor hun ziekte. Wij krijgen overgebleven tumormateriaal van de patiënt en stellen dat bloot aan dezelfde medicijnen - plus eventueel diverse experimentele behandelingen - als die de patiënt krijgt toegediend. Door de klinische uitkomsten bij de patiënt te vergelijken met onze in-vitroresultaten, krijgen we straks inzicht in hoeverre de in-vitrobehandeling een goede afspiegeling is van wat er zich in de patiënt afspeelt en dus in hoeverre onze techniek predictief kan zijn.” Maar voor deze validatie zijn veel, heel veel patiënten nodig. Dat betekent dat er veel klinici in veel ziekenhuizen moeten worden benaderd met de vraag of ze willen meedoen met het validatieonderzoek. Vader: “Wil een ziekenhuis meedoen, dan moet je met alle betrokkenen om tafel gaan zitten om het onderzoek uit te leggen, protocollen

ons als de artsen die geïnteresseerd zijn in deelname aan klinisch onderzoek heel veel regelwerk uit handen. Het regelen van de toestemming van de medisch-ethische commissie in elk ziekenhuis, het aanleveren van de protocollen en patiëntinformatie, het regelen van het *informed consent* van de patiënten, het maken van financiële afspraken, het regelen van de logistiek rondom een studie, enzovoort. Vanuit VitroScan hoef ik me nu maar één keer bezig te houden met deze zaken, waarna iClusion alles kan uitrollen naar alle deelnemende ziekenhuizen. Ik ga natuurlijk wel altijd zelf de studie uitleggen en bespreken in elk ziekenhuis dat wil meedoen. Maar ik kan die tijd dan ook helemaal besteden aan het geven van uitleg over dat waar ik het meeste van weet: de technologie van ons bedrijf en het doel en de opzet van het onderzoek dat ik met de artsen wil gaan uitvoeren. Alle praktische zaken regelt iClusion

af te spreken, de logistiek te regelen, en niet te vergeten de toestemming voor de studie te regelen bij de medisch-ethische commissie. Dat kost veel tijd. Tijd die je als klein bedrijf - naast ikzelf zijn er sinds begin dit jaar twee andere mensen in dienst - eerlijk gezegd liever besteedt aan het optimaliseren van je technologie. Bovendien zijn dit allemaal zaken waar ik met mijn biotechnologische achtergrond toch minder goed in thuis ben dan in de technische kant van de zaak.”

Efficiënte uitrol

Om die reden ging Vader eind 2018 voor haar eerste grote validatiestudie - een studie bij patiënten met ovariumcarcinoom - in zee met iClusion. “iClusion neemt met Trial Eye zowel

nu voor me. Voor onze studie naar de behandeling van ovariumcarcinoom heeft iClusion inmiddels bij een stuk of tien ziekenhuizen ook het eerste contact gelegd met de artsen. Het mooie daarbij is dat iClusion contacten heeft met ziekenhuizen waaraan ik zelf niet zo snel zou hebben gedacht. Zo vergroten zij ons patiëntenbereik enorm. Andersom kunnen artsen van ziekenhuizen die samenwerken met iClusion via hun portal heel snel zien voor welke klinische studies een patiënt eventueel geschikt is en zo bij ons uitkomen. Dat bevordert deelname van patiënten aan klinische studies in het algemeen. Overigens kunnen er nog steeds centra aansluiten bij onze studie bij ovariumcarcinoom. Aanmelden gaat heel gemakkelijk via de website van iClusion.”