

Personalised Medicine in de oncologie

Stefan Sleijfer
Afdeling Interne Oncologie,
Erasmus MC Kanker Instituut



Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk ...

Geen / Zie hieronder

Bedrijfsnamen

- Johnson&Johnson, Sanofi, Novartis/GSK, Merck Serono. Partner in EU-FP7 project CareMore, which includes industrial partners (Philips, Olink, Cytotrack).
- Several patents on CD146+-CTCs, CEC, ARv7-CTCs

Getallen over kanker in Nederland

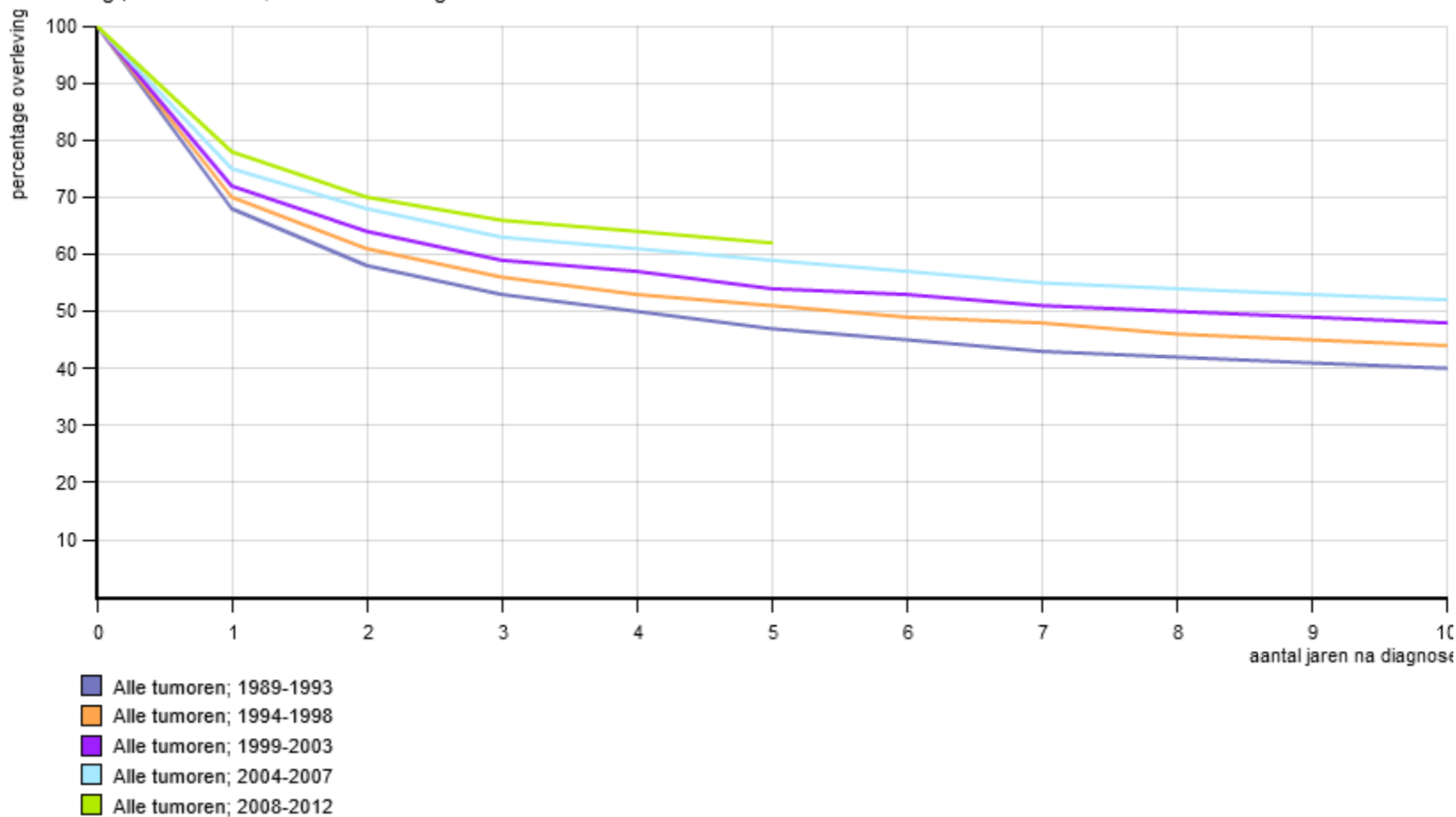
- Mortaliteit:
 - 2014: 43.214 mensen overleden tgv kanker:
 - Meest voorkomende doodsoorzaak
- Incidentie:
 - 2014: 103.911 mensen
 - 2020 (verwacht): 123.000
 - 2010-2020: stijging met 30%



Gaat veel goed...

- Verbeterde overleving voor mensen met kanker:

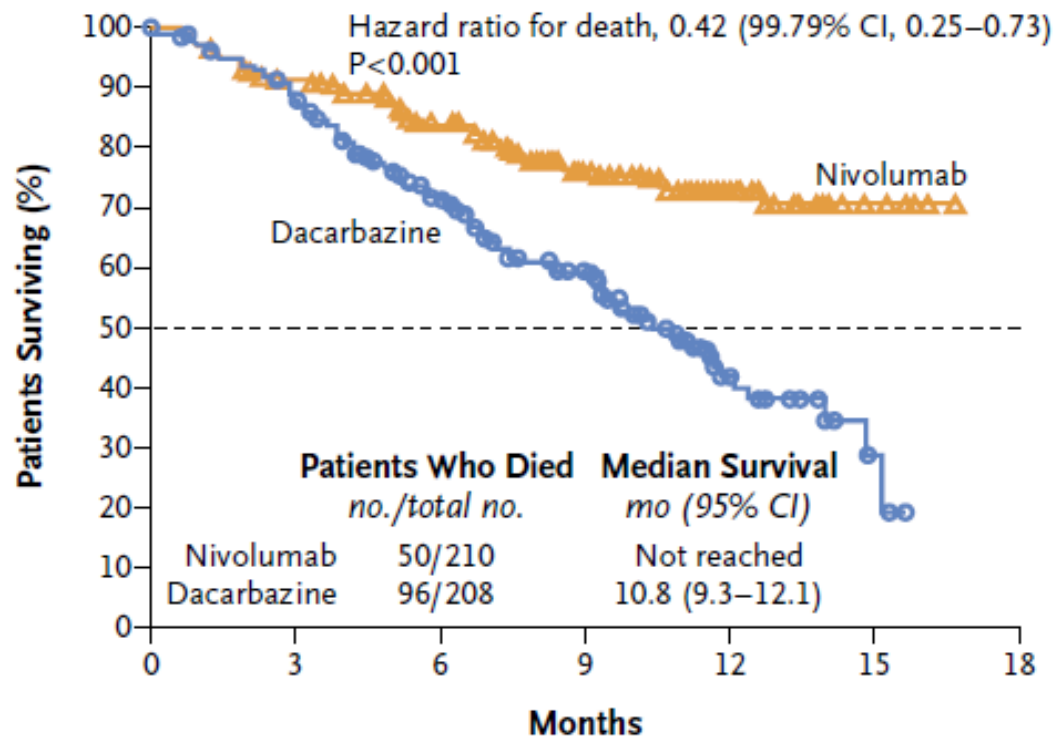
Overleving | Alle tumoren; Periode van diagnose



Echte doorbraken: bv immuuntherapie

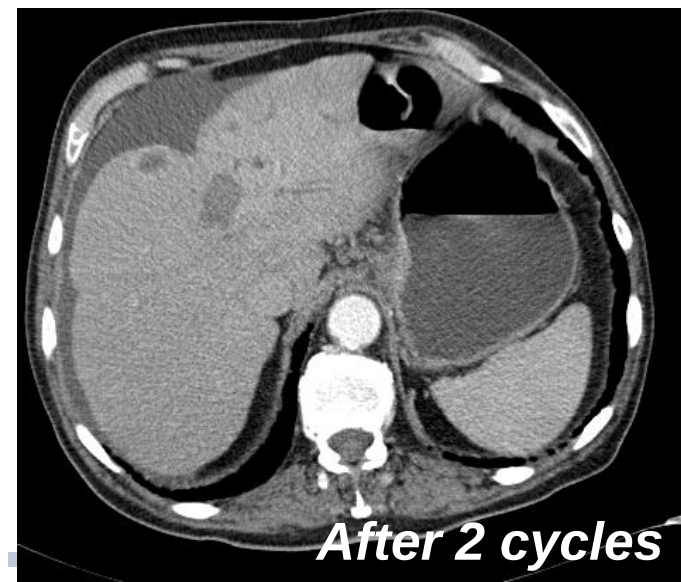
- Fase III: gemetastaseerd melanoom:
 - DTIC vs nivolumab (anti-PD1 MoAb):
 - RR 14% vs 40%

Overall Survival



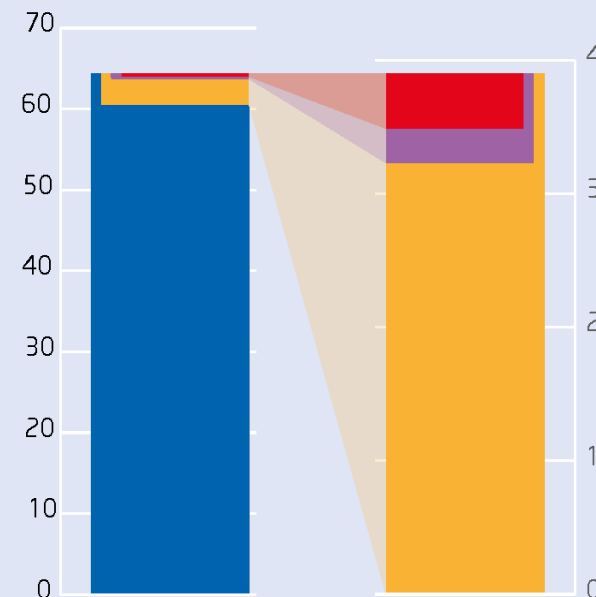
Maar nog een boel te verbeteren....

- Bijvoorbeeld: patiënten met gemetastaseerd mamma- of coloncarcinoom:
 - Mediane overleving: 2.5 jaar
 - Grote verschillen tussen patiënten wat betreft:
 - Anti-tumor effecten
 - Ervaren toxiciteit



Stijgende kosten...

- Dure geneesmiddelen:
 - 2003: 270 miljoen euro
 - 2013: 733 miljoen euro
 - 2016 introductie anti-PD1?:
 - alleen al 200 miljoen euro erbij
- voor NSCLC



Totale uitgaven gezondheidszorg
64,4 miljard euro in 2011

- uitgaven gezondheidszorg 64,4 miljard waarvan:
- uitgaven aan kanker 3,9 miljard waarvan: **
- uitgaven aan oncolytica 670 miljoen waarvan:
- uitgaven dure oncolytica 415 miljoen

De Dure Geneesmiddelen Uitdaging

- Kostenbeheersing nodig
- Gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van vele partijen om zorg goed en toegankelijk te houden:
 - Maatschappij/politiek: 'wat is een gewonnen levensjaar waard'
 - Patiënten
 - Farmaceutische industrie:
 - NB: Vooruitgang in oncologie voor een groot gedeelte te danken aan farmaceutische industrie
 - "Angelsaksische model": nu doorgeslagen
 - Zorgverzekeraars
 - Beroepsgroep:
 - O.a. middels onderzoek: Personalised medicine!!!!



Personalised cancer medicine

- “Giving: The right drug, to the right patient, at the right dose, from the right moment onwards, till the right moment”

- Beloftes personalised medicine:
 - Bij behandeling: grotere kans op profijt met minder bijwerkingen
 - Minder “zinloze” behandelingen
 - Betere kosten-efficiëntie

- Om daar te komen, meer inzicht nodig in:
 - Tumorcelbiologie
 - Micro-milieu van kanker (o.a. “immuunsysteem”)
 - Farmacologie van anti-kanker medicijnen
 - Determinanten kwaliteit van leven van patienten

Focus op biologie van tumorcellen

- Identificatie Achilleshiel van tumoren:
 - “Tumor-driving mutations/pathways”
 - Middelen om deze te remmen
- Strategie:
 1. Verkrijgen tumormateriaal bij patient
 2. Bepalen moleculaire eigenschappen belangrijk voor behandeling
 3. Start behandeling
- Tumorsoorten waarbij eigenschappen behandeling bepalen:
 - Borstkanker: ER en *HER2* amplificatie
 - Maagkanker: *HER2* amplificatie
 - NSCLC: *EGFR* mutation en *EML-ALK* fusie
 - Melanoom: *BRAFV600* mutatie

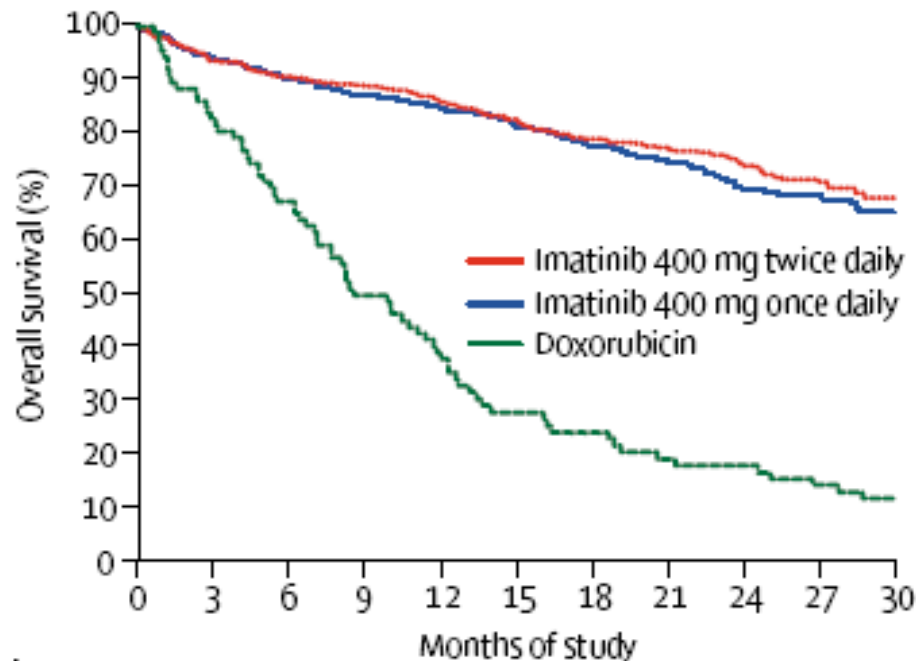


Beatson



Voorbeelden “targeted agents”

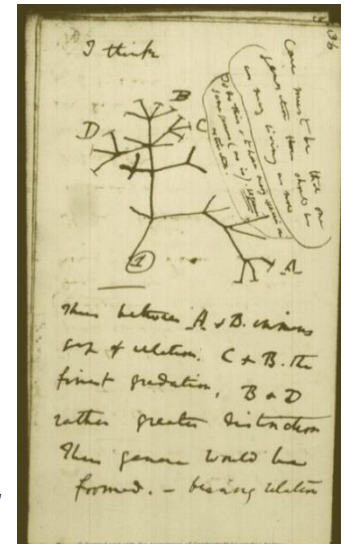
- Gastro-intestinale stroma tumoren (GIST): *C-kit* mutations: tumor-driving factor
- Introductie van imatinib en soortgelijke moleculen: mediane OS gemetastaseerde ziekte:
 - Voor imatinib: 9 months
 - Na imatinib: > 5 years
 - > 10% pt heeft meer dan 10 jaar profijt (“Kanker een chronische ziekte”)



Verweij et al, Lancet 2004

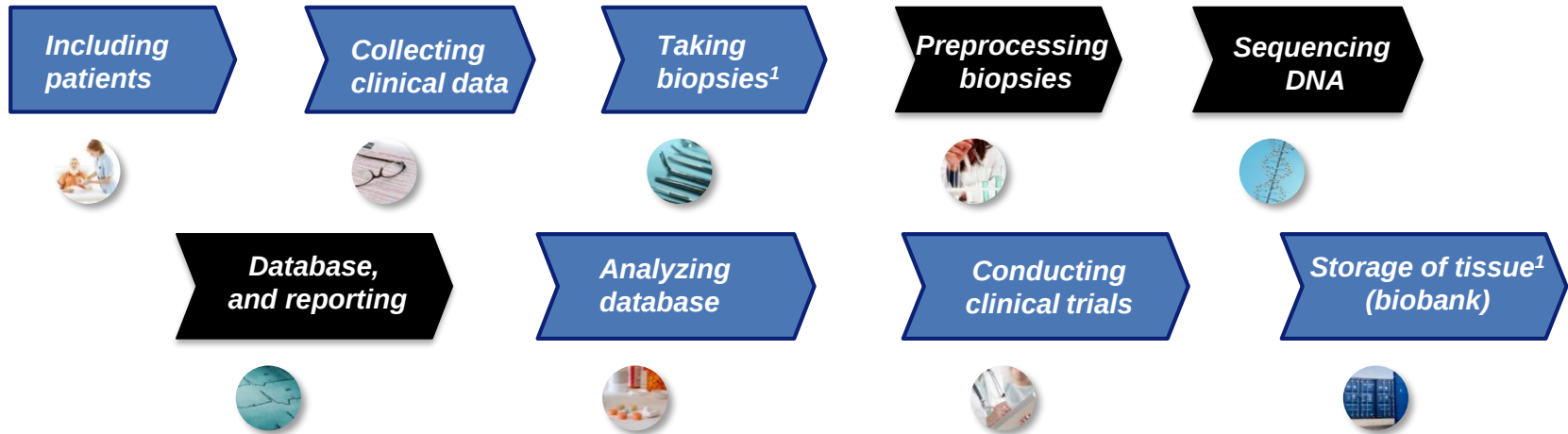
Ondanks deze successen: nog een boel te verbeteren

- Voor meeste tumorsoorten geen eigenschappen bekend die prognostisch of predictief zijn bruikbaar voor de dagelijkse praktijk
- Tumorcelbiologie erg complex; belangrijkste uitdagingen:
 - In meeste tumoren, zeer complexe associaties tussen kenmerken tumorcel en gevoeligheid therapie (“niet 1 factor die alles bepaalt”)
 - Tumorcellen zijn continue aan het veranderen:
 - Versnelde evolutie met overleving van de meest resistente cellen



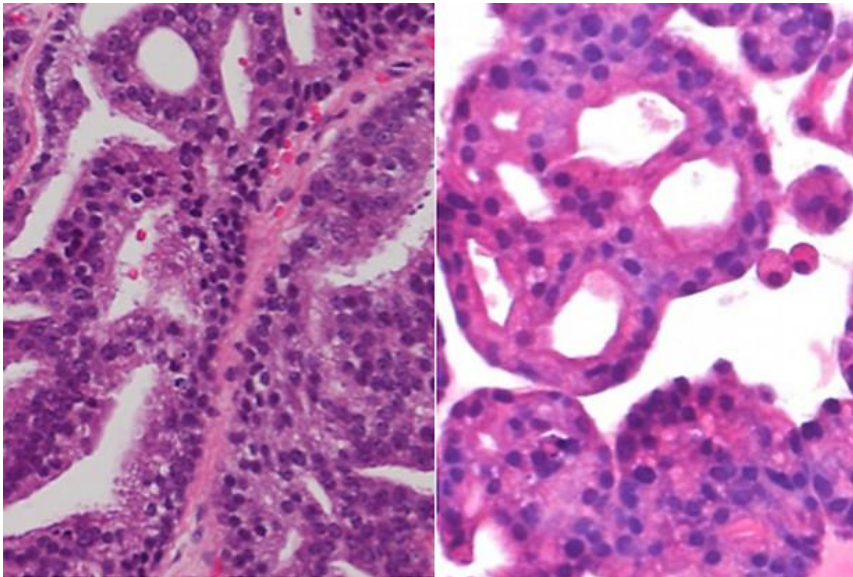
Charles Darwin,
1837

Grootschalig onderzoek nodig: Center for Personalized Cancer Treatment



- Grote studie naar predictieve factoren obv DNA-analyse tumoren:
 - Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte die starten met anti-tumor therapie:
 - Biopsie metastase – Sequenties - Mutatieprofielen relateren aan uitkomst op therapie
- CPCT/HMF: opzetten logistiek en infrastructuur:
 - Centrale faciliteit voor PA, sequencing and bioinformatics
 - Infrastructuur voor dergelijke studies (e.g., eCRF, DM, monitoring)

- Aanvullend bij nemen bipten voor DNA sequencing:
 - Opzetten organoids/tumoroids (3D cultures):
 - Zoals bij bacteriele infecties (kweken bacterien, bepalen gevoeligheid voor antibiotica):
 - Kweken kankercellen en bepalen gevoeligheid voor anti-tumor medicijnen

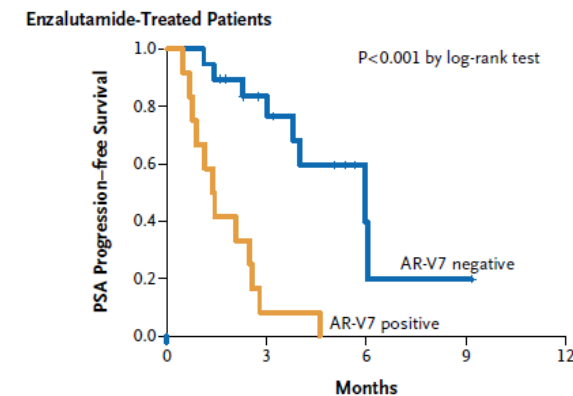


Stained pathology slides of a patient's tumor (right) and of an organoid made from that tumor (left).

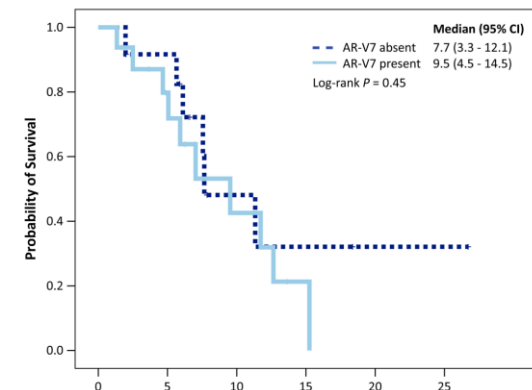
Gao et al, Cell 2014

“Liquid biopsies”: circulerende tumorcellen

- Isoleren CTCs en moleculaire kenmerken in kaart brengen:
 - Patientvriendelijk (“buisje bloed”)
 - Kan herhaaldelijk tijdens ziektebeloop
 - In kaart brengen veranderende kenmerken
- Veelbelovend in vele tumorsoorten, bv prostaatkanker:
 - Castration-refractory prostate cancer (CRPC) met falen op docetaxel, verschillende opties:
 - Enzalutamide (direct AR-blocker)
 - Abiraterone (inhibitor of androgen synthesis)
 - Cabazitaxel
 - Kleine studies (validatie nodig): ARv7 status in CTCs:
 - Als positief: geen voordeel van enza/abi; dus caba
 - Als negatief: geen verschil in uitkomst



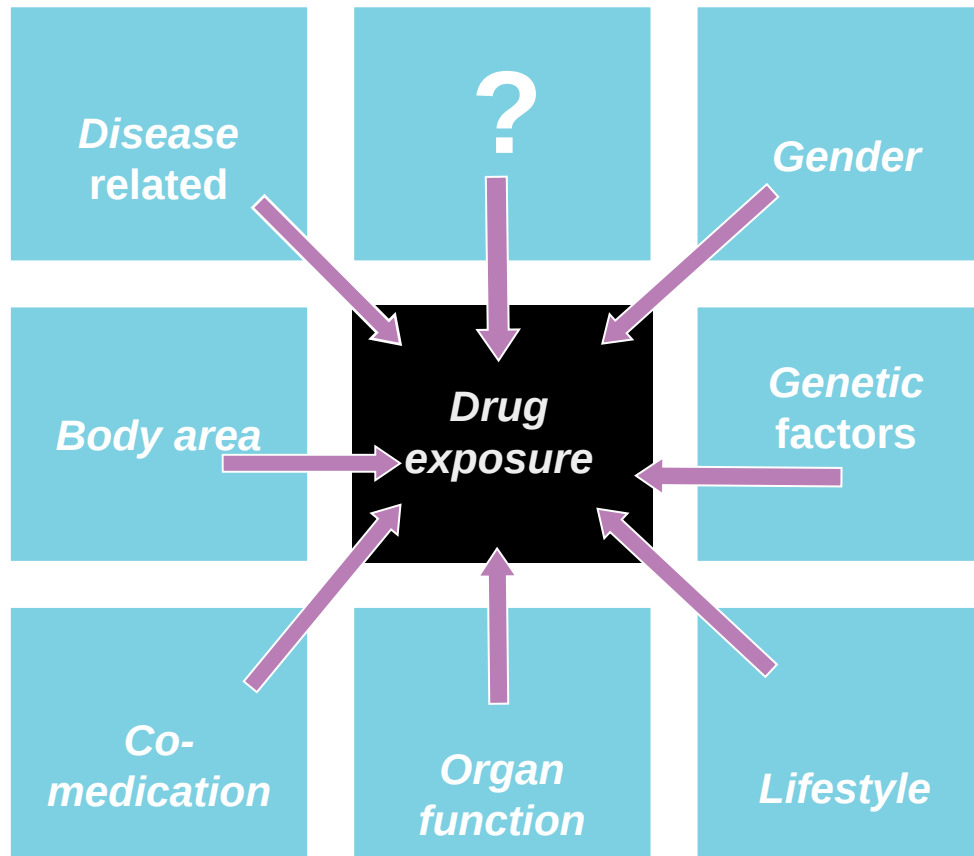
Antonarakis,
NEJM 2014



Onstenk et al,
Eur Urol 2015

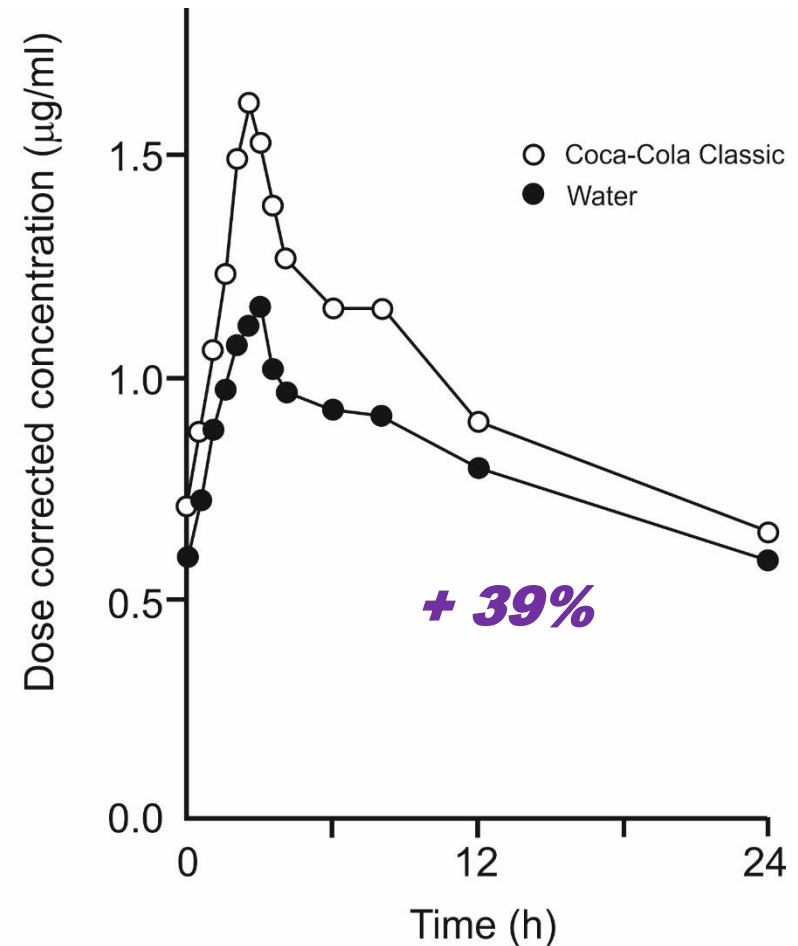
NB belangrijk: niet alleen tumorcelkarakteristieken bepalen uitkomst!

Factoren van invloed op blootstelling medicijnen



Invloed van een glas cola

- Zuurgraad maaginhoud beïnvloedt opname bepaalde medicatie (hoe zuurder des te beter opname)
- Erlotinib (EGFR-TKI bij NSCLC) + cola



Van Leeuwen,
JCO in press

Conclusies

- Grote behoefte aan grotere mate van personalised medicine in de oncologie:
 - Verbeteren uitkomsten voor patienten
 - Kostenbeheersing
- Uiteindelijke doel: “Playing chess with cancer”:
 - Bepalen wat een patient wil, bepalen welke anti-tumor middelen o.b.v. kenmerken tumor en tumormilieu bij die individu, behandelen met doses gebaseerd op kenmerken individu
 - Tijdens behandeling monitoren moleculaire evolutie tumorcellen, immuunsysteem, bloedspiegels en kwaliteit-van-leven
 - Aanpassen behandeling indien noodzakelijk

Conclusie

- Vergt veel onderzoek (tumorcelbiologie, tumormilieu, farmacologie, kwaliteit-van-leven)
- Nederlandse onderzoeksinitiatieven: CPCT/HMF, CGC.nl, liquid biopsies (CTC)
- Belangrijk te realiseren: implementatie dagelijkse praktijk van nieuwe technieken/bevindingen vergt goed uitgevoerd onderzoek:
 - Echte vooruitgang met acceptabele kosten (qua bijwerkingen en financien)
 - Kost tijd en geld



(Inter-)nationale samenwerking

- UMCs
- Algemene ziekenhuizen
- Farmaceutische industrie
- Onderzoeksgroepen
(CPCT, EORTC, BOOG, WIN-O, etc)
- Fondsen
 - EU
 - KWF
 - NWO/ZonMW
- En vele anderen....



