

# Therapie op Maat

Diagned ALV

24 november 2017

Tim Kievits

directeur zorginnovatie   
Healthcare Holding

# Vitromics

Healthcare Holding



静岡県立静岡がんセンター Neurophyxia Vitromics Healthcare Holding bucher biotec  
 Akinion Pharmaceuticals IWAI CHEMICALS COMPANY janssen MERCK Axelar  
 Universiteit Utrecht THE UNIVERSITY OF CHICAGO astellas AMGEN  
 THE UNIVERSITY OF ALABAMA UMC St Radboud AstraZeneca Cliniques universitaires Saint-Luc  
 ARTHROGEN University of Zurich Akershus universitetssykehus LUMC  
 (OSI) pharmaceuticals NantWorks NIEHS National Institute of Environmental Health Sciences  
 UNIL | Université de Lausanne HEC Lausanne Lilly Corcept Bristol-Myers Squibb Daiichi-Sankyo UCL Université catholique de Louvain  
 SANOFI Showa Pharmaceutical University UNIVERSITEIT GENT NOVARTIS  
 KYOWA KIRIN Genentech A Member of the Roche Group vrije Universiteit amsterdam



Mark Rutte performs a PamChip test

# De waarde van Therapie op Maat (TOM)

- Diagnostiek is de sleutel tot **betere zorg** en tot **zinniger geld uitgeven** in de zorg.
- Voor de patiënt betekent het **de meeste kans op succes** in plaats van een schot hagel.
- Zeer **waardevol** voor patiënt en zorgsysteem is diagnostiek *als onderdeel van* Therapie op Maat.



# De definitie van TOM (= Persoonsgerichte zorg?)

## PERSONALISED HEALTH CARE

Voor iedereen

### personalised prevention

Aanpassingen nuttig voor het individu in voeding, sport, stress, woonomgeving etc. ter verhoging van de kans in “goede gezondheid” oud te worden

Voor patiënten

### therapie-op-maat/personalised treatment/theranostica

De definitie van de Europese Commissie:



“De juiste therapie voor de juiste patiënt op het juiste moment”

**personalised medicine  
(stratified, targeted, precision)**  
“Het juiste medicijn voor de juiste patiënt op het juiste moment”

=

Diagnostiek  
plus geneesmiddel

Chirurgie  
Radiologie  
Fysiotherapie  
Psychiatrie, etc...

=

Diagnostiek  
plus “ingreep”

Advanced Technology Medicinal  
Products (ATMPs)

=

Diagnostiek  
plus bijv. cel therapie, etc

Geen of uitgestelde behandeling

=

Diagnostiek  
plus afzien van behandeling

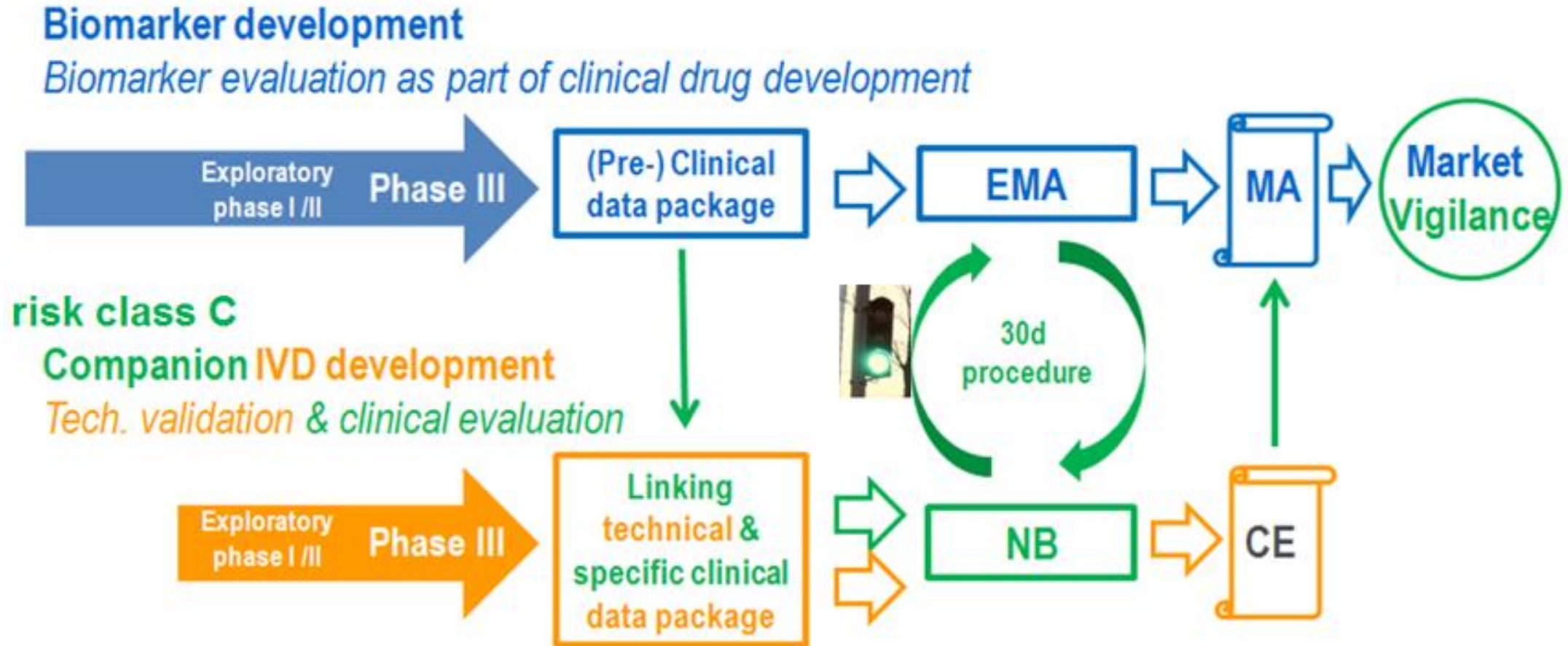
TOM: meting van de relevante (vaak moleculaire) patiëntkarakteristieken waardoor een therapie met de beste uitkomst en/of minste bijeffecten gekozen kan worden



Companion diagnostische test



# Regulatoire in steek: nieuwe CE-IVD regulering



# Wat kan TOM betekenen voor de patiënt?

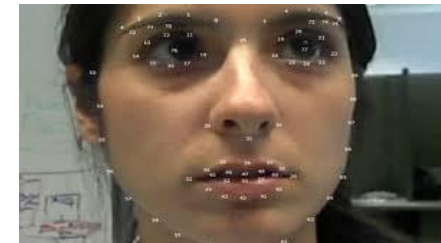
- Voor veel patiënten: (sneller) toegang tot de meest relevante medicatie
  - Verbetering op “voorschrijven vanuit ervaring of statistische groepsbenadering” naar individuele keuzes
- Voor een kleinere groep patiënten: uitsluiting van medicatie
  - Geen enkele test is perfect
    - Discussie over Agendia’s Mammaprint test in Duitsland#:  
“Und hier soll es unbedeutend sein, wenn von den etwa 10.000 Frauen pro Jahr, die laut Herstellerangaben dank der neuen Tests auf eine Chemotherapie verzichten könnten, bis zu 260 mehr sterben?”

# persbericht 05.12.2016

**IQWiG** Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

# Wat is de rol van de diagnostische industrie bij TOM?

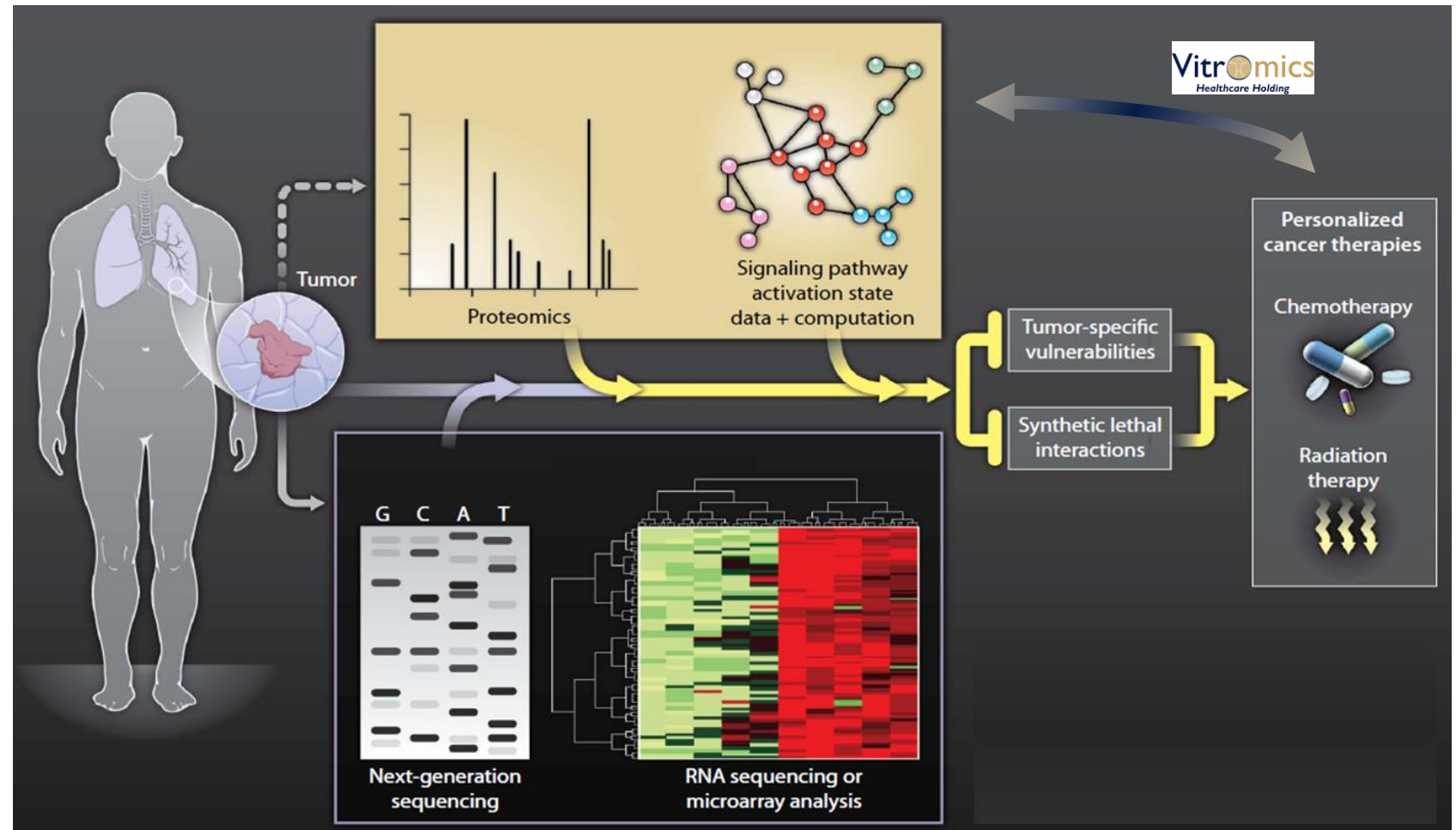
- Welke sleutel?
- Voor welk slot?





# Welke biomarker testtechnologie/apparatuur en biomarker testen moeten ontwikkeld worden?

- DNA panels
- NGS → WGS\*
- DNA + eiwit
- ?



[Sci Signal](#). 2013 Apr 2;6(269) The scientific drunk and the lamppost: massive sequencing efforts in cancer discovery and treatment. [Yaffe MB](#).

\* NGS: Next Generation Sequencing; WGS Whole Genome Sequencing

# De uitdagingen in het zorgveld: keuze diagnostisch platform (voorbeeld: keuzes in de USA 5 jaar geleden)

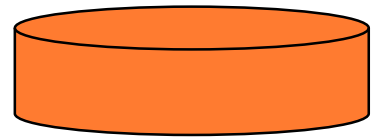
	Trade Name	Manufacturer		
FM	INFORM HER-2/NEU	-	FISH	Nucleic Acid
FM	PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit	-	FISH	
FM	HER2 FISH PharmDx Kit	-	FISH	
FM	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	-	FISH	
FM	HER2 CISH PharmDx Kit	-	CISH	
FM	INFORM HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail	Ventana BenchMark XT	CISH	Protein
FM	SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	-	CISH	
LM	PATHWAY ANTI-HER-2/NEU (4B5)	Ventana slide staining device	IHC	
LM	DAKO EGFR PharmDx Kit	Dako Autostainer	IHC	
LM	DAKO C-KIT PharmDx	-	IHC	
LM	INSITE HER-2/NEU KIT	-	IHC	Nucleic Acid
LM	Bond Oracle Her2 IHC System	-	IHC	
LM	HERCEPTEST	-	IHC	
COBAS	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	Roche Cobas 4800	PCR	Nucleic Acid
Rotor	Therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Qiagen Rotor-Gene Q MDx	PCR	

FM: Fluorescence Microscopy LM: Light Microscopy

<http://www.fda.gov> latest update 11/21/2012

# Het mogelijke risico van TOM innovaties voor het zorgbudget

## Traditionele aanpak



Pathologie

Adeno  
Plaveisel  
.....

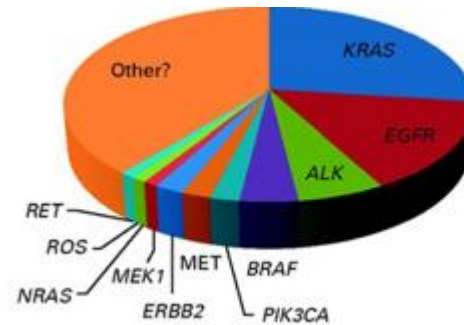


Behandeling

~ € 20k/patiënt

100 patiënten behandelen  
kost € 2 miljoen

## nieuwe aanpak



60% Moleculair

Kras  
EGFR  
ALK  
BRAF  
PIK3A  
MET  
ERBB2  
MEK1  
NRAS  
ROS  
RET

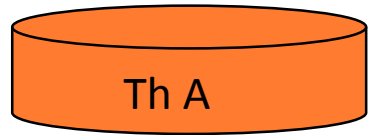
Behandeling

~ € 100k /patiënt

100 patiënten  
behandelen  
kost € 6,8  
miljoen + € 0,1  
miljoen aan  
extra diagnostiek

# De positieve rol van diagnostica Het mogelijke effect van TOM op de zorgkosten

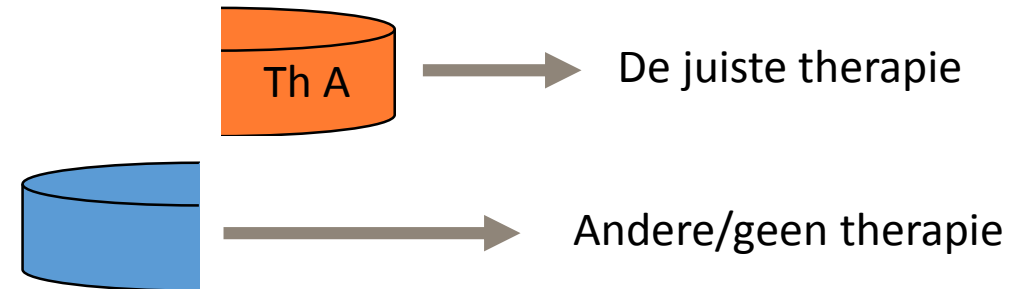
Traditionele aanpak:  
**De hele groep dezelfde behandeling**



**Behandeling:** € 100k/patiënt,  
Positieve response op therapie  
maar 50%

100 patiënten behandelen  
kost € 10 miljoen

**TOM: veel meer patiënten  
een passende therapie, voorkomen  
van zorgbudget spillage**



**Companion test** → 50% Behandeling

50 patiënten behandelen:  
- kost € 5 miljoen + € 0,1 miljoen aan  
extra diagnostiek,  
- € 5 miljoen zorgspillage wordt  
voorkomen + QALY winst

# “Sentiment” over TOM effecten op kosten en zorgbudget?

- Per behandeling:



- Goede besteding Zorgbudget:



- Zorginnovatie:

- Houdbaarheid zorgbudget
- implementatie in de praktijk



# Er is nog zoveel meer

- Kwantificering van de TOM aanpak voor de patiënt
- Implicaties TOM medicijnontwikkeling
  - eerder toegang tot de markt door companion diagnostica
  - ontwikkelingssucces van nieuwe medicijnen 3 keer zo hoog

# Werkgroep TOM - Therapie-op-maat voorbeelden

## Thema:

Diagnostica en targeted therapie combinaties in de oncologie

## Voorbeeld 1

De invloed van EGFR mutaties in tumor DNA op behandelingskeuze en zorgbudget

## Thema:

Farmacogenetisch testen en behandelingkeuzes

## Voorbeeld 2

Het belang van leverenzymsequentiebepalingen voor patiënt en zorgstelsel

## Thema:

Monitoring van individuele reactie van het immuunsysteem en therapie-effectiviteit

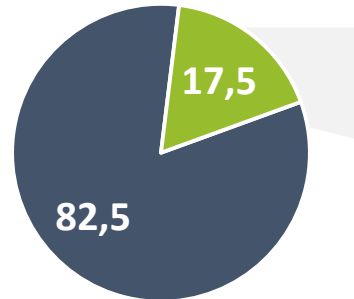
## Voorbeeld 3

Diagnostiek-therapie combinaties voor effectiviteitsverhoging van de reumatoïde artritis behandelingen

# Oncologie: De waarde van de EGFR Mutatie Test - Tyrosine Kinase Remmer combinatie

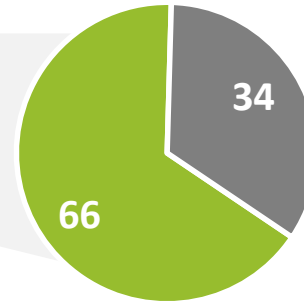
8% niet-geselecteerde had toch baat van de therapie kunnen hebben

Toegang tot de targeted therapie



■ % geen EGFR mutatie ■ % EGFR mutatie

Baat van de targeted therapie

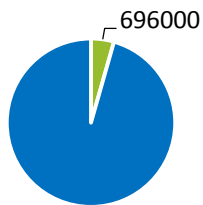


■ baat ■ geen baat

Geen baat: verlies van kwaliteit van leven & circa €5 miljoen zorgspillage/j

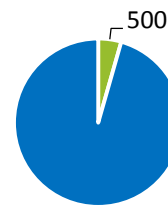
Therapieselectie voorkomt €70 miljoen verspilling/j

~Kosten voor het zorgsysteem (€)



■ kosten diagnostiek ■ kosten medicijn

~Kosten per behandelde patiënt (€)



■ kosten diagnostiek ■ kosten medicijn

De Tyrosine Kinase Remmer is ontwikkeld om tumoren aan te pakken die een specifieke afwijking in het DNA hebben

Met de test wordt precies bepaald welke patiënten een tumor met die afwijking hebben

Het medicijn wordt hierdoor veel doelgerichter ingezet:

- patiënten met toegang tot de therapie levert dit gemiddeld 13 maanden extra overleving op
- Overbehandeling van een groot aantal patiënten wordt zo voorkomen

Was de targeted therapie zonder diagnostica voor patiënten beschikbaar geworden?

NEE





# Doseringskeuzes van een medicijn: Klinische bewijsvoering

Onderzoek van de klinische implicaties van de biologische variatie voor therapiekeuzes en dosering bij individuele patiënten is noodzakelijk

Er zijn drie redelijk uitgewerkte voorbeelden waar het belang van leverenzymsequentiebepalingen voor patiënt en zorgstelsel uit blijkt:

## Polyfarmacie (geriatrie)

De juiste keuze en dosering bij behandelingen met een aantal geneesmiddelen

## Depressie (psychiatrie)

De juiste keuze en dosering van anti-depressiva

## Adjuvante en palliatieve Fluoropyrimidine therapie (oncologie)

Juiste dosering

1 op de 6  
Nederlanders  
is 65+



## POLYFARMACIE BIJ OUDEREN

Bijna 1 miljoen ouderen gebruiken dagelijks meer dan 5 geneesmiddelen. Hierdoor neemt de kans op bijwerkingen toe. Een goede samenwerking tussen zorgverleners en betrokkenheid van de patiënt is essentieel om goed gebruik van geneesmiddelen te bevorderen.

# 16.000

ouderen belanden jaarlijks in het ziekenhuis als gevolg van verkeerd gebruik.

Bron: RIVM, 'Polyfarmacie bij kwetsbare ouderen. 2013

Veel patiënten, hun artsen en het zorgsysteem zullen er baat bij hebben als de achterstand op het gebied van farmacogenetische klinische studies zo snel mogelijk ingehaald wordt

### Farmacogenetische diagnostiek draagt bij aan therapie doseringsbesluiten (therapie-op-maat)

- Dosering van veel geneesmiddelen kan hiermee aangepast moeten worden op de individuele karakteristieken van patiënten
- Zware bijeffecten zoals  $\geq$  graad 3 toxiciteit worden hierdoor gemitigeerd of voorkomen

**De kosteneffectiviteitsvraag (wegen de voordelen op tegen de screeningskosten) zal per indicatie verschillen, maar bijvoorbeeld de Fluoropyrimidines casus (*DPYD\*2A*) kan kostenneutraal worden ingevoerd**

**Deze vorm van Therapie-op-maat is nog niet overal standaard zorg doordat**

- artsen onbekend zijn met de mogelijkheden (educatie en aanpassen van richtlijnen nodig)
- Deze aanpak bij veel geneesmiddelen niet mogelijk is doordat de relatie tussen effectiviteit van de behandeling en lagere doseringen onbekend is

# De dosering van TNF- $\alpha$ -remmers: TOM

Cytokines, waaronder TNF (tumor-necrosefactor), worden door het lichaam aangemaakt als reactie op ontstekingen bij reumatoïde artritis (RA), inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) en psoriasis

Er is veel onderzoek gedaan naar de effectieve concentraties van de TNF- $\alpha$ -remmers

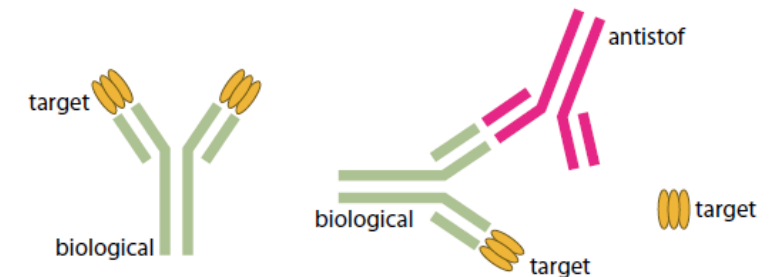
Een groot aantal patiënten met RA (soms meer dan de helft) ontwikkelt antistoffen tegen de TNF $\alpha$ -remmers waardoor de therapie niet aanslaat of initiële goede respons verdwijnt<sup>#,&</sup>

De vraag tijdens de behandeling van elke individuele patiënt is of er voldoende vrij geneesmiddel aanwezig is om de ziekteactiviteit te onderdrukken

Verschillende testmethodes worden ingezet om geneesmiddel en antistoffen tegen het geneesmiddel te monitoren

# Kriekaert et al – TNF-blokkers: de rol van geneesmiddelconcentraties Ned. Tijdschr. Geneeskd 2014; 158:A6707

& Bartelds et al –Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis. 2007 Jul; 66(7): 921–926. Published online 2007 Feb 14. doi: 10.1136/ard.2006.065615



**FIGUUR 1** Schematische weergave van immunogeniciteit van biologics: de biological, in dit geval een monoklonaal antilichaam, bindt het target; een antistof bindt aan het idiotype van de biological en neutraliseert deze, waardoor het target weer actief kan zijn.<sup>#</sup>

# Wat wil DIAGNED bereiken?

*De optimale implementatie van Therapie op Maat*

## De beste zorg nu

Er op toe zien dat patiënten daadwerkelijk behandeld worden met de huidige, in de richtlijnen opgenomen, Therapie op Maat

## De beste zorg straks

Garanderen van toegang tot nieuwe Therapie op Maat voor alle Nederlandse patiënten

## Met de hoogste kwaliteit

In de zorgpraktijk vasthouden aan CE-IVD labels en klinisch bewijsvoering bij Therapie op Maat registratie

## Nieuwe Therapie op Maat ontwikkelingen stimuleren en initiëren

Diagnostica en targeted therapie combinaties in de oncologie

Voorstel add on  
*Propositie verwerkt in presentatie met evidence*

Farmacogenetisch testen en behandelingkeuzes

Brede(re) implementatie  
*Brede ronde tafel*

Monitoring van individuele reactie van het immuunsysteem en therapie-effectiviteit

In kaart brengen praktijk en achtergronden ontbreken testen  
*Enquete behandelaren*