

---

## **Verrijkte geneesmiddelen: Geneesmiddel plus test**

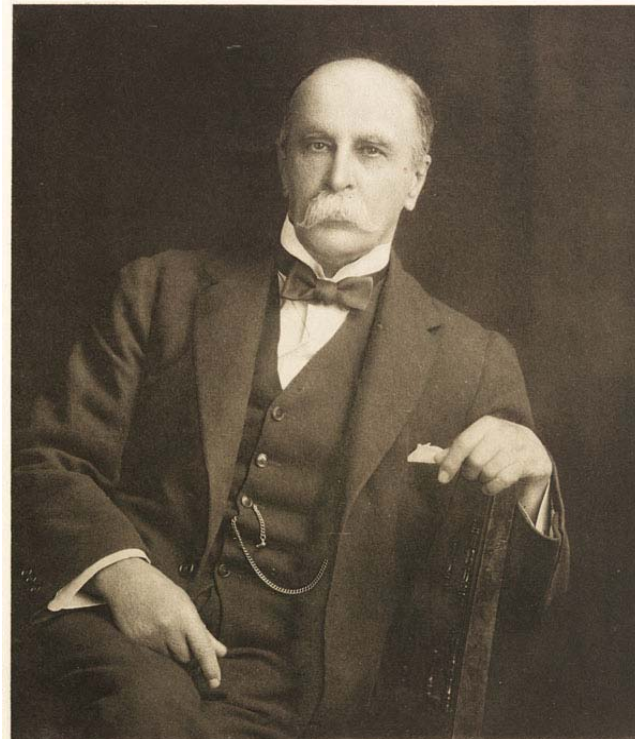
*Monique op ten Berg, Medical Director Roche NL*





# De basis van Personalised Healthcare

## *Variabiliteit tussen patiënten leidt tot verschillende respons op behandelingen*



“Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease.”

**Sir William Osler**, Professor of Medicine

1849 - 1919

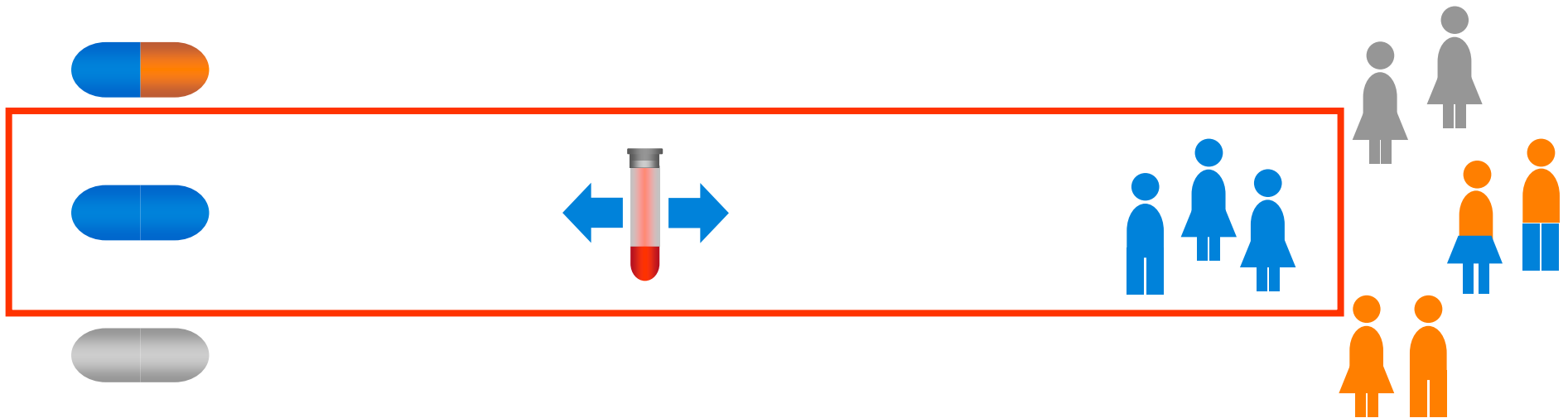
**Sir William Osler, M.D., C.M.**, (July 12, 1849 – December 29, 1919) was a Canadian physician. He was one of the "Big Four" founding professors at Johns Hopkins Hospital as the first Professor of Medicine. He has been called the "Father of modern medicine". Osler was a pathologist, physician, educator, bibliophile, historian and author.

# Personalised Healthcare as key enabler

## *Fitting the treatment to the patients*

Effectiveness of treatment can be improved . . .

- 20-75% of patients do not receive effective treatment<sup>1</sup>
- >100,000 deaths/yr from adverse drug reactions in US<sup>2</sup>



. . . by tailoring treatments to **selected patient groups** defined by **biomarkers**

<sup>1</sup> Spears et al., Trends Mol Med, 2001

<sup>2</sup> Lazarou et al., JAMA, 1998



## Zorg op maat voor patiënten

# *Betere, veiligere en doelmatigere therapieën*

- Beter begrip van de diverse verschijningsvormen en subtypen van ziekten
- Onderkennen van verschillen tussen patiënten
- Identificeren van de juiste aangrijpingspunten
- Betere kwaliteit en doelmatigheid R&D
- Ontwikkelen van biomarkers en diagnostische testen

**Biomarkers** zijn substanties die als indicatoren van een biologische staat worden gebruikt. Het is een kenmerk dat objectief wordt gemeten en als indicator van normale biologische processen, pathogene processen, of farmacologische reacties op een therapeutische interventie geëvalueerd.

Optimaliseren van  
enzorg

te ontwikkeling van  
middelen en relevante



## PHC benefits all stakeholders in healthcare

### Patiënten

→ Beste  
behandeling



PHC



### Artsen & zorgverleners

→ Maximale  
opbrengst  
→ Minimale toxiciteit

### Financiers & zorgverzekeraars

→ Efficiënt gebruik  
van  
zorgbudgetten



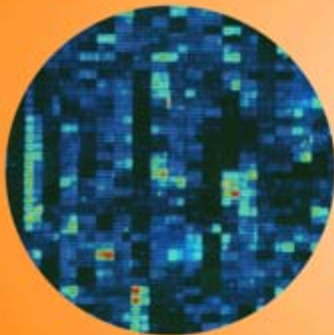
### Regelgevers & Beleidsmakers

→ Grotere  
effectiviteit &  
veiligheid

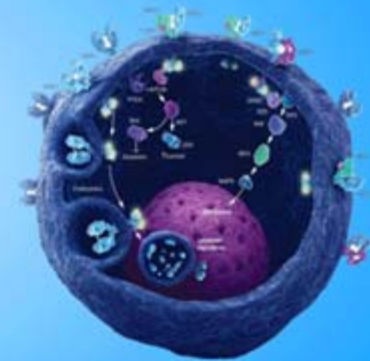


# *Vertalen van hoogstaande wetenschap in effectieve behandelingen*

**Diagnostics**



**Pharmaceuticals**



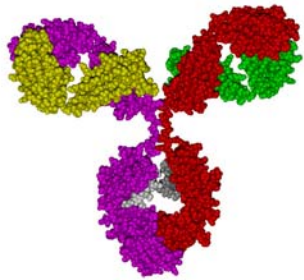
→ Gecombineerde expertise in moleculaire biologie and technologieën ten bate van de patiënt



# Projecten in pijn – companion diagnostic tools

## Gezamenlijke programma's van Pharma and Diagnostics – Oncologie

Roche Pharma richt zich op tal van pathways



Moleculair testen op aanwezigheid van mutaties biedt mogelijkheden tot 'zorg op maat'

Middel in pijn	Biomarker	
RG7204 BRAF Inh/PLX4032 RG7167 MEK Inh/CIF	<i>BRAF</i>	cobas 4800 BRAF V600E test
RG7112 MDM2 Antagonist	<i>p53</i>	AmpliChip p53 array
RG7112 MDM2 Antagonist	<i>MDM2</i>	cobas MDM2 expression assay
Tarceva	<i>EGFR</i>	TheraScreen EGFR mutation test
RG7167 MEK Inh/CIF	<i>KRAS</i>	TheraScreen KRAS mutation test
RG1273 Pertuzumab RG3502 T-DM1	<i>Her1, 2, 3</i> <i>AREG, BTC</i>	cobas 4800 HER Family expression assay
RG7321 PI3K Inh RG7422 PI3K Inh	<i>PIK3CA</i>	PCR PIK3CA mutations FISH PIK3CA copy number assay

Liist is niet uitputtend

# Enkele voorbeelden uit de praktijk

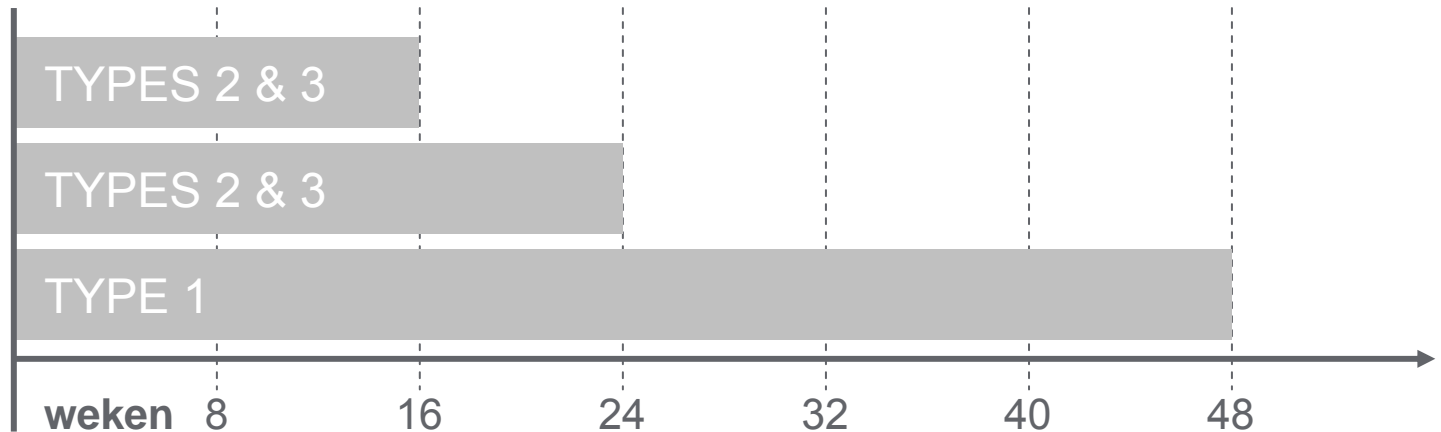
- Virologie
  - virale subtypes (virale load en virale subtypes)
- Oncologie
  - Mamma ca: HER2 overexpressie
  - NSCLC: EGFR mutatie (40%)
  - Melanoom: BRAF mutatie (50%)



# PHC in hepatitis C

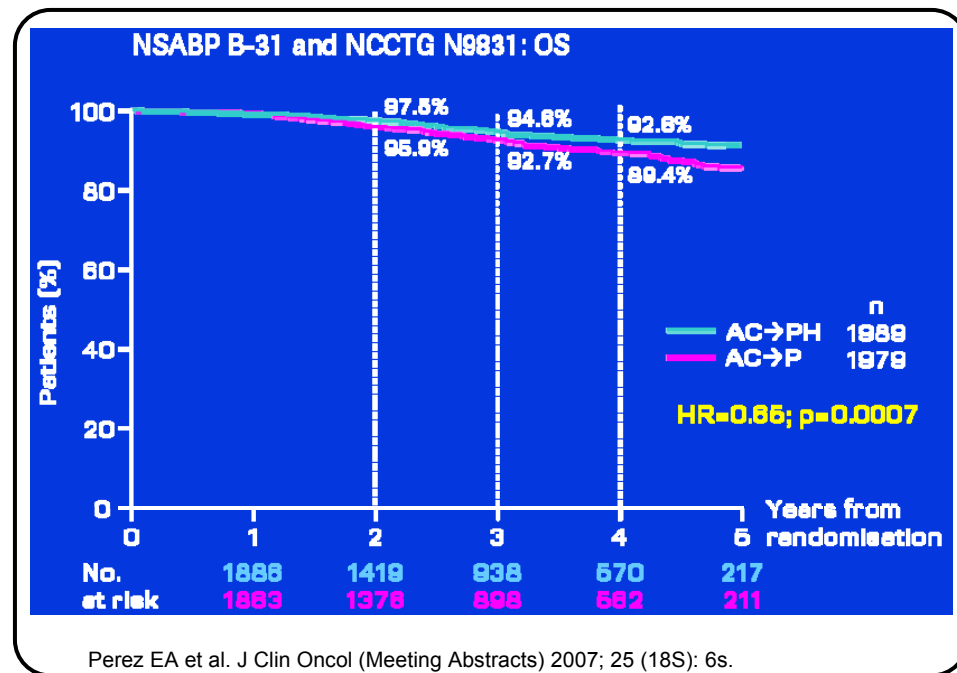
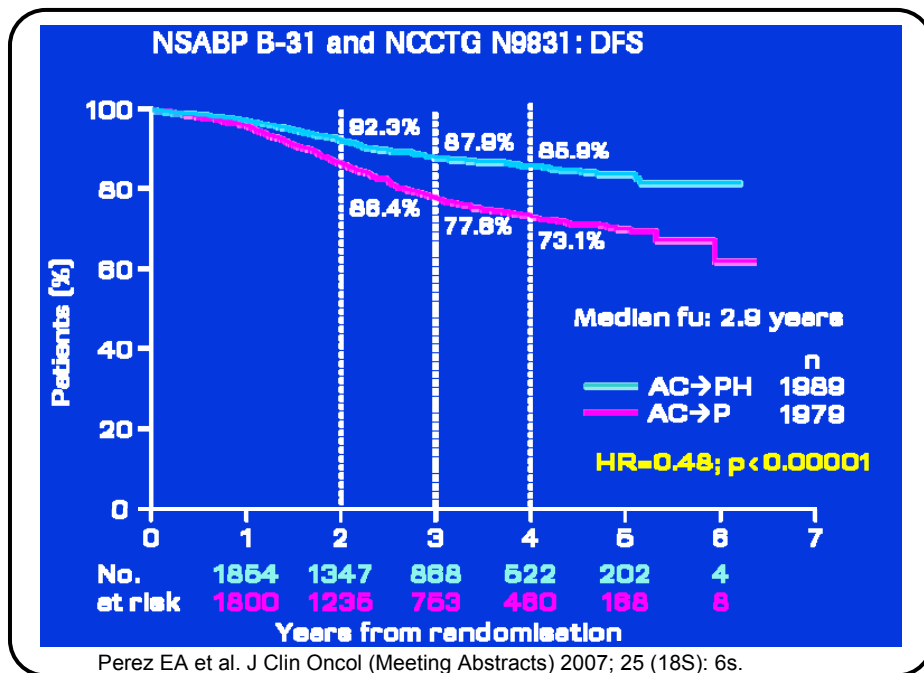
## *Therapie op basis van respons*

- **Subtype van het Hepatitis C virus bepalen en monitoren van 'viral load' na behandeling met Pegasys/Copegus**
  - Op basis van 'viral load' bepalen welke respons mag worden verwacht
  - Bepalen van de behandelingsduur gebaseerd op het virustype en de respons op behandeling



# Herceptin® (trastuzumab)

- Herceptin (trastuzumab): Antilichaamtherapie gericht tegen de HER2 receptor
- Herceptin remt celgroei door blokkade receptorgekoppelde signaaltransductie, hiernaast activeert het antilichaam-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit
- Herceptin verlengt de ziektevrije overleving en algehele overleving van patiënten met vroege borstkanker en gemetastaseerde borstkanker en maagcarcinoom<sup>1</sup>

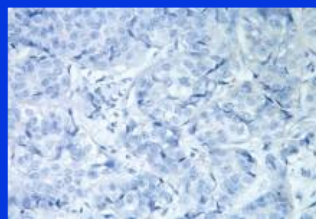


1: SPC Herceptin april 2011, primair eindpunt EBC studies DFS

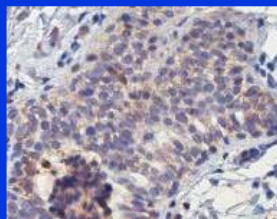
# Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab)

- Zonder HER2 test geen juiste patiëntselectie

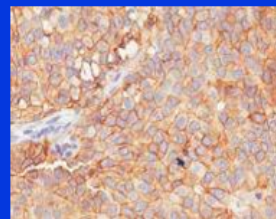
## Overexpressie: Immunohistochemie (IHC) Bepaling eiwit oppervlakte cellen



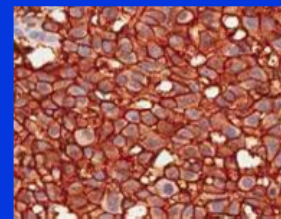
Negatief 0



Negatief 1+

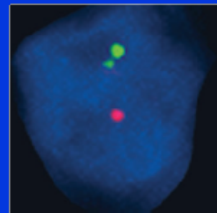


Negatief 2+

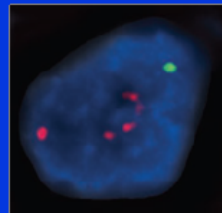


Positief 3+

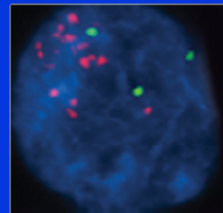
## Amplificatie (Fluorescente) In Situ Hybridisatie (F)ISH Bepaling vermenigvuldiging HER2 gen in celkern



Negatief

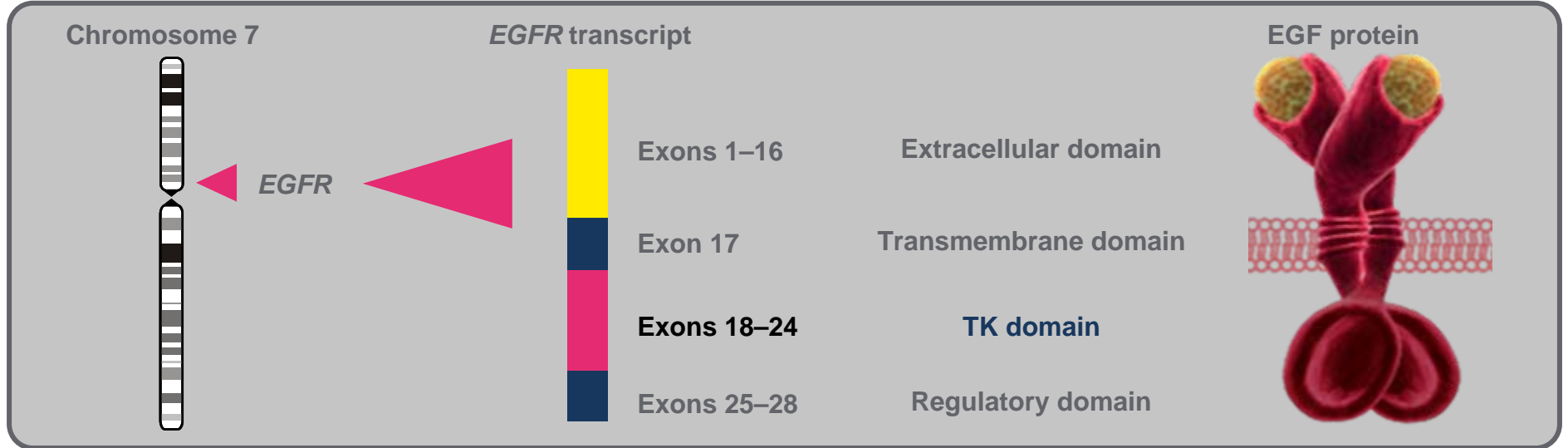


Negatief lage  
amplificatie

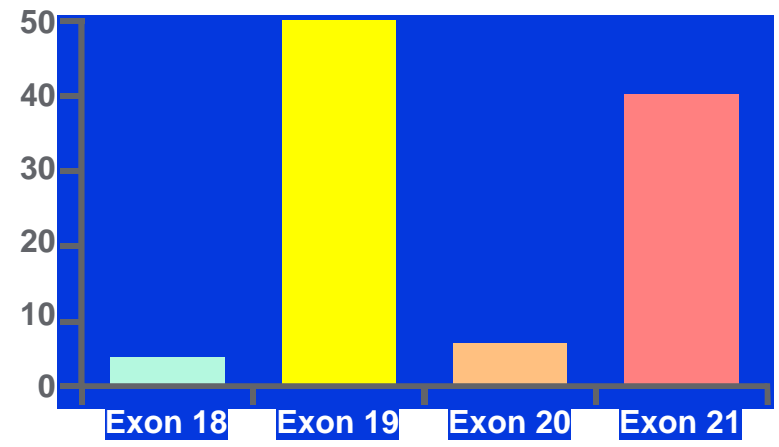


Positief, hoge  
amplificatie

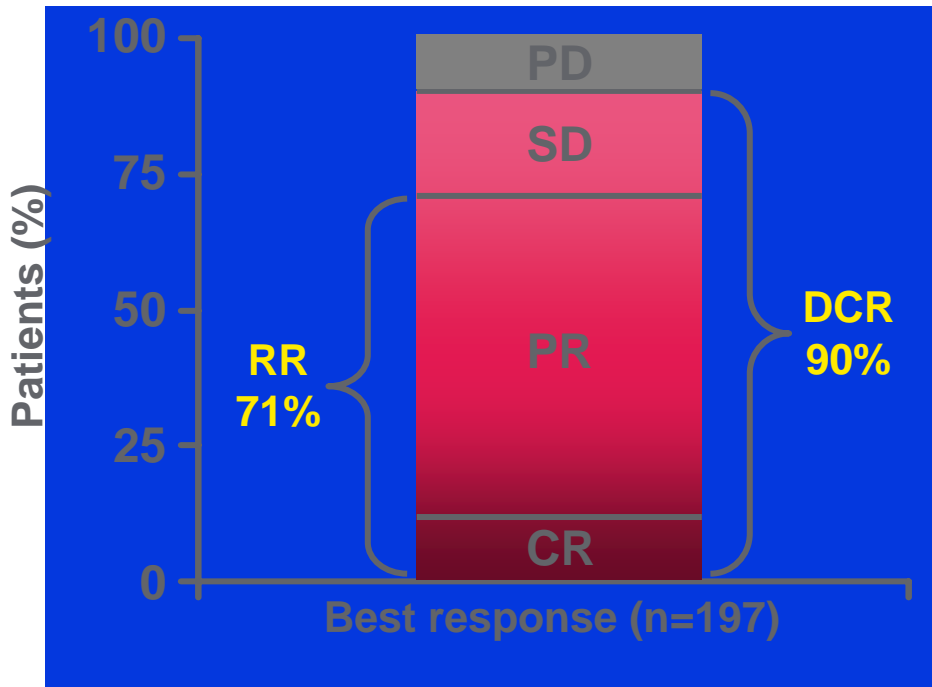
# EGFR mutatie +ve NSCLC



- Majority of mutations are exon 19 deletions or L858R point mutations in exon 21



# Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib) remt *EGFR* mutatie +ve en mutatie -ve NSCLC



*EGFR* wild-type population receiving erlotinib

Yoshioka et al.

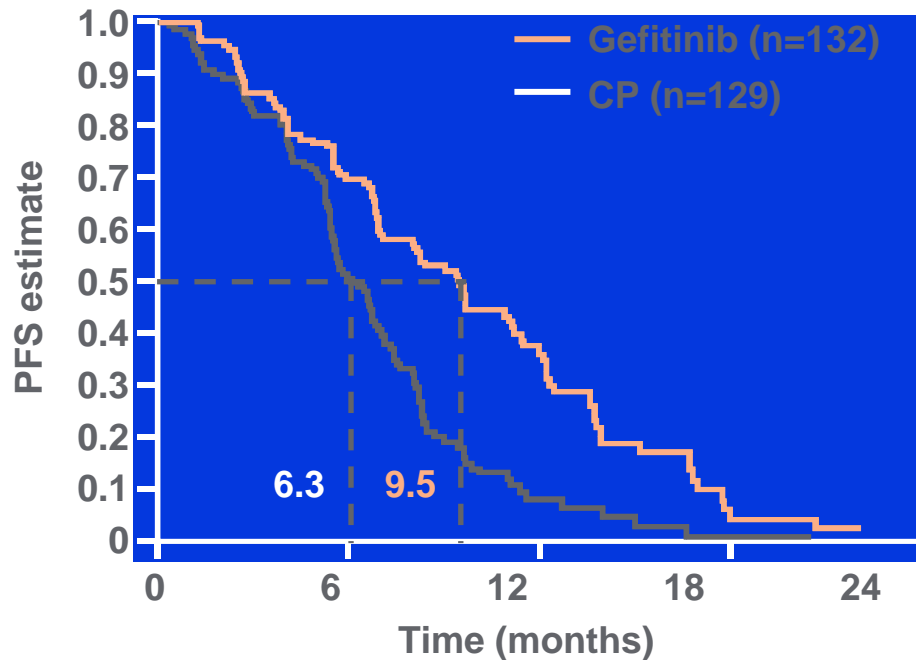
No. of patients	85
Response rate	3.3% (1/30)
Stable disease	60% (18/30)
PFS, months	2.1
OS, months	9.2

# IPASS: PFS according to activating *EGFR* mutation status



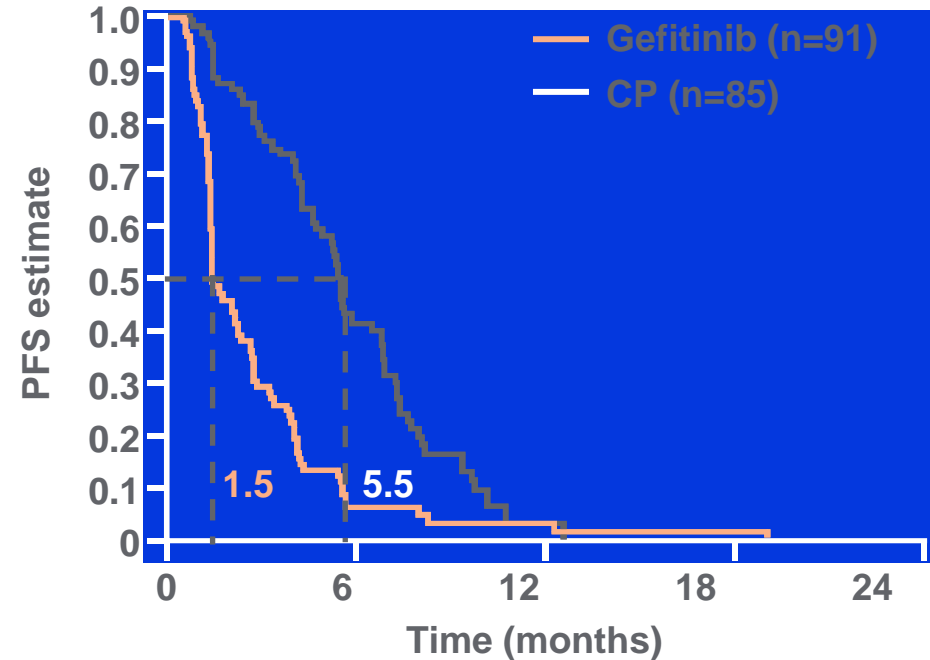
*EGFR* Act MUT+

HR=0.48 (0.36–0.64)  
p<0.0001



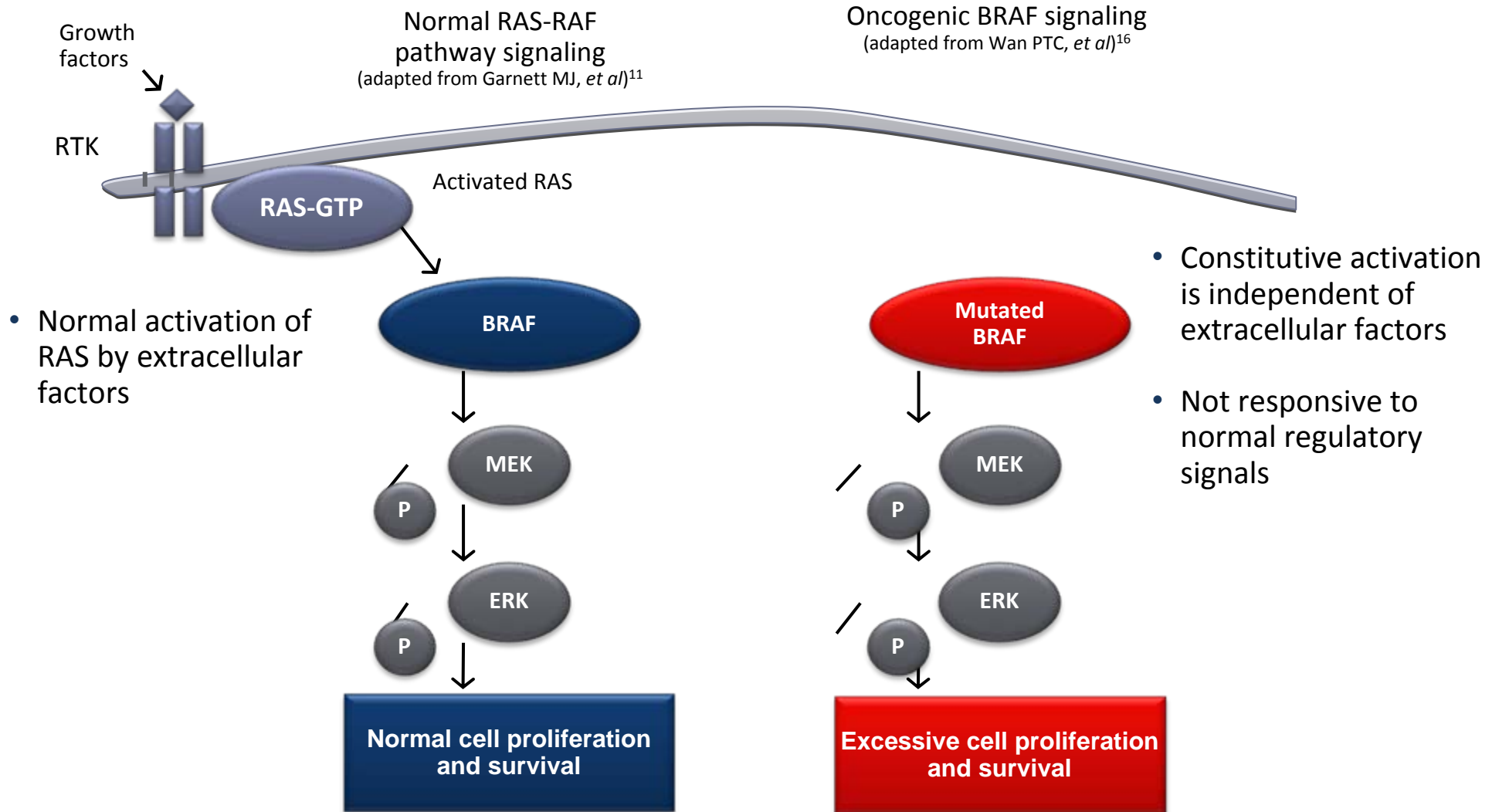
*EGFR* wild-type

HR=2.85 (2.05–3.98)  
p<0.0001





# RAS-RAF Pathway in Melanoma



BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B; ERK = extracellular signal—regulated kinase; GTP = guanosine triphosphate; MEK = mitogen-activated protein kinase (MAPK) or ERK kinase; P = phosphate; RTK = receptor tyrosine kinase.

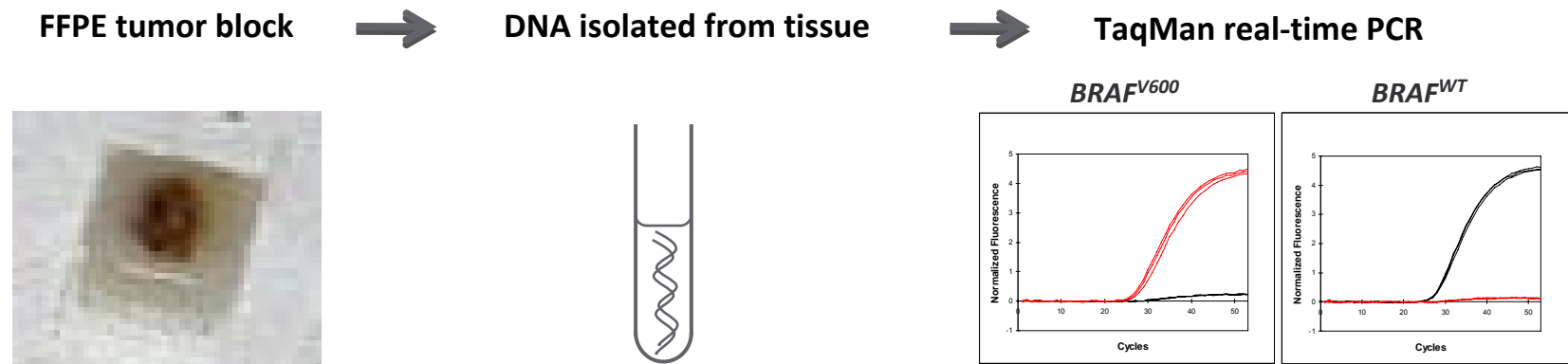
11. Garnett MJ, *et al. Cancer Cell* 2004;6:313–9.

16. Wan PTC, *et al. Cell* 2004;116:855–67.

# Screening for *BRAF* Mutation



- The cobas® 4800 *BRAF* V600 Mutation Test was used to select patients with *BRAF*<sup>V600</sup> mutation–positive melanoma<sup>12</sup>
  - It utilizes real-time PCR and probes designed to distinguish *BRAF*<sup>WT</sup> sequence from *BRAF*<sup>V600</sup> in exon 15 of the *BRAF* gene
  - Designed to detect the V600E mutation, but also detects a spectrum of lower frequency *BRAF* mutations
- Melanomas positive for the *BRAF* mutation were identified by PCR assay<sup>12</sup>
  - Tumor tissue is formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE)
  - DNA is isolated from tissue
  - A probe is hybridized to a region of the DNA that contains the *BRAF*<sup>V600</sup> mutation
  - The presence or absence of amplification of the *BRAF*<sup>V600</sup> mutation is determined after repeated PCR cycles



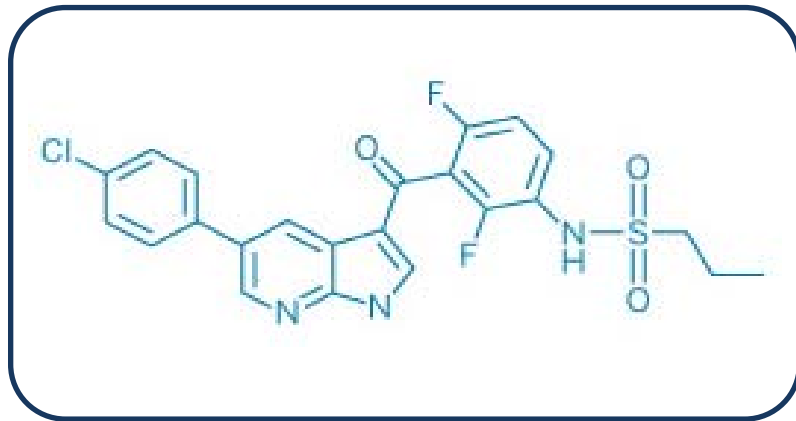
*BRAF* = rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B; FFPE = formalin-fixed paraffin-embedded; PCR = polymerase chain reaction; WT = wild-type.

12. Sosman J, *et al.* Oral presentation at Melanoma 2010 Congress. Available from [www.melanoma2010.com](http://www.melanoma2010.com) (last accessed March 1, 2011).

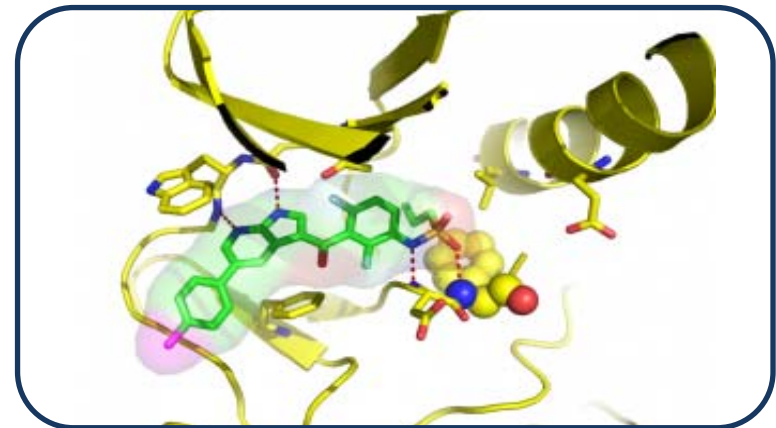
# Vemurafenib Is Selective for Oncogenic BRAF



- Vemurafenib is a small molecule inhibitor that binds potently to and selectively inhibits the oncogenic BRAF kinase (BRAF<sup>V600</sup>)<sup>1</sup>
- Developed by a structure-guided discovery approach coupled with optimization chemistry<sup>1,2</sup>
- Has a novel mode of action



Vemurafenib<sup>1</sup>



Vemurafenib binds to the oncogenic BRAF kinase (yellow) (adapted from Bollag G, *et al*)<sup>1</sup>

BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B.

1. Bollag G, *et al. Nature* 2010;467:596–9.
2. Tsai J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3041–6.

# Media berichten over ASCO

- **Doorbraak in behandeling huidkanker**
- **BAARN - Goed nieuws voor mensen met huidkanker: er zijn twee nieuwe behandelmethoden ontdekt die het leven van uitbehandelde patiënten kunnen verlengen.**
- Eén van de geneesmiddelen richt zich specifiek op de gemuteerde genen die de groei van de [kankercellen](#) veroorzaken; de ander geeft het immuunsysteem van de patiënt een boost. Beide geneesmiddelen zorgen ervoor dat de tumoren slinken en verlengen zo het leven van de kankerpatiënten. Voor genezing zorgen ze helaas niet.
- **Doorbraak**
- "Dit hebben we nog nooit eerder gezien en is een echte doorbraak in de behandeling van huidkanker", aldus Dr. Lynn Schuchter, hoofd van het huidkankercentrum aan de Universiteit van Pennsylvania. Zij was zelf niet betrokken bij het onderzoek.
- Beide behandelmethodes werden gepresenteerd op het congres van de ASCO (American Society of Clinical Oncology's). De eerste studie ging over het experimentele geneesmiddel Vemurafenib, dat gemuteerde genen aanpakt. Zo'n 50 procent van de huidkankerpatiënten heeft zo'n gemuteerd BRAF-gen dat de kankercel laat groeien. "Zo'n geval lijkt op een kapotte schakelaar," aldus hoofdonderzoeker Dr. Paul Chapman van Sloan-Kettering Memorial Center in New York.