



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

Toepassing van Farmacogenetica

Kansen en uitdagingen

Marjolein Weda

Centrum voor
Gezondheidsbescherming;
RIVM



Aanleiding



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

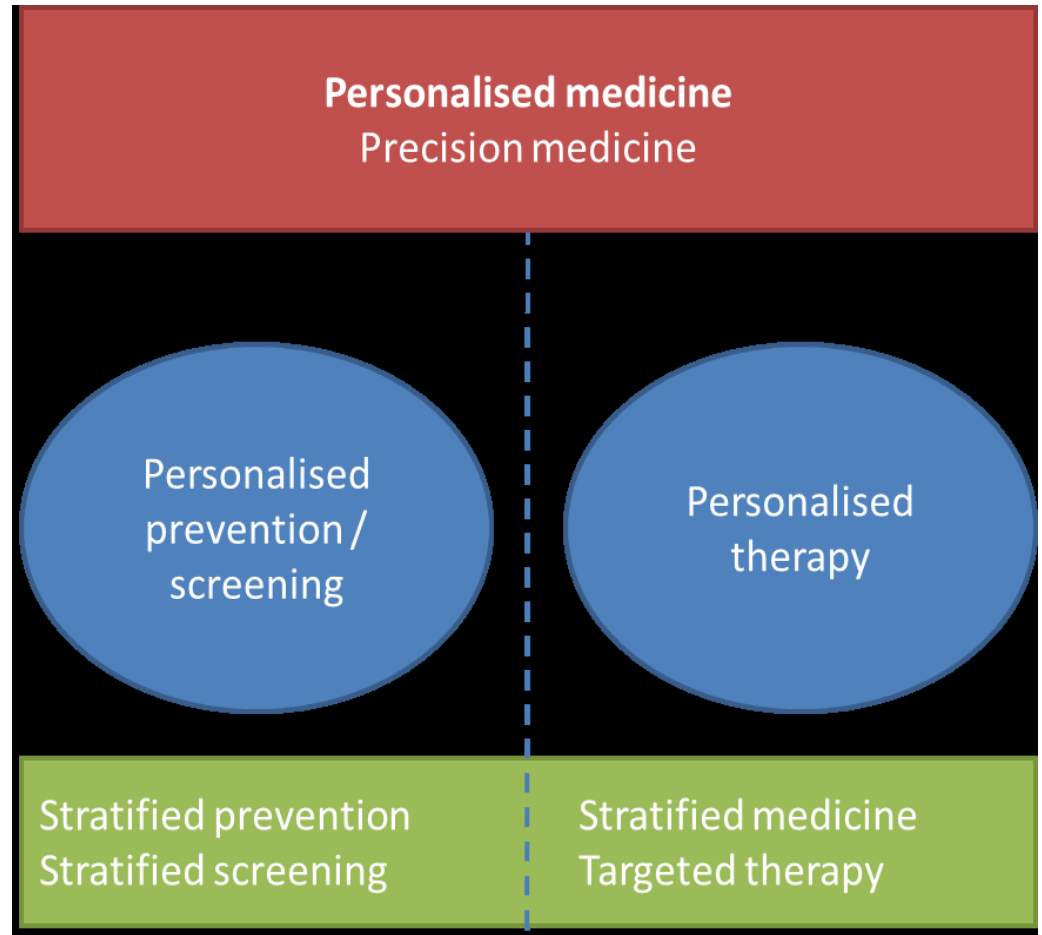
B.C. Schooneveldt | J. Veldwijk |

M. Weda



Personalised medicine

PM is een containerbegrip





Personalised therapy

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

Definitie van Jesse Swen et al. 2007:

- “the individualization of drug therapy through medication selection or dose adjustment based upon **direct (e.g. genotyping) or indirect (e.g. phenotyping) assessment of a person's genetic constitution for drug response.**”
- “This definition includes tests that operate at protein, metabolite or other biomarker levels whenever these factors are affected by genetic variation (i.e. single nucleotide polymorphisms, insertions, deletions, microsatellites, variance in copy number, etc.). **Both germline** (i.e. heritable mutations) **and somatic mutations** (i.e. non-heritable mutations in, for example, tumor specimens) are considered. Immune-histochemical tests, such as the one for HER2/neu, are also considered a PGx test.”



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.



Doel van RIVM-rapport

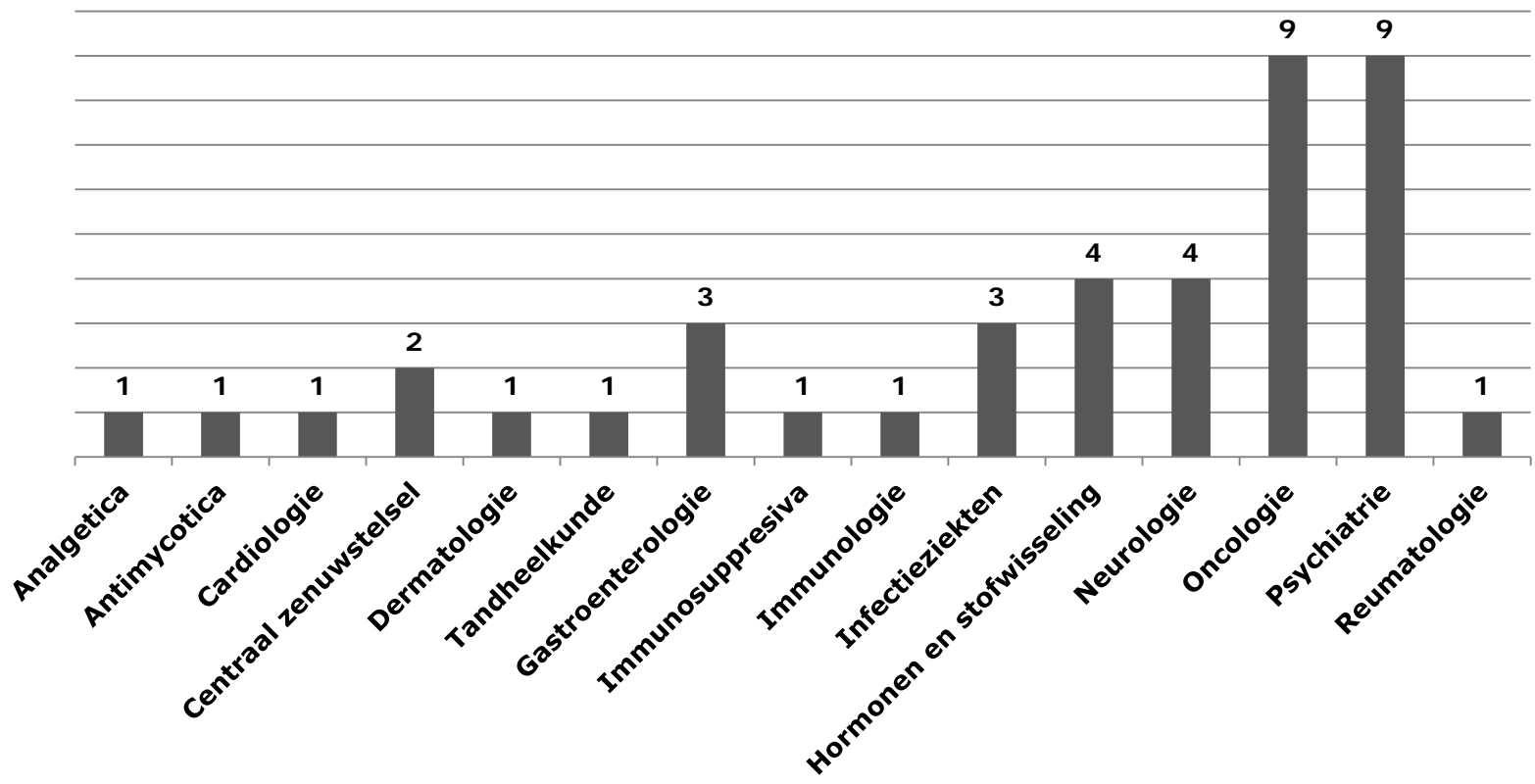
- Schetsen van een overzicht van de huidige praktijk van farmacogenetica, de ontwikkelingen die zich voordoen, en vooral ook de uitdagingen voor de komende 5 tot 10 jaar, met het oog op het benutten van kansen.
- Focus op overheidsbeleid.





Gene-drug interactions; PGx in registratietekst

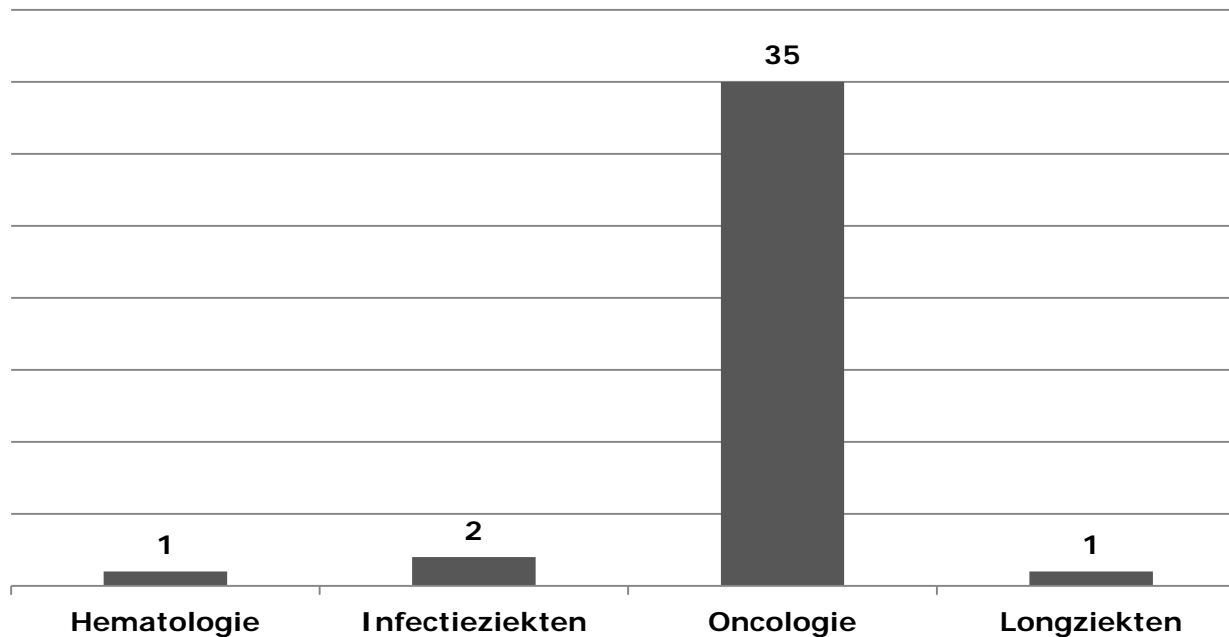
Aantal geregistreerde geneesmiddelen





Gene-based drug targeting; PGx in registratietekst

Aantal geregistreerde geneesmiddelen





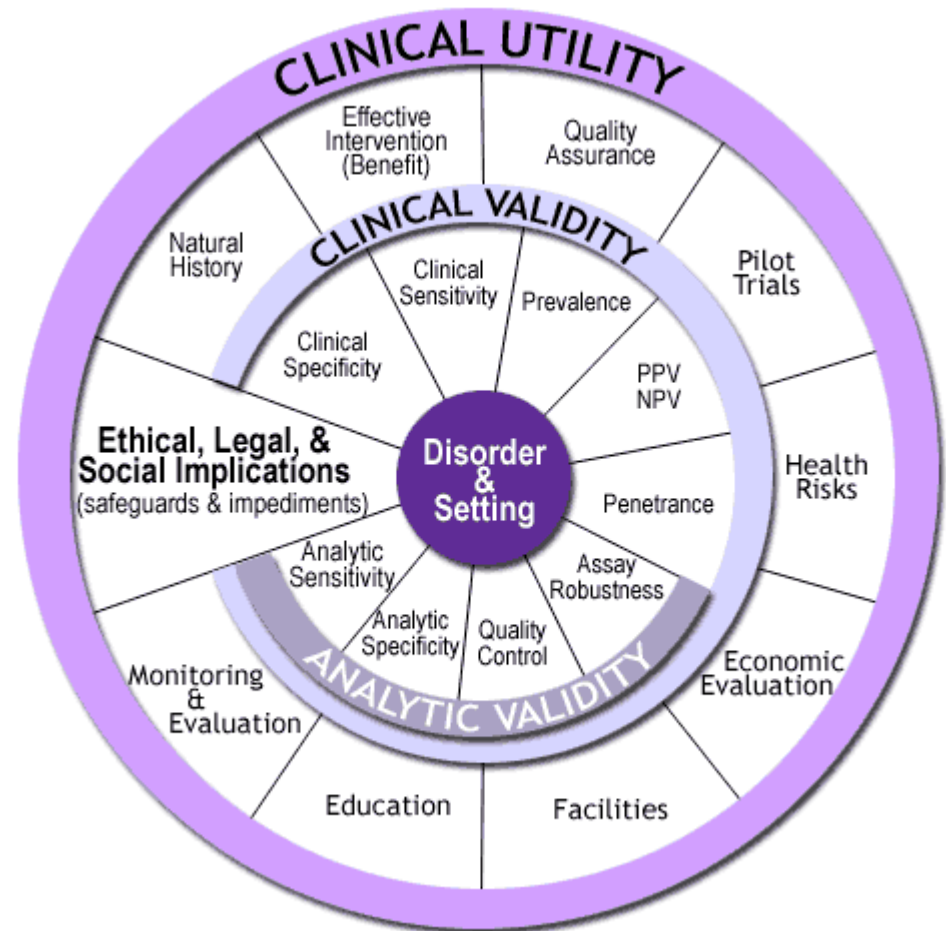
Uitdagingen



Implementatie in klinische praktijk

ACCE model

T.b.v. besluitvorming rond invoering (vanuit de overheid) van genetische tests voor ziekten met een genetische component.
Bijvoorbeeld: t.b.v. hiehprik.





Implementatie: uitdagingen

- 1. Analytische validiteit** (juistheid/precisie test op genetische variant)
 - ontbreken van standaardisatie (waar nodig), bv. t.a.v. type test, monstername, data-analyse, data-interpretatie, interlab variatie
- 2. Klinische validiteit** (juistheid/precisie patientselectie t.b.v. gnsn)
 - vaak meerdere genen betrokken, vele andere factoren spelen een rol, genetische heterogeniteit tumor/metastasen, Randomized Clinical Trial niet goed mogelijk)
- 3. Klinisch nut** (in termen van verbeterde klinische uitkomst)
 - welke factoren moeten een rol spelen? kosten-effectiviteit?
- 4. Adoptie/opname in de klinische praktijk**
 - kennis bij beroepsgroepen, PGx ontbreekt in voorschrijf-richtlijnen, bekendheid bij patiënten



Financiering en vergoeding: uitdagingen

- Kosten-effectiviteit is lastig te bepalen;
- Op voorhand genetisch testen niet (altijd) vergoed;
- Kostenbesparend?





Markttoelating: uitdagingen

- Twee verschillende systemen (EU-wetgeving): medische hulpmiddelen en geneesmiddelen;
- Klinische bewijvoering (RCT niet altijd mogelijk);
- Maatschappelijke druk op snelle toelating innovatieve 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.



Data

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 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?
3. Hoe kan klinische besluitvorming inzichtelijk worden voor de patiënt, in het kader van 'shared decision making'?



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 aandacht!