

# OP WEG NAAR EEN DOORBRAAK

Visie op personalised medicine



Vereniging  
Innovatieve  
Geneesmiddelen

The left side of the image features a solid orange background with two white geometric shapes: a large circle in the upper left and a rounded rectangle in the lower left. The right side of the image is a plain white background.

# **OP WEG NAAR EEN DOORBRAAK**

Visie op personalised medicine



## VOORWOORD

### INHOUD

#### SAMENVATTING

7

#### WAT IS PERSONALISED MEDICINE?

9

#### VOORDELEN

11

#### UITDAGINGEN

15

#### VISIE

21

**Dankzij nieuw onderzoek** van wetenschappers en geneesmiddelenbedrijven kunnen we veel meer betekenen voor de patiënt dan rond de eeuwwisseling. Zo is de vijfjaarsoverleving bij kanker nu aanzienlijk hoger. Dat is goed nieuws voor de patiënt, zijn naasten én de samenleving.

Toch zijn er ook kansen die we nog niet benutten. Zo zijn er veel meer mogelijkheden om de patiënt op maat te helpen. Behandeling op maat (personalised medicine) biedt ongeken- de mogelijkheden. Artsen krijgen hierdoor stap voor stap een gereedschapskist waarmee ze hun behandeling kunnen afstemmen op die ene man of vrouw.

Aan de hand van biomarkers, zoals in bloed of weefsel, is bijvoorbeeld vaker in te schatten of een geneesmiddel bij een patiënt aanslaat. De diagnostische tests die dat faciliteren, zijn steeds verfijnder. Verder begrijpen we steeds meer van de herkomst van ziektes en kunnen we – mede daardoor – ook kleine patiëntgroepen helpen, bijvoorbeeld bij zeldzame ziektes. Daarnaast stellen immuno-, stamcel- en genterapieën ons beter in staat om een ziekte niet alleen te bestrijden, maar ook te genezen, gebruik makend van het unieke genetisch mate- riaal van de specifieke patiënt.

Door deze ontwikkelingen zijn enorme sprongen te maken in de doelmatigheid van een behandeling. Dat is geen toekomstmuziek of wensdenken. Onze leden passen deze moge- lijkheden volop toe, zoals te lezen is in de tabloid 'Medicijnen op maat', waarin negentien praktijkvoorbeelden staan.

Welke uitdagingen zijn er om in Nederland een doorbraak van personalised medicine te rea- liseren? Gerichtte verzameling en ontsluiting van patiëntdata is nu nog een knelpunt. Ook de systemen van toelating en vergoeding van nieuwe geneesmiddelen vragen om herziening. En behandelrichtlijnen zijn nog niet optimaal voorzien van de meest actuele inzichten.

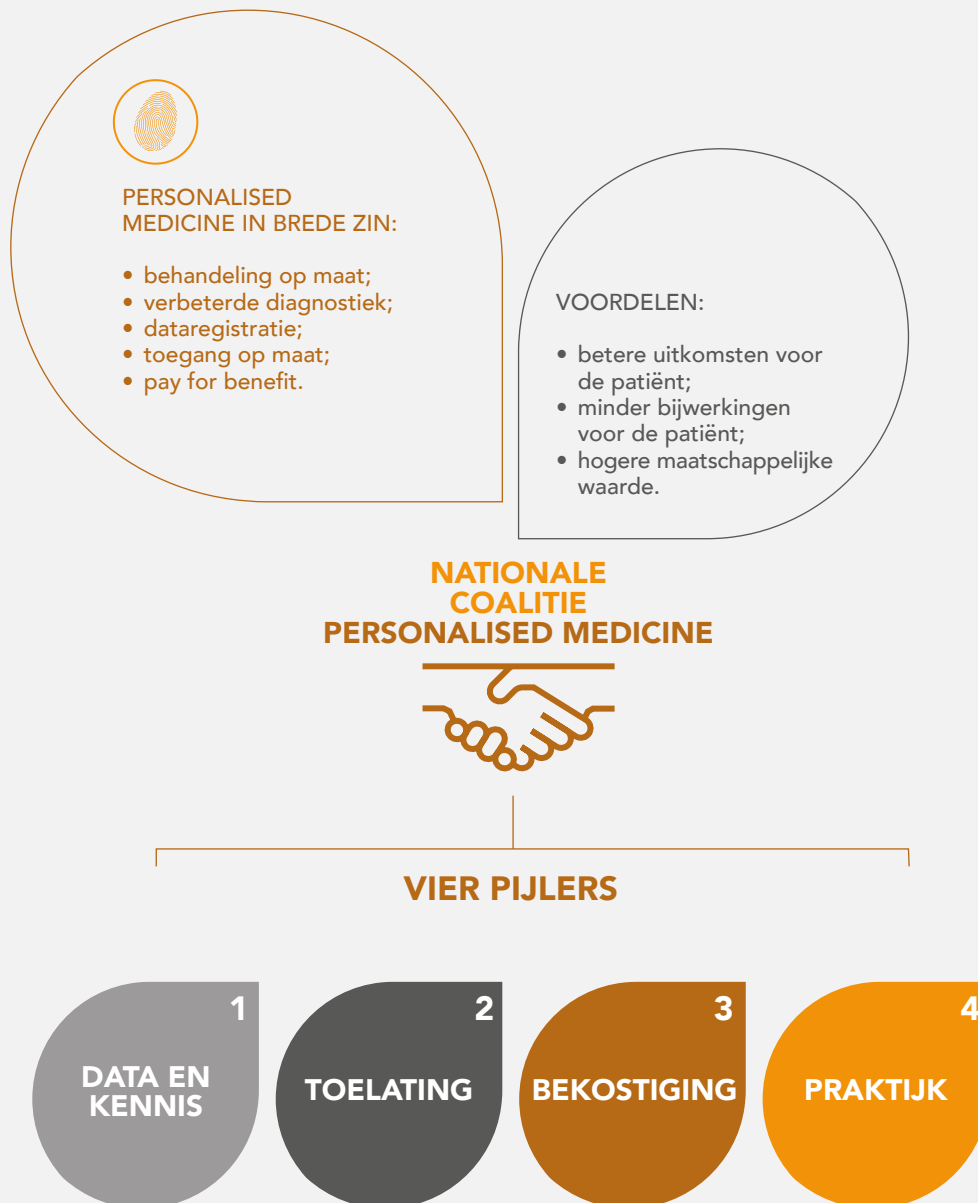
De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen is er van overtuigd dat personalised medicine dé methode is om de patiëntenzorg op een hoger plan te brengen. Maar daarvoor is samenwer- king nodig. Naast geneesmiddelenbedrijven hebben onder meer het ministerie van VWS, de European Medicines Agency (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), het Zorginstituut Nederland, verzekeraars, patiëntenorganisaties, wetenschappers en artsen een cruciale rol bij realisatie van dit perspectief.

Daarom willen we een Nationale Coalitie Personalised Medicine vormen, die bestaande initiatie- ven bundelt en versterkt. Patiënten moeten meer gebruik kunnen maken van mogelijkheden die er al zijn. Het gaat om daadkrachtige verzilvering van kansen, en vooral ook om schaalgrootte.

**Gerard Schouw**

*directeur Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen*

## VISIE IN EEN NOTENDOP



## SAMENVATTING

De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen zet stevig in op de volgende punten.

### Kernpunt: coalitie

VWS, de EMA, het CBG, verzekeraars, patiëntenorganisaties, artsen, wetenschappers en geneesmiddelenbedrijven zijn essentiële partners in zo'n coalitie, maar er zijn meer belangrijke partijen. De Vereniging ziet voor zichzelf onder meer een rol als aanjager.

De coalitie dient zich in eerste instantie te focussen op urgentiebesef bij alle betrokkenen. Tegelijkertijd wil de Vereniging in kaart brengen welke actoren onmisbaar zijn bij zo'n coalitie, en hun interesse peilen. Zo ontstaat in 2019 een steeds bredere coalitie, is het doel.

### Visie: vier pijlers

De coalitie dient zich te richten op vier pijlers, ter ondersteuning van personalised medicine:

- 1 koppeling van data en kennis;
- 2 aangepaste toelating door EMA/CBG;
- 3 aangepaste bekostiging via basisverzekering;
- 4 betere verankering in de praktijk.

De planning is dat de coalitie eind 2021 majeure stappen heeft gezet bij deze vier pijlers, om de patiënt op brede schaal toegang te geven tot de mogelijkheden van behandeling op maat.

### Werkagenda

In concrete zin dient de Nationale Coalitie Personalised Medicine binnen enkele jaren de volgende acties te realiseren, vanuit de hierboven genoemde vier pijlers:

- 1 - koppeling van data, binnen de kaders van de privacywetgeving;
  - een gezamenlijke publiek-private onderzoekagenda;
- 2 - meer flexibiliteit bij alternatieve onderzoeksopzetten;
  - verduidelijking en versnelling voor diagnostische tests;
  - versnelde toegang voor nieuwe indicaties;
- 3 - kostenbeoordeling laten aansluiten bij toelatingseisen voor een geneesmiddel;
  - betalingsmodellen ontwikkelen die personalised medicine ondersteunen;
- 4 - betere voorlichting over personalised medicine;
  - gevalideerde diagnostische tests;
  - aparte declaratietitels voor diagnostiek;
  - toegang tot patiëntprofiel per behandelaar;
  - 'clinical decision support' systemen.

### *Brede definitie*

In dit visiedocument gaan we uit van de brede definitie van personalised medicine. Dat betekent dat we aandacht schenken aan:

- behandeling op maat;
- verbeterde diagnostiek;
- dataregistratie;
- toegang op maat;
- 'pay for benefit'.

Alleen bij een geïntegreerde aanpak van deze vijf punten is een volwaardige verankering in de praktijk mogelijk.

## WAT IS PERSONALISED MEDICINE?

De juiste behandeling voor de juiste patiënt, op het juiste moment. Dat is een doelstelling waarvoor breed draagvlak is in de Nederlandse samenleving.

Personalised medicine wil zeggen dat de behandeling van een patiënt zo veel mogelijk wordt afgestemd op de diverse varianten van een bepaald ziektebeeld. Behandeling op maat houdt ook in dat patiënten met dezelfde symptomen of klinische diagnose in de praktijk vaak een verschillende behandeling nodig hebben, omdat ze verschillend reageren op dezelfde therapie.

Behandelaars hebben hulpmiddelen nodig om een ziekte gericht te kunnen voorspellen, diagnosticeren, behandelen of zelfs voorkomen. Denk daarbij aan biologisch materiaal zoals bloed en weefsel, maar ook aan instrumenten om de conditie van een patiënt te kunnen meten en duiden. Dat kan bijvoorbeeld met MRI of CT scans. Zo ontstaat een genotypisch en fenotypisch profiel van de patiënt. Het genotypisch profiel doelt op de genetische eigenschappen. Als daarbij de invloed van omgevingsfactoren als voeding en luchtvervuiling wordt opgeteld, ontstaat het fenotypisch profiel.

Dit patiëntprofiel zorgt er, in samenhang met nieuwe technieken, voor dat het steeds beter mogelijk is om een scherpe diagnose te stellen en een effectieve behandeling te kiezen. Bovendien zorgen ontwikkelingen als nanotechnologie er voor dat de patiënt minder bijwerkingen krijgt, bijvoorbeeld door te zorgen dat een geneesmiddel op de juiste plek in het lichaam aankomt. Dit wordt ook wel 'targeted therapy' genoemd.



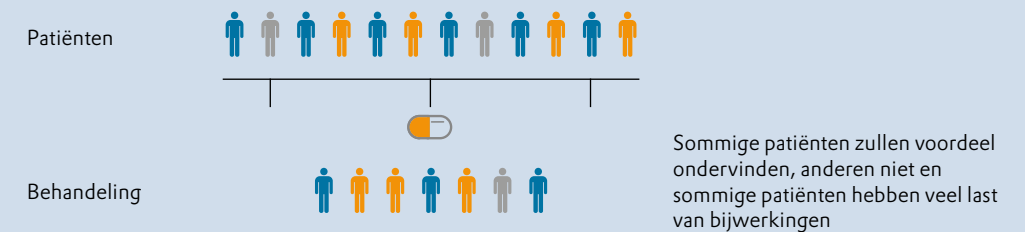
# VOORDELEN

Inzet van personalised medicine heeft grote voordelen ten opzichte van de traditionele manier van zorg. Die voordelen concentreren zich op drie vlakken, die we hierna één voor één toelichten:

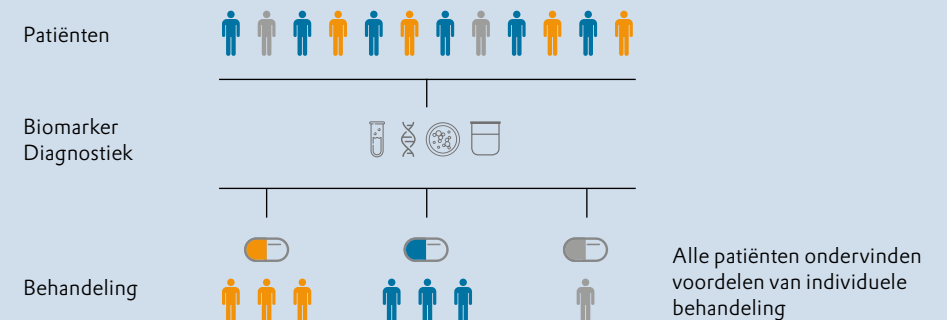
- betere uitkomsten voor de patiënt;
- minder bijwerkingen voor de patiënt;
- hogere maatschappelijke waarde.

## EEN NIEUWE KIJK OP DE BEHANDELING VAN PATIËNTEN

### Zonder personalised medicine



### Met personalised medicine



Bron: PhRMA

### Betere uitkomsten voor de patiënt

Door vooraf vast te stellen bij welke patiënt een behandeling effectief is, kunnen behandelaars deze patiënten selecteren. Dit kan met behulp van biomarkers – zoals antilichamen en eiwitten – en geavanceerde diagnostische tests. Deze werkwijze leidt tot meetbaar betere klinische resultaten voor de patiënt. Daarbij gaat het vooral om een betere kwaliteit van leven, minder bijwerkingen en minder sterfte.

Bij patiënten met borstkanker en melanoom zijn al goede resultaten geboekt met behandeling op maat. Gepersonaliseerde chemotherapie leidt bijvoorbeeld bij vrouwen met HER2-positieve borstkanker tot 50 procent minder terugkeer van de ziekte, bij patiënten die een, twee en vier jaar zijn gevolgd. In Engeland is daarnaast de een-jaarsoverleving van patiënten met een melanoom gestegen van 36 naar 60 procent tussen 2012 en 2014, dankzij de beschikbaarheid van nieuwe immunotherapieën, die aangrijpen op bepaalde types melanomen.

Belangrijk is ook dat behandeling op maat kan bijdragen aan gerichte preventie. Dankzij biomarkers en nieuwe technieken is het namelijk beter mogelijk om patiënten met een hoog risico op een bepaalde aandoening tijdig te selecteren. Dat kan bijvoorbeeld steeds beter voor beroerte, een aandoening die leidt tot een hoge ziektelast.

### Minder bijwerkingen voor de patiënt

Voor patiënten kunnen bijwerkingen een groot probleem zijn. Bekende voorbeelden daarvan zijn therapieën met ingrijpende bijwerkingen, zoals chemotherapie bij kanker, prednison bij ontstekingen en methotrexaat bij reumatoïde artritis. Dit kan de

kwaliteit van leven ernstig onder druk zetten. Bijwerkingen kunnen ook zorgen voor lagere therapietrouw, waardoor de behandeling minder effectief wordt. De werking en bijwerkingen van een middel zijn steeds beter te voorspellen, dankzij biomarkers en verbeterde diagnostiek. Zo kan de arts veel leed voorkomen, bijvoorbeeld door een ander, soortgelijk middel of een andere dosering voor te schrijven.

Een bekend voorbeeld is de hiv-remmer abacavir. Bij 1 op de 17 gebruikers leidt gebruik van dit middel tot allergische reacties, die levensgevaarlijk kunnen zijn. Nu behandelaars hierop vooraf kunnen testen en kunnen selecteren aan wie zij het middel voorschrijven, komen er minder patiënten om deze reden bij de spoedeisende hulp. Een ander voorbeeld is dat de dosering van het vruchtbaarheidshormoon follitropin per vrouw wordt ingesteld, met een doseeralgoritme. Daarbij wordt gelet op de hormoonwaarde die iets zegt over de biologische leeftijd van de eierstokken en op de BMI-waarde van de patiënt. Zo is over- en onderstimulatie van de eierstokken te voorkomen.

### Meer maatschappelijke waarde

Aangezien behandeling op maat zorgt voor betere uitkomsten en minder bijwerkingen, voelen patiënten zich beter. Daardoor is er een grotere kans dat ze volwaardig kunnen deelnemen aan de samenleving, bijvoorbeeld door weer te werken of mantelzorg te verlenen.

Gerichte patiëntselectie voor een bepaalde behandeling zorgt er ook voor dat het geïnvesteerde geld doelmatiger wordt ingezet. Verzekeraars en geneesmiddelenbedrijven kunnen zo bovendien beter afspraken maken volgens het model 'pay for benefit'.



## UITDAGINGEN

In Nederland lopen al belangrijke initiatieven om behandeling op maat grootschaliger in te zetten. Een goed voorbeeld daarvan is de route Personalised medicine van de Nationale Wetenschapsagenda (NWA). In die route staat dat behandeling op maat zorgt voor een optimaal resultaat, met een minimum aan bijwerkingen, tegen optimale kosten, aansluitend bij de leef- en denkwereld van de patiënt, zo dicht mogelijk bij huis.

Ook ZonMw en verschillende gezondheidsfondsen schenken aandacht aan het onderwerp. En geneesmiddelenbedrijven werken in toenemende mate langs de lijnen van personalised medicine, zoals beschreven in de tabloid 'Medicijnen op maat'.

Toch is behandeling op maat nog niet de norm in Nederland, terwijl dat wel de stip op de horizon is. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen ziet op die marsroute de volgende grote uitdagingen:

- koppeling van data;
- toelating door EMA/CBG;
- bekostiging;
- ondersteuning behandelaars.

Hieronder eerst een toelichting op deze vier gebieden. Daarna beschrijven we welke aanpak nodig is voor elk van deze uitdagingen, in de visie van de Vereniging.

### Koppeling van data

Data over patiëntprofielen en effecten van een behandeling dienen beter te worden gekoppeld. Dit is nodig om de benodigde kennis te verkrijgen, en zo de ontwikkeling van personalised medicine te versnellen. Op dit moment zijn veel verschillende partijen hiermee bezig, maar er is sprake van versnippering en van een gebrek aan regie en uniformiteit.



Een ander knelpunt is dat er weliswaar steeds meer klinische data beschikbaar zijn, maar dat vooral het aantal vastgelegde gegevens over effecten van een behandeling nog beperkt is. Met name data over het patiëntperspectief ontbreken vaak nog. Bij deze patient reported outcome measures (PROM's) gaat het bijvoorbeeld om: kwaliteit van leven, pijn, sociaal functioneren en mobiliteit.

Beperkend is ook dat veel registers (registries) niet per aandoening worden bijgehouden, maar per product. Dat maakt het lastiger om een vergelijking te maken van verschillende behandelingen voor een bepaalde aandoening.

Toch zijn er ook al goede voorbeelden van dataregisters per aandoening. Zoals: de Multiple Sclerose Registratie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Pharos voor hemato-oncologie en het melanoomregister.

### Toelating

Voordat een nieuw geneesmiddel aan patiënten in Nederland mag worden verstrekt, is de goedkeuring nodig van EMA, dat nauw samenwerkt met het Nederlandse CBG. Die goedkeuring wordt ook wel aangeduid als 'marktregistratie' of 'verlenen van handelsvergunning'. Wij spreken in dit visiedocument verder over 'toelating'.

Behandeling op maat zet grote druk op het huidige systeem van toelating. Dat komt omdat de tijd van 'one size fits all' voorbij is. Er komen steeds meer mogelijkheden om maatwerk te leveren bij een behandeling.

Dat heeft veel te maken met kennisontwikkeling. De hoeveelheid data binnen de gezondheidszorg neemt bijvoorbeeld elk jaar toe met 40 procent. Binnen Elektronische Patiënt Dossiers (EPD's) is zelfs sprake van een jaarlijkse groei van 70 procent. Het aantal publicerende wetenschappers neemt jaarlijks met 4 à 5 procent toe, en het aantal wetenschappelijke publicaties steeg tussen 2000 en 2013 jaarlijks met 35 procent. Dat leidt nu ongeveer tot 2,5 miljoen nieuwe artikelen per jaar. Veel van deze data zijn behulpzaam bij de ontwikkeling van personalised medicine.

Mede daardoor komen er meer behandelingen met (combinaties van) medicijnen, voor steeds kleinere patiëntgroepen. Een voorbeeld hiervan is pembrolizumab, een

medicijn dat oorspronkelijk is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met melanoom, oftewel uitgezaaide huidkanker. In het voorjaar van 2018 liepen er alleen al voor dit geneesmiddel 61 klinische trials, om vast te stellen of pembrolizumab – eventueel in combinatie met andere geneesmiddelen – ook effectief is voor andere vormen van kanker.

In het huidige systeem moeten voor al deze verschillende combinaties en indicaties aparte dossiers worden ingediend bij de EMA en het CBG, ter beoordeling en toelating. Dat betekent dat het huidige model niet goed is ingericht op schaalvergroting van behandeling op maat.

### Bekostiging

Personalised medicine wijkt af van de traditionele manier van medicijnontwikkeling. Het gaat bij behandeling op maat vaker om combinatietherapieën en om kleine groepen patiënten. Ook is er steeds vaker sprake van 'companion diagnostics', wat wil zeggen dat een geneesmiddel is ontwikkeld in samenhang met een test die vooraf duidelijk maakt of het middel bij die patiënt werkt.

Deze ontwikkelingen vragen om een ander bekostigingsmodel. Hierbij is ook een rol weggelegd voor verzekeraars. Geneesmiddelenbedrijven mogen namelijk vanwege concurrentiewetgeving niet direct met elkaar overleggen over een gezamenlijke prijs voor combinatietherapieën.

Verder is de huidige wijze van Health Technology Assessment (HTA) van het Zorginstituut niet goed ingericht op de nieuwe kansen. Via HTA stelt het Zorginstituut vast of een geneesmiddel op jaarbasis niet te duur is per gewonnen levensjaar in goede kwaliteit. Pas na een positieve uitslag van die toets op kosteneffectiviteit adviseert het Zorginstituut de minister om het geneesmiddel op te nemen in de basisverzekering.

Maar bij personalised medicine gaat het regelmatig om eenmalige, kostbare behandelingen die de patiënt voorgoed genezen, en in al die jaren daarna veel besparing opleveren. Sinds 2016 is het bijvoorbeeld mogelijk om jonge kinderen met de ernstige immuunstoornis ADA-SCID via een stamceltherapie te genezen.

## EUnetHTA

Om het onderzoek naar kosteneffectiviteit binnen de EU-landen zo effectief mogelijk te laten verlopen, is EUnetHTA opgericht. Onderzoekers zorgen ervoor dat er geen dubbel werk gebeurt, bijvoorbeeld bij toelating en bekostiging. Achterliggend doel is om de patiënt zo snel mogelijk toegang te geven tot een nieuw geneesmiddel.

EUnetHTA is ook een kennisplatform voor kennisdeling, voor onderzoeker uit verschillende landen. Het bevordert de uitwisseling van 'best practices' onder HTA-onderzoekers. In Nederland zijn Zorginstituut Nederland, de Erasmus Universiteit en de Universiteit Utrecht aangesloten bij EUnetHTA.

Ook is er meer samenhang en afstemming nodig tussen de verschillende stappen in het proces van ontwikkeling en gebruik van personalised medicine. Het is bijvoorbeeld belangrijk dat de informatie-eisen voor de HTA-beoordeling aansluiten bij de benodigde informatie voor toelating door de EMA en het CBG. Dit moet vroeg in het proces helder zijn, om te voorkomen dat de patiënt onnodig lang wacht op een innovatief geneesmiddel. EUnetHTA streeft dit al na (zie kader op pagina 18).

## Ondersteuning behandelaars

Behandelaars, maar ook zorgverzekeraars, patiëntenorganisaties en andere betrokken partijen, hebben ondersteuning nodig bij verankering van personalised medicine in de praktijk. Brede inzet van behandeling op maat stuit op twee knelpunten in de praktijk, die hieronder worden toegelicht:

- zicht van artsen op de nieuwste mogelijkheden;
- financiering van diagnostiek.

Elk jaar komen er namelijk veel nieuwe data, diagnostische tests en behandel mogelijkheden bij. Artsen kunnen daardoor moeilijk overzien met welke test ze het best patiëntprofielen in kaart kunnen brengen, en welke (combinatie van) medicijnen ze het best kunnen voorschrijven. Behandelrichtlijnen zijn in dat opzicht een belangrijke informatiebron, maar de huidige richtlijnen hebben een vernieuwingscyclus van een aantal jaar. Daardoor is actuele kennis over personalised medicine vaak nog niet verwerkt in de richtlijnen. Dit is in de praktijk een belangrijke uitdaging.

Daarnaast is het voor de implementatie van behandeling op maat belangrijk dat behandelaars de benodigde diagnostiek consequent inzetten. Alleen zo kunnen zij de optimale behandelkeuze maken voor hun patiënt. In het huidige bekostigingsmodel vallen de kosten voor diagnostiek binnen de bestaande Diagnose Behandel Combinaties (DBC's). Aanvullende diagnostiek kost het behandelend ziekenhuis geld, tenzij hiervoor een hogere DBC-prijs is onderhandeld.

### Voorbeeld: Verenigde Staten

De Personalized Medicine Coalition in de Verenigde Staten is te omschrijven als een breed samenwerkingsverband. Klinische laboratoria, zorgverleners, diagnosticaproducten, geneesmiddelenbedrijven, biotechbedrijven, zorgverzekeraars, koepelorganisaties, IT-bedrijven, patiëntenverenigingen, universiteiten en andere organisaties zijn betrokken bij dit initiatief.

De coalitie heeft als missie om concepten, producten en services rondom behandeling op maat hun bijdrage te laten leveren voor de patiënt en de gezondheidszorg. Met als uitgangspunt dat de verschuiving richting personalised medicine niet alleen kan worden gedreven door de wetenschap.

Urgentiebesef en educatie krijgen veel aandacht van de coalitie. Concreet gaat het om:

- het stimuleren van publiek beleid voor investering in personalised medicine;
- educatie van professionals en patiënten;
- wet- en regelgeving die de inzet van behandeling op maat versnelt;
- een vergoedingsbeleid dat personalised medicine bevordert.

Bron: [www.personalizedmedicinecoalition.org](http://www.personalizedmedicinecoalition.org)

## VISIE

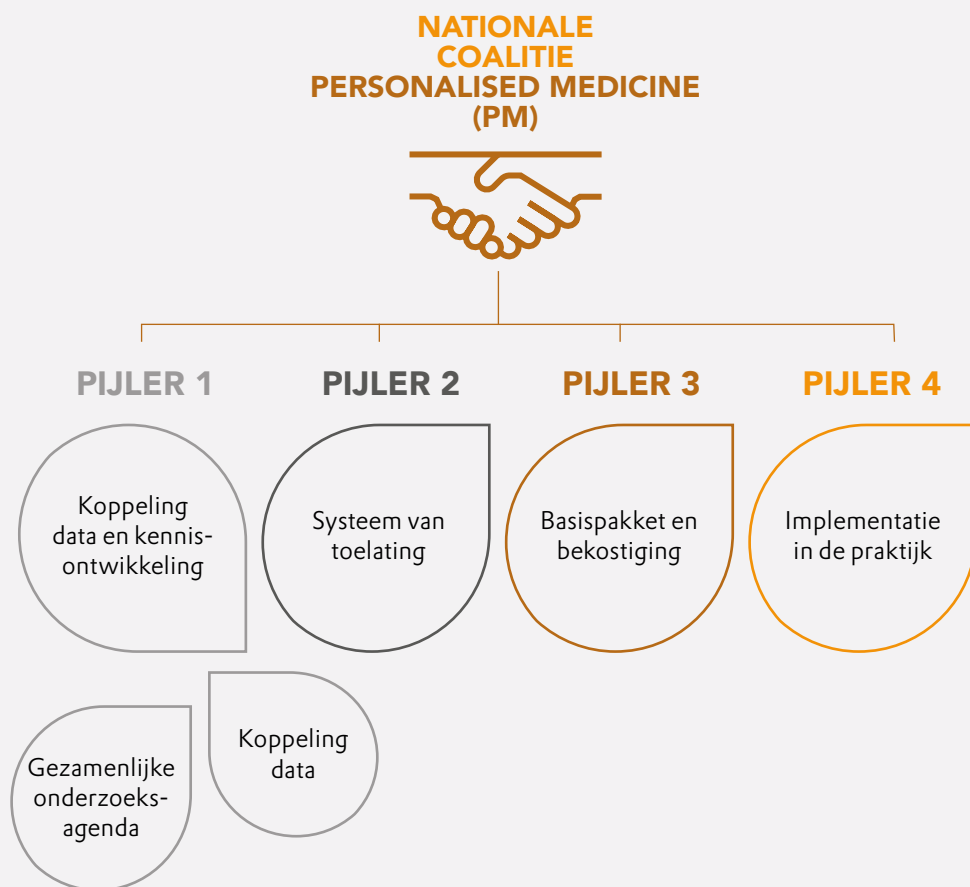
Nederland heeft een uitstekende uitgangspositie voor personalised medicine. Denk hierbij onder meer aan het goede onderzoekklimaat, de geavanceerde infrastructuur en de talrijke mkb-bedrijven in de biotech. Verder staat Nederland, net als enkele andere Europese landen, duidelijk open voor meer maatwerk. Die positieve grondhouding maakt het mogelijk om van andere landen te leren.

In Denemarken bestaat bijvoorbeeld een nationaal e-health portaal, waarin verschillende databronnen rondom de patiënt aan elkaar te koppelen zijn. In het Verenigd Koninkrijk bestaat een vergelijkbaar initiatief: Patient Knows Best. Qua strategie is het interessant om te kijken naar de Personalized Medicine Coalition, in de Verenigde Staten (zie kader). In die coalitie werken allerlei partijen samen, om behandeling op maat prioriteit te geven op de agenda. EFPIA, de Europese brancheorganisatie voor geneesmiddelenbedrijven, is continu bezig met een verdieping van de visie op personalised medicine.

Ook in Nederland lopen diverse belangrijke initiatieven, al dan niet onder de vlag van behandeling op maat. Eerder in dit visiedocument werd al melding gemaakt van de route Personalised medicine van de NWA, en een programma van ZonMw.

Interessant is ook dat wetenschappers, artsen en geneesmiddelenbedrijven in Nederland sinds enkele jaren samenwerken binnen het Drug Rediscovery Protocol (DRUP). Gezamenlijk stellen zij vast of (combinaties van) geregistreerde geneesmiddelen voor een bepaald type kanker wellicht ook heilzaam zijn voor andere varianten van deze ziekte, bijvoorbeeld omdat beide kankertypes worden veroorzaakt door dezelfde genetische afwijking.

Verder zijn er diverse goede ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek, data, toegang en betaling op maat. Maar een gecoördineerd landelijk initiatief om personalised medicine een vlucht te laten nemen, ontbreekt tot nu toe in Nederland.



### Nationale coalitie

De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen vindt dat er ook in Nederland zo snel mogelijk een Nationale Coalitie Personalised Medicine dient te komen. Dat zal het onderwerp, net als in de Verenigde Staten, hoger brengen op de agenda van beleids-makers, verzekeraars en zorgaanbieders.

De missie van deze coalitie is om de ontwikkeling en inzet van personalised medicine te bevorderen. Daarvoor is het ten eerste nodig om urgentiebesef te creëren bij alle organisaties die een rol hebben in dit proces. Om tot een slagvaardige coalitie te komen, is het essentieel dat er een onafhankelijke coördinator komt, met voldoende bevoegdheden.

De Vereniging ziet de nationale coalitie als een paraplu, waaronder vier pijlers een plaats krijgen: datakoppeling, toelating, bekostiging en praktijk (zie afbeelding links).

Bestaande initiatieven rondom personalised medicine dienen een plaats te krijgen binnen deze coalitie. Ook is het belangrijk dat de coalitie goed aansluit bij lopende Europese initiatieven, zoals EMA/HMA en EFPIA/EBE. De nationale coalitie zorgt ervoor dat initiatieven binnen de verschillende pijlers goed op elkaar aansluiten, waardoor een geïntegreerde en effectieve aanpak ontstaat.

De coalitie krijgt dus een spilfunctie en verdient topprioriteit.

Op de volgende pagina's formuleren we een toelichting op de oplossingsrichtingen voor de vier pijlers.

### Voorbeeld: melanoomregister

In het Dutch Melanoma Treatment Registry worden sinds 2012 de resultaten vastgelegd van de behandeling in Nederland van patiënten met uitgezaaid melanoom, een agressieve vorm van huidkanker. Dankzij dit register is behandeling op maat steeds beter mogelijk. Het register is een belangrijke informatiebron voor artsen, geneesmiddelenbedrijven en Zorginstituut Nederland.

Eind 2017 bevatte het register gegevens van 8.000 patiënten uit veertien ziekenhuizen. Door hen een voor een te monitoren, wordt duidelijk welke subgroepen van patiënten goed of juist slecht reageren op een bepaalde behandeling. Dat maakt maatwerk beter mogelijk, en beperkt minder effectieve behandelingen en bijwerkingen.

Bron: [www.medicijnenopmaat.nl](http://www.medicijnenopmaat.nl)

## EERSTE PIJLER: DATA EN KENNIS

Data en kennis vormen de randvoorwaarden voor verdere ontwikkeling van behandeling op maat. De Vereniging ziet twee belangrijke oplossingen op dit terrein:

- koppeling van databronnen, binnen de privacywetgeving;
- meer publiek-private samenwerking bij onderzoek en ontwikkeling.

### Oplossing: koppeling van data

De Vereniging vindt het belangrijk om een versnelling aan te brengen bij dataregistratie over de werking van geneesmiddelen en de achterliggende kenmerken van patiënten. Ziekenhuizen, artsen, verzekeraars, geneesmiddelenbedrijven en IT-bedrijven zijn daarbij de hoofdrolspelers.

Het is belangrijk om door te gaan met bestaande initiatieven om deze registers meer te centraliseren, uniformeren en samen te brengen op het niveau van aandoeningen. De Vereniging is al met diverse partijen in gesprek om deze ontwikkeling te stimuleren. Randvoorwaarde daarbij is dat de gegevens niet herleidbaar zijn tot een individu, om de privacy van patiënten te waarborgen.

Met 'machine learning' kunnen deze patiëntdata vervolgens worden ingezet voor kennisontwikkeling rondom behandeling op maat. Het melanoomregister is een goed voorbeeld van een bestaand register per aandoening (zie kader op pagina 24).

Om de relatie tussen patiëntprofielen en uitkomsten te bepalen, is het daarnaast nodig om verschillende biologische dataverzamelingen te combineren voor analyse. Dit gaat enerzijds om data die zijn opgezet voor onderzoek, zoals biobanken of beeldbanken. Anderzijds gaat het om real world data die in de praktijk worden verzameld, bijvoorbeeld in klinische registraties, elektronische patiëntdossiers, en straks ook in de persoonlijke gezondheidsomgeving (pgo). Er is een platform of infrastructuur nodig om deze data bij elkaar te brengen en uit te wisselen.

Standaardisatie van de registratie aan de bron is een belangrijke voorwaarde. Dit verhoogt de betrouwbaarheid en bruikbaarheid van ingevoerde data. Hiervoor kunnen de 'minimale datasets' die worden aanbevolen door het International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM).

Finland is een goed voorbeeld van een land dat al werkt met deze datasets. Daar zijn data gestandaardiseerd en in veel gevallen op te halen uit patiëntendossiers. Dat stelt de gebruiker in staat om de data van verschillende zorgverleners eenvoudig te duiden en vergelijken. In alle gevallen is toestemming van de patiënt voor de koppeling van bronnen en gebruik voor onderzoek nodig ('informed consent').

Health Research Infrastructure (Health-RI) is momenteel bezig met de ontwikkeling van zo'n nationale infrastructuur in Nederland. De Vereniging ondersteunt deze ontwikkeling en vindt het belangrijk om haar plannen voor centrale registers te laten aansluiten bij de ontwikkeling van deze landelijke infrastructuur.

Binnen de huidige wet- en regelgeving op het gebied van privacy ziet de Vereniging mogelijkheden om te komen tot een beter gebruik van data, om personalised medicine te ondersteunen. Hierbij is het wel nodig om na te denken over een breed geformuleerde toestemming van patiënten, voor het delen van data voor wetenschappelijk onderzoek.

Bij het formuleren hiervan is het belangrijk om hergebruik voldoende af te bakenen, bijvoorbeeld voor een bepaalde behandelwijze of aandoening. In situaties die buiten de afbakening vallen, dienen onderzoekers opnieuw toestemming te vragen óf een beroep te doen op een uitzonderingsbepaling voor gebruik van persoonsgegevens. Dit voorkomt dat onderzoekers voor elk onderzoek opnieuw toestemming moeten vragen aan patiënten voor het gebruik van hun data.

### Oplossing: gezamenlijke onderzoeksagenda

Om beter inzicht te krijgen in ziekte op moleculair niveau en biomarkers, is het nodig om meer wetenschappelijk onderzoek te doen. Voor personalised medicine is al in een vroege onderzoeksfase internationale samenwerking nodig tussen universiteiten en medicijnontwikkelaars. Zo kunnen geneesmiddelenbedrijven gebruik maken van de laatste wetenschappelijke inzichten.

Hierbij gaat het om fundamenteel onderzoek naar werkzame moleculen en onderliggende mechanismen die van invloed zijn op de werking van medicijnen (farmacodynamiek) en verwerking van medicijnen door het lichaam (farmacokinetiek).

Een voorbeeld van toepassing van kennis over farmacokinetiek in de praktijk is dat het Erasmus MC patiënten de mogelijkheid biedt om een DNA-paspoort te maken. Daarmee kan het ziekenhuis de patiënt genetisch testen op de aanwezigheid van enzymen die betrokken zijn bij de afbraak en activering van geneesmiddelen. Hiermee is de juiste dosering van medicijnen beter te bepalen.

De Vereniging moedigt publiek-private samenwerkingsinitiatieven aan in zowel de vroege fase, zoals het Innovative Medicines Initiative (IMI), als na toelating op de markt, zoals het eerder genoemde DRUP (zie de website van het Center for Personalized Cancer Treatment: [www.cpct.nl](http://www.cpct.nl)). Dergelijke samenwerkingsverbanden kunnen met steun van de Nationale Coalitie Personalised Medicine verder worden uitgebouwd.

Voor uitbouw van alle initiatieven in Nederland op het gebied van personalised medicine is het nodig om bestaande agenda's te bundelen onder de paraplu van de nationale coalitie. Dit zal het draagvlak voor en de slagvaardigheid van dit belangrijke onderzoek vergroten.

## PRIME programma

Het woord PRIME staat voor Priority Medicines. In dit programma van de EMA is sprake van intensievere interactie tussen geneesmiddelenbedrijven en de registratie-autoriteiten (EMA en CBG) tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel. Het doel is om veelbelovende nieuwe medicijnen sneller bij de patiënt te brengen. Daarbij gaat het primair om aandoeningen waarvoor nog geen goede behandeling mogelijk is: 'unmet medical needs'.

In mei 2018 waren er 36 geneesmiddelen toegelaten tot PRIME. Voor drie van deze middelen was een aanvraag voor een handelsvergunning ingediend. De werkwijze van PRIME lijkt op de wijze waarop de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA tijdens het ontwikkelingstraject overlegt met geneesmiddelenbedrijven.

## TWEEDE PIJLER: TOELATING

De komende jaren zal er een sterke toename te zien zijn van het aantal dossiers dat wordt ingediend bij de EMA en het CBG, voor beoordeling, registratie en toelating. De huidige aanpassingen van het systeem – zoals PRIME, zie kader – bieden op termijn onvoldoende ruimte voor een doorbraak van behandeling op maat.

Daarom vindt de Vereniging het zaak dat de EMA, het CBG en geneesmiddelontwikkelaars samen zo snel mogelijk zoeken naar een nieuwe methodiek om toelating te beoordelen: toegang op maat. Dit om te voorkomen dat de patiënt onnodig laat toegang krijgt tot innovatieve, soms baanbrekende medicijnen. De Nationale Coalitie Personalised Medicine dient dit op te pakken, met een scherp oog voor aansluiting bij Europese ontwikkelingen. Bij de toelating van nieuwe geneesmiddelen pleit de Vereniging voor de volgende wijzigingen:

### 1. Meer flexibiliteit bij alternatieve onderzoeksopzetten

Denk aan observatiestudies en het gebruik van bestaande real-world data, als bewijslast om toelating van (combinaties van) medicijnen te beoordelen. In beide gevallen dient het mogelijk te zijn om voorwaardelijke toelating te geven, waarbij na toelating data over werkzaamheid en veiligheid moeten worden aangeleverd. Hierbij dienen de EMA en het geneesmiddelenbedrijf heldere afspraken te maken over de vereisten van deze data, om aan het einde van de voorwaardelijke periode definitieve toelating te kunnen krijgen.

### 2. Verduidelijking en versnelling voor diagnostische tests

Als er na de toelating van een medicijn een geschikte diagnostische test voor dat middel komt, dient duidelijk te zijn aan welke regels en eisen die test dient te voldoen. Daarnaast is het van groot belang dat de EMA een versnelde review van een diagnostische test kan uitvoeren, om te voorkomen dat de patiënt met vertraging toegang krijgt tot het bijbehorende geneesmiddel.

### 3. Versnelde toegang voor nieuwe indicaties

Bij al toegelaten geneesmiddelen dienen er meer mogelijkheden te komen om versnelde toegang te realiseren voor een andere indicatie. De FDA heeft pembrolizumab bijvoorbeeld versneld toegelaten voor patiënten met een tumor bij wie MSI-H- of dMMR-biomarkers meetbaar zijn, nadat de veiligheid en effectiviteit bewezen waren in vijf clinical trials met 149 patiënten en vijftien verschillende tumorsoorten met deze mutaties.





## DERDE PIJLER: BEKOSTIGING

Behandeling op maat vraagt ook om andere manieren om aan te kijken tegen bekostiging, en toelating tot het basispakket. De Vereniging ziet hierbij de volgende oplossingen, die hieronder worden uitgewerkt.

- Health Technology Assessment (HTA) laten aansluiten bij toelatingseisen voor een geneesmiddel;
- betalingsmodellen ontwikkelen die passen bij personalised medicine.

### Aansluiting HTA bij toelatingseisen

De EMA en het CBG gaan soms al over tot voorwaardelijke toelating van een nieuw geneesmiddel, onder voorwaarden. Maar de beoordeling van kosteneffectiviteit (HTA) door het Zorginstituut is nog wel gestoeld op de traditionele wijze van dataverzameling, om te bepalen of een nieuw medicijn in het basispakket mag.

Voorwaardelijke vergoeding kan de toegankelijkheid van innovatieve geneesmiddelen voor de patiënt vergroten. Hiervoor is het nodig dat de eisen voor toetreding tot het basispakket aansluiten bij de door de EMA gestelde eisen voor toelating.

Verder vraagt de Vereniging zich af of de huidige wijze van kostenbeoordeling wel geschikt is voor een bredere introductie van behandeling op maat. De bestaande methodes gaan immers uit van 'Quality Adjusted Life Years' (QALY's). De jaarlijkse kosten per patiënt per jaar worden dan afgezet tegen de extra jaren in goede gezondheid die de patiënt er door krijgt.

Maar bij behandeling op maat is vaak sprake van een eenmalige, kostbare maar effectieve behandeling, die in een aantal gevallen slechts eenmaal nodig is. Met andere woorden: gepersonaliseerde medicijnen overstijgen soms het maximale QALY-bedrag (momenteel 80.000 euro per patiënt per jaar) en lopen het risico om daarom niet te worden toegelaten tot het basispakket, terwijl ze de samenleving op termijn veel geld besparen, in vergelijking met traditionele medicijnen.



### *Voorbeeld: betaling op maat bij beenmergziekte*

Stamceltransplantatie is voor sommige patiënten met een beenmergziekte de enige levensreddende optie. Het toedienen van een geneesmiddel kort voor de transplantatie verhoogt de kans op overleving. Bijna honderd Nederlandse patiënten krijgen jaarlijks zo'n geneesmiddel, dat in 2009 is toegelaten. Bij circa 80 procent slaat het aan. Het middel dient overeenkomstig de Europese registratie te worden toegediend. Als het niet werkt, neemt de producent de kosten voor zijn rekening

Bron: [www.medicijnenopmaat.nl](http://www.medicijnenopmaat.nl)

Daarom vindt de Vereniging het belangrijk dat er een dialoog komt tussen het Zorginstituut, HTA-onderzoekers, zorgverzekeraars, zorgprofessionals, geneesmiddelenbedrijven en patiënten. Met als doel dat er overeenstemming komt over de juiste balans tussen enerzijds een adequate beoordeling en anderzijds een optimale toegang via het basispakket voor de patiënt.

De Vereniging onderschrijft, net als de minister van Medische Zorg en Sport, dat het belangrijk is dat geneesmiddelenbedrijven HTA-onderzoekers vroegtijdig betrekken bij klinisch geneesmiddelenonderzoek, om de kans te vergroten dat ook bij gepersonaliseerde medicijnen er sprake is van verantwoorde, snellere toegang, met goede afspraken voor de vergoeding.

### **Betalingsmodellen ontwikkelen**

De voordelen van personalised medicine zijn duidelijk: effectievere behandeling, minder bijwerkingen en meer maatschappelijke waarde. Nieuwe betalingsmodellen kunnen dit ondersteunen. Daarbij springt vooral het model 'pay for benefit' in het oog. Dit model stimuleert de juiste inzet van geneesmiddelen, omdat betaling afhankelijk is van de uitkomsten die worden behaald. Verzekeraars, ziekenhuizen, artsen en geneesmiddelenbedrijven kunnen daar vooraf afspraken over maken.

Het betalingsmodel 'pay for benefit' – dat ook te omschrijven is als 'no cure, no pay' – moedigt geneesmiddelenbedrijven aan om nog beter te identificeren voor welke patiënten een bepaald geneesmiddel toegevoegde waarde heeft. Het prikkelt medicijnontwikkelaars ook om zorgprofessionals te ondersteunen bij optimale inrichting van het zorgpad rondom medicatie, om deze waarde volledig te behalen. Meer onderzoek is nodig, om vast te stellen of het mogelijk is de kosten voor personalised medicine te verdelen over alle gewonnen levensjaren.

In Nederland wordt 'pay for benefit' al enkele jaren toegepast voor diverse medicijnen, zoals beschreven in de uitgave 'Medicijnen op maat'. Zie tekstkader, voor een praktijkvoorbeeld.



## VIERDE PIJLER: PRAKTIJK

Ontwikkeling van personalised medicine heeft alleen zin als de innovaties in de praktijk worden toegepast. Voor de juiste patiënt, op het juiste moment. Daarvoor is het nodig om artsen en behandelaars te ondersteunen, vanuit de Nationale Coalitie Personalised Medicine. Dat is mogelijk via de volgende acties, die hierna worden toegelicht:

- betere voorlichting over personalised medicine;
- gevalideerde diagnostische tests;
- aparte declaratietitels voor diagnostiek;
- toegang tot patiëntprofiel per behandelaar;
- 'clinical decision support' systemen.

### Betere voorlichting

In opleiding en nascholing van zorgprofessionals dient meer aandacht te komen voor de kansen die personalised medicine biedt. Daarnaast is het belangrijk dat ook patiënten, verzekeraars en beleidsmakers hierover meer informatie krijgen.

### Gevalideerde diagnostische tests

Diagnostische tests zijn nodig om de juiste patiënten te identificeren. Zodra duidelijk is welke biomarkers voorspellend zijn voor effectiviteit en bijwerkingen van een medicijn, kunnen bedrijven en laboratoria deze tests ontwikkelen.

De Vereniging vindt het belangrijk dat er voldoende gevalideerde diagnostische tests zijn voor gepersonaliseerde geneesmiddelen. Dit kan enerzijds door diagnostische tests alleen te laten uitvoeren door gecertificeerde laboratoria. Anderzijds is een onafhankelijke kwaliteitstoets (voor specificiteit en sensitiviteit) gewenst voor tests die niet eenvoudig door een lab op te zetten zijn.

### Aparte declaratietitels voor diagnostiek

Op korte termijn stimuleert de aanwezigheid van een aparte declaratietitel de bredere inzet van behandeling op maat. De huidige wijze van bekostiging van tests werpt namelijk drempels op voor een bredere inzet van personalised medicine. Dit komt doordat het ziekenhuis dat de test uitvoert niet altijd het ziekenhuis is dat behandelt, waardoor het lastiger wordt om de kosten te declareren. Daarnaast komen er voor het behandelend ziekenhuis extra kosten bij voor diagnostiek die in de huidige DBC nog niet zijn meegerekend of onderhandeld.

De Vereniging pleit daarom voor snelle introductie van een eenvoudiger bekostigingssysteem voor deze diagnostiek, waarbij het ziekenhuis dat de diagnostiek uitvoert een aparte prestatie hiervoor kan declareren.

Op de lange termijn is het nodig om een nieuwe manier van bekostiging van diagnostiek in te voeren, waarin diagnostiek bijvoorbeeld verweven is in 'bundled payments'. De Vereniging gaat hierover graag in gesprek met de NZa, en met Zorgverzekeraars Nederland, FMS, NVZ en NFU als gebruikers van een dergelijke betaaltitel.

### Toegang tot patiëntprofiel voor behandelaar

Artsen kunnen pas een optimale behandelstrategie voorstellen, als zij toegang hebben tot het patiëntprofiel van de man of vrouw die tegenover hen zit. De afgelopen jaren is gewerkt aan een landelijk schakelpunt van EPD-informatie, waarin behandelaren toegang krijgen tot elkaars EPD. Daarvoor is toestemming nodig van de patiënt ('informed consent') en van de behandelaren die de informatie invullen.

De patiënt komt steeds meer centraal te staan bij het delen van zijn informatie. Daarom wordt informatie meer gekoppeld rondom de patiënt, met als primair doel om de patiënt eigenaar te maken van zijn eigen gezondheidsdata. Dit kan in een persoon-

lijke gezondheidsomgeving (pgo). De patiënt kan hier zelf informatie uit e-Health oplossingen aan toevoegen. Bij een pgo kan de patiënt ook zelf kiezen om bepaalde gegevens te delen met zijn behandelaar en wetenschappers. In Denemarken is het voor patiënten al mogelijk om hun eigen medicatie en vaccinaties online in te zien, in hun medisch dossier (Sundhedsjournalen).

De Vereniging beschouwt zowel het EPD als de pgo als een goede methode om data beschikbaar te maken voor behandelaren. Uitgangspunt is dat relevante informatie eenvoudig toegankelijk moet zijn voor de betreffende behandelaar.

### Clinical decision support systemen

De mogelijkheden op het vlak van personalised medicine zijn volop in ontwikkeling. Aangezien de huidige behandelrichtlijnen een vernieuwingscyclus van enkele jaren hebben, hebben artsen niet altijd de juiste handvatten voor snel en actueel inzicht. Mede daardoor is er een hiaat tussen wetenschappelijk onderzoek en toepassing van dat onderzoek in de praktijk. Volgens het RIVM vindt er weinig implementatieonderzoek plaats, en is aansluiting en terugkoppeling tussen onderzoek en klinische praktijk niet altijd aanwezig.

De Vereniging wijst nadrukkelijk op het belang van in nauw overleg met zorgprofessionals ontwikkelde IT-systemen, die artsen helpen om de juiste medicijnen voor de juiste patiënt op het juiste moment te kiezen. Deze 'clinical decision support' systemen stellen bovendien de patiënt in staat om een gefundeerde keuze te maken, in overleg met zijn behandelaar ('shared decision making').

De analyses die ten grondslag liggen aan dergelijke systemen vergen grote datasets. Daarnaast dienen behandelaren te worden ondersteund in het gebruik van deze systemen.

Uitgave  
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Eindredactie  
Anton van Tuyl

Redactie  
KPMG Health

Vormgeving  
StudioDam, Amsterdam

Fotografie  
Peter Boer, Amsterdam  
Ruud van der Graaf  
Shutterstock

Drukwerk  
Drukkerij SpringerUit, Schoorl

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere wijze, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

Deze uitgave is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Een aantal feiten uit deze publicatie is afkomstig uit recente publicaties van de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, EFPIA en andere bronnen. Deze zijn gecontroleerd op juistheid en zijn actueel op het moment van publicatie. Wel hebben deze feiten, net als de in de publicatie opgenomen infographics, een tijdgebonden karakter. De uitgever aanvaardt geen aansprakelijkheid voor onjuistheden in deze uitgave.

© 2018  
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

