



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Personalised medicine

Kansen en uitdagingen

Marjolein Weda

Centrum voor
Gezondheidsbescherming;
RIVM



RIVM



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

**Application of personalized
medicine**

Opportunities and challenges for policy

RIVM Report 2015-0177

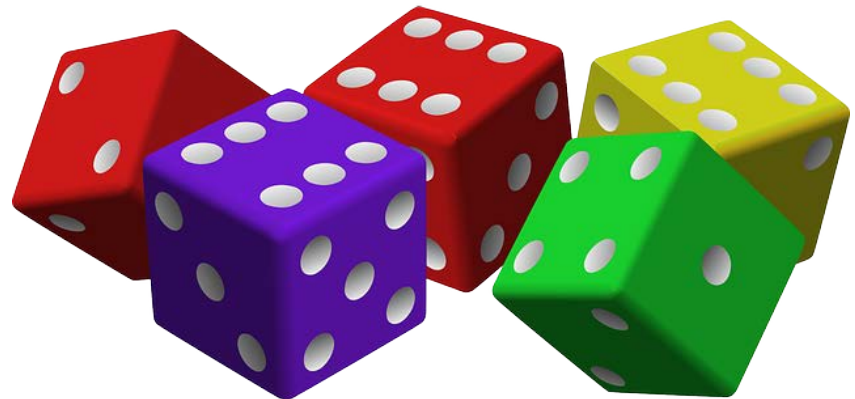
B.C. Schooneveldt | J. Veldwijk |

M. Weda



Doel van RIVM-rapport

- Schetsen van een overzicht van de huidige praktijk van personalised medicine, de ontwikkelingen die zich voordoen, en vooral ook de uitdagingen voor de komende 5 tot 10 jaar, met het oog op het benutten van kansen.
- Focus op overheidsbeleid.

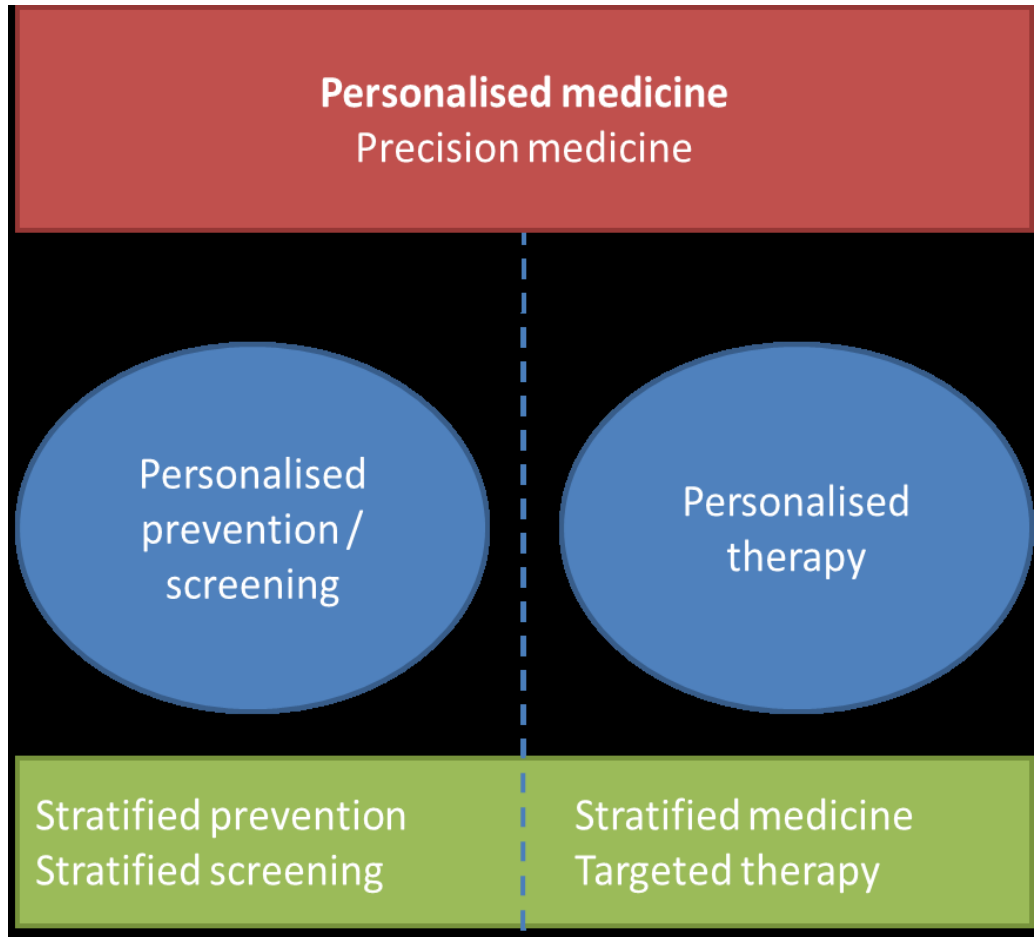




Personalised medicine

PM is een containerbegrip

Vaak doelend op
genetische factoren





Genetische factoren

- Verklaren maar een beperkt deel van de variatie in respons op geneesmiddel;
- Genetisch profiel voorafgaand aan keuze voor geneesmiddel veelal niet bekend;
- Kennis bij artsen/apothekers nog niet altijd voldoende;
- Handelingsperspectief niet altijd duidelijk;
- Privacy een issue?



Personalised therapy

Vele factoren van invloed en van belang voor therapiekeuze:

- ✓ Kenmerken van de aandoening (o.a. ziektestadium, ernst)
- ✓ Functioneren van organen (o.a. nier/leverfunctie)
- ✓ Co-medicatie
- ✓ Co-morbiditeit
- ✓ Leeftijd
- ✓ **Genetische factoren**
- ✓ Leefstijl (o.a. roken, voeding)
- ✓ Omgevingsfactoren (o.a. milieu)
- ✓ Culturele factoren (o.a. persoonlijke voorkeur)
- ✓ Sociale factoren (o.a. beroep/werk)
- ✓
- ✓



Farmacogenetica/genomics (cont.)

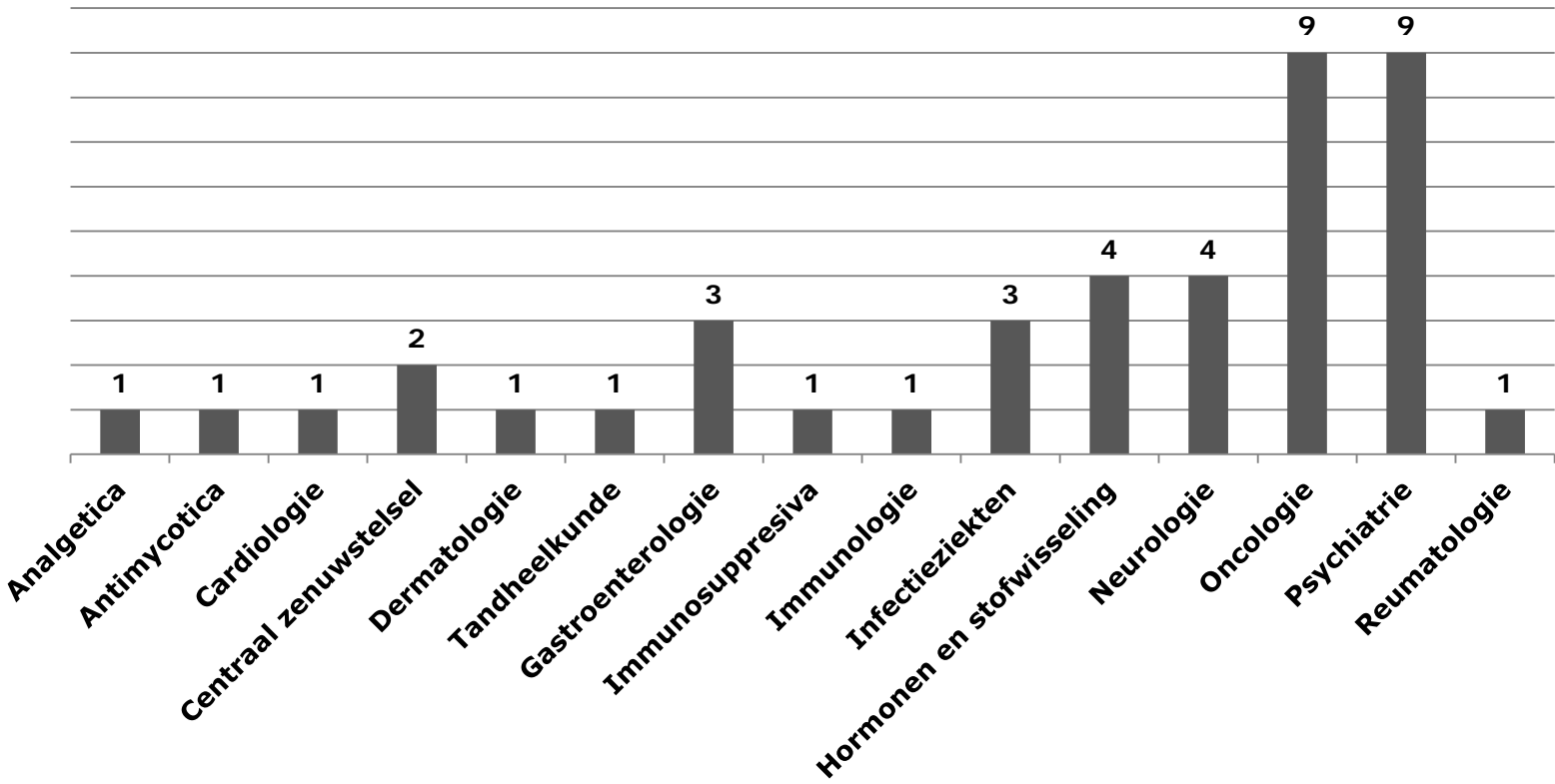
Onderscheid in RIVM-rapport:

- **Optimizing drug response: gene-drug interactions**
→ genetische kenmerken hebben invloed op werking en/of bijwerkingen; bv. genetische variaties in metaboliserende enzymen, transporteiwitten, receptoren.
Bijvoorbeeld: leverenzym CYP2D6-varianten die invloed hebben op het metabolisme van codeïne.
- **Gene-based drug targeting**
→ genen/genetische kenmerken als aangrijpingspunt; gericht op de genetische variatie.
Bijvoorbeeld: Erlotinib bij EGFR-positieve longtumor en Ivacaftor bij taaislijmziekte.



Genetische aspecten spelen een rol

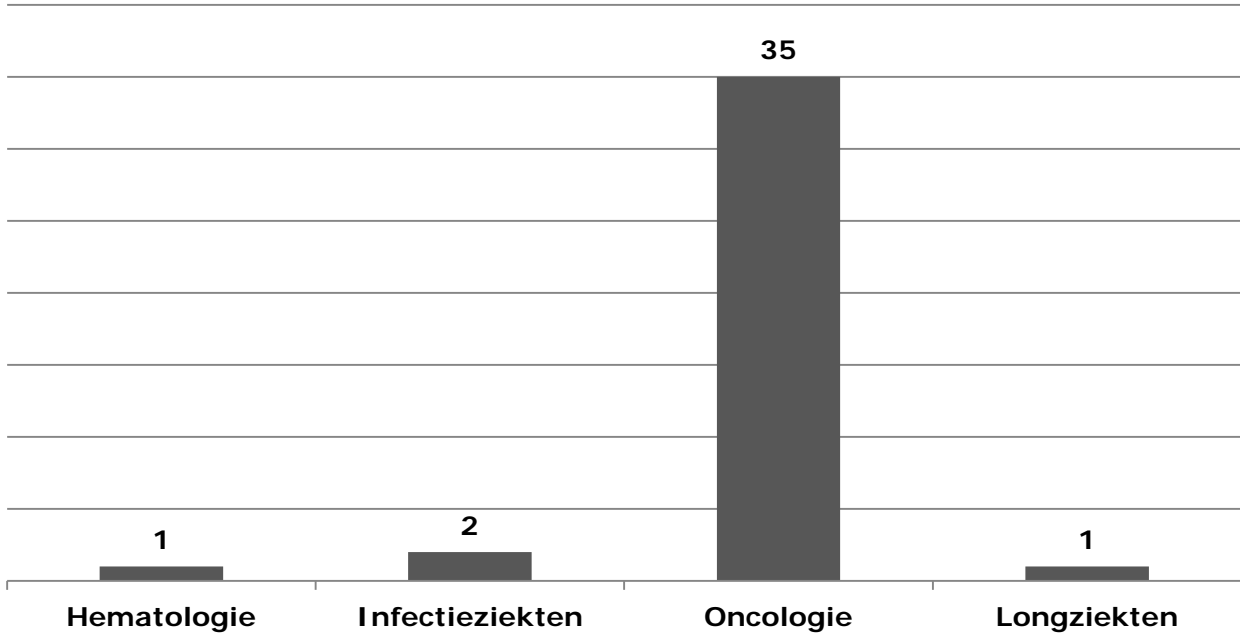
Aantal geregistreerde geneesmiddelen met farmacogenetische informatie in de wetenschappelijke bijsluiter.





Genetische aspecten zijn aangrijpingspunt

Aantal geregistreerde geneesmiddelen met farmacogenetische informatie in de wetenschappelijke bijsluiter.





Uitdagingen



Markttoelating: uitdagingen

- Twee verschillende systemen (EU-wetgeving): medische hulpmiddelen en geneesmiddelen;



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*



*Minds Open
Sustainability of the
European regulatory
system for medicinal
products*

Personalised medicine products
Evaluation of the regulatory framework

RIVM Report 360211001/2014
M. Weda et al.



Markttoelating: eerdere bevindingen



Minds open: “current regulatory system for pharmaceuticals will not be sustainable in the future”

Spanningsveld: risicodenken – snelle toegang



Markttoelating: ontwikkelingen

- Bedside production of biosimilars
- Organoiden
- MyTomorrows
- Zelf knutselen



→Wat betekent dat voor u?



Markttoelating: eerdere bevindingen

Evaluation of the regulatory system: “legislation must apply consistently to both the medicinal products and the relevant IVD”

In de praktijk:

- meerdere tests/IVDs beschikbaar dan gebruikt in klinische studies met geneesmiddel;
- Uitvoering test en interpretatie resultaten kunnen per lab verschillen.

Invloed op goed gebruik van geneesmiddelen?

→ Wat betekent dat voor u?



Uitdagingen



Research and development: uitdagingen

- Klinische bewijsvoering t.b.v. personalised medicine lastig: Randomized Clinical Trial niet altijd mogelijk;
- Regulatorie acceptatie van anderssoortige data?
- Vele factoren van invloed op effect van geneesmiddel;
- Hoge kosten voor ontwikkeling.





Research & development; aanbeveling RIVM

1. Prioriteer de inzet van onderzoeksgelden ten behoeve van *Personalized Medicine* op basis van het potentiële klinische nut van de toepassing van *Personalized Medicine*. **Focus daarbij op (bestaande) geneesmiddelen en de ontwikkeling van geschikte diagnostische technieken om deze geneesmiddelen effectief in te kunnen zetten.**

Stel prioritaire gebieden (ziekten/geneesmiddelen/diagnostische tests) vast in samenspraak met patiëntenverenigingen, beroepsgroepen in de zorg en andere experts. Spreek daarbij financieel belanghebbende partijen aan op hun (maatschappelijke) rol als co-financier.



Research & development (cont.)

2. Start een traject om (de financiering van) onderzoek en de klinische praktijk meer met elkaar te verweven, zodat **gegevens uit de klinische praktijk eenvoudiger kunnen worden ingezet ten behoeve van onderzoek en onderzoeksresultaten sneller kunnen worden gebruikt in de klinische praktijk**. Breng voorafgaand aan dit traject in kaart welke belemmeringen en kansen er in deze verweving liggen.

→ **Wat betekent dat voor u?**

→ **Welke rol kunt u hierin spelen?**



Hier aan gekoppeld: standaardisatie

8. Stimuleer het opstellen van **standaarden voor het verzamelen genetische informatie** en andere gegevens die voor *Personalized Medicines* van belang kunnen zijn. Deze standaardisatie zou ten minste moeten meenemen:

- klinische monsternamen; • analytische tests; • data-analyse; • data-interpretatie; • data-opslag; • data-uitwisseling; • data-visualisatie voor gebruik door behandelaren en patiënten.

→ Ook van belang tijdens R&D;

→ Nieuwe kennis over geneesmiddel komt uit de praktijk;

→ Behandelbeslissingen steeds meer vanuit data;

→ **Wat betekent dat voor u?**



Uitdagingen



Financiering en vergoeding: uitdagingen

Wanneer is het kosten-effectief om genetische eigenschappen te bepalen?

Verschil tussen: vooraf en achteraf testen....

Maar dan nog: lastig te bepalen!

- Testkosten hangen af van volume
- Waar worden kosten bespaard?
- Wat is nodig voor vergoeding??
- Is dat haalbaar?
- Evidence-based: aanpassing geneesmiddeldosis op basis van nierfunctie is niet (altijd) evidence-based; PM wel nodig?





Implementatie in klinische praktijk: uitdaging

Wat is klinisch gezien nuttig?

- Wat levert voor de patiënt een verbeterde klinische uitkomst op t.o.v. de huidige toepassing van een geneesmiddel?

Bv. Is het nuttig als iemand 7 dagen eerder op de goede dosis van een bloeddrukverlager is ingesteld?

Bv. Is het nuttig als een reuma-patiënt start op een dure TNF-alfa-remmer in plaats van op het goedkopere methotrexaat?



Financiering en vergoeding: aanbeveling RIVM

3. Zet in op het opheffen en/of voorkomen van versnippering van initiatieven op het gebied van dataverzameling en **ga na wat nodig is voor goed beheer van data ten behoeve van** onderzoek, implementatie in de klinische praktijk en **financiering/vergoeding**.
4. Onderzoek **welke gevolgen veranderingen in de hoeveelheid en de aard van klinische data** hebben voor de systemen van markttoelating, **vergoeding en financiering van zorg**. Ga daarbij na of er belemmeringen zijn die uiteindelijk de toepassing van *Personalized Medicine* kunnen verhinderen of vertragen.

- **Hoe verhoudt zich dit tot data gegenereerd vanuit klinische studies?**
- **Hebben "patient registries" een toekomst?**



Uitdagingen



Klinische data: uitdagingen

Kenmerken van data t.b.v. PM:

- Minder klinische data beschikbaar t.a.v. werkzaamheid/veiligheid op het moment van markttoelating en t.b.v. vergoedingsbeslissingen;
- Andersoortige data, bv. uit modellering;
- Meer data beschikbaar over de patiënt t.b.v. klinische besluitvorming;
- Vroegtijdige (in het leven) beschikbaarheid van data.

Uitdagingen, o.a.:

1. Wat heeft dit voor gevolgen voor de systemen van markttoelating, financiering en vergoeding van zorg?
2. Hoe kunnen data optimaal worden gebruikt t.b.v. patiënten?



Data-infrastructuur: aanbeveling RIVM

3. Stel duidelijke (wettelijke) kaders rondom patiëntengegevens die in het kader van *Personalized Medicines* worden gegenereerd en opgeslagen. Denk daarbij aan het (laten) opstellen van richtlijnen voor opslag, eigendomsrecht en mogelijkheden tot databasekoppelingen. Zet in op het opheffen en/of voorkomen van versnippering van initiatieven op het gebied van dataverzameling en **ga na wat nodig is voor goed beheer van data ten behoeve van onderzoek, implementatie in de klinische praktijk en financiering/vergoeding.**

→ **Welke rol kunt/wilt u hierin spelen?**



Uitdagingen



Onderzoek en ontwikkeling: uitdagingen

- Focus ligt sterk op oncologie;
- Nauwelijks onderzoek naar 'out-of-patent' geneesmiddelen;
- Uitwisseling van data uit de klinische praktijk richting onderzoek, en vice versa, kan voordelen opleveren.

Ethisch, juridisch, sociaal: uitdagingen

- Privacy;
- Recht op 'niet weten';
- Ontbreken van handelingsperspectief;
- Basaal wetenschappelijk onderzoek, klinische studies, diagnostiek en screening raken meer verweven.



Conclusie RIVM-rapport

“Er zijn diverse ontwikkelingen en uitdagingen waar het veld, inclusief overheid/beleid, voor staat op het terrein van PGx. De uitdagingen zijn verbonden aan het principe van PM en maken **aandacht noodzakelijk voor de huidige wijze waarop de gezondheidszorg en het markttoelatingssysteem zijn ingericht**. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de huidige wijze waarop klinische studies worden vereist en uitgevoerd voor markttoelating, kosteneffectiviteitsvraagstukken en zaken die spelen rondom data-infrastructuur. Beleidsmakers zullen deze fundamentele vraagstukken moeten adresseren in hun beleid teneinde de voordelen te benutten die de toepassing van PM kan hebben.”



Dank voor uw bijdrage aan de discussie!