

Voortaan eenvoudiger toegang tot klinisch onderzoek op basis van DNA-mutaties

DR. DIANA DE VELD, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE PUBLICATIE IS FINANCIËEL MOGELIJK GEMAAKT DOOR HARTWIG MEDICAL FOUNDATION EN ICLUSION.

De Hartwig Medical Foundation, gericht op *whole genome sequencing* bij kankerpatiënten, en het bedrijf iClusion hebben de handen ineen geslagen. Met de samenwerking wordt het eenvoudiger om te achterhalen tot welke studies het mutatieprofiel van een patiënt toegang biedt. "Het wordt voor de artsen en studiepersoneel nu veel simpeler om te weten of er klinisch onderzoek - en dus een behandelmogelijkheid - beschikbaar is voor de patiënt", zegt directeur Hanneke Janssen (iClusion).

"Slechts 5% van alle kankerpatiënten neemt deel aan klinisch onderzoek, terwijl de helft van de patiënten dat zou willen", vertelt Hanneke Janssen. "Dat is een gemiste kans - niet alleen vanwege de wens van patiënten, maar ook voor de wetenschappelijke vooruitgang." Moleculair bioloog dr. Paul Roepman (Hartwig Medical Foundation) sluit zich daarbij aan. "Het wordt steeds lastiger om voldoende deelnemers voor studies te vinden, omdat die studies zich op steeds specifiekere mutaties richten die vaak ook nog zeldzaam zijn. Soms is het al lastig om een handjevol patiënten te vinden met een bepaalde mutatie, al dan niet in combinatie met het tumortype."

Patiëntrapport

De Hartwig Medical Foundation (HMF) is gespecialiseerd in *sequencing* van het hele genoom en werkt nauw samen met het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT). Het doel is

om artsen beter in staat te stellen te voorspellen bij welke patiënt een bepaalde doelgerichte behandeling (voornamelijk *targeted* of immunotherapie) zal werken. Met behulp van een grote database zullen (betere) verbanden

Janssen: "Het platform van iClusion biedt informatie over de studie, je kunt patiënten includeren, de informed consent is te downloaden"

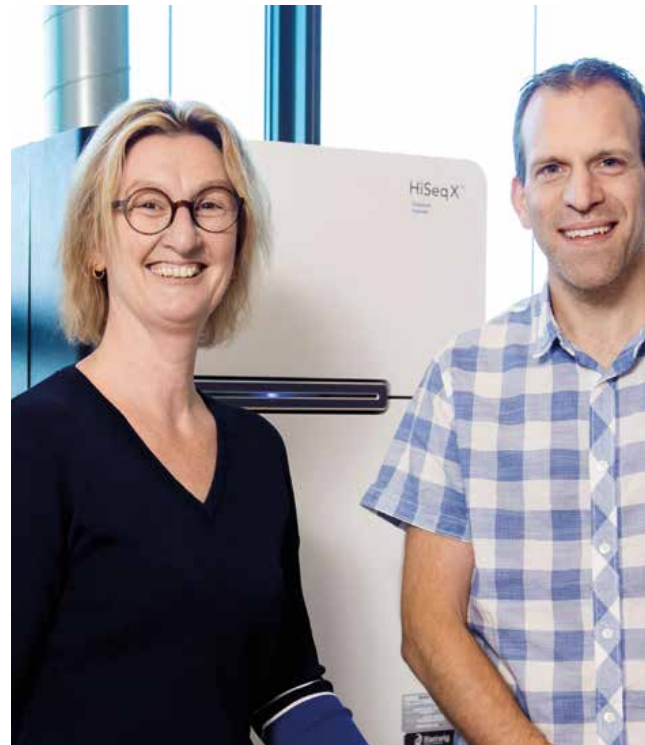
moeten worden gelegd tussen het mutatieprofiel van de tumor en de respons op een behandeling.

"Wij onderzoeken het DNA van tumorcellen uit een metastase en maken daarbij ook een analyse van het bloed van de patiënt. Hierdoor kunnen we heel nauwkeurig alle specifieke afwijkingen in het DNA van de tumorcellen vinden", legt Roepman uit. "Denk hierbij aan zowel de al bekende hot-

spotmutaties in oncogenen, maar ook aan een veel bredere scala aan afwijkingen zoals chromosomale translocaties, genfusies en amplificaties of volledig verlies van specifieke tumor-suppressorgenen." Dat doet HMF

inmiddels voor 49 ziekenhuizen die aangesloten zijn bij het CPCT, waarmee er een dekingsgraad is van ruim 80% van alle patiënten met kanker in Nederland.

"Na DNA-analyse met *whole genome sequencing* en een uitgebreide bio-informaticapipeline worden de belangrijkste bevindingen samengevat in een patiëntrapport", vertelt Roepman. "Het gaat vaak om heel veel en



Hanneke Janssen en Paul Roepman (foto: © NFP Photography)

complexe data, waardoor niet alle artsen er goed mee overweg kunnen. Vooral het koppelen van de bevindingen met de eventuele mogelijkheid van klinische studies kost veel tijd en expertise - die ze vaak onvoldoende hebben." Roepman bezocht ziekenhuizen in het hele land om te achterhalen welke informatie artsen het liefst wilden ontvangen. "Ze blijken vooral te willen weten of hun patiënt afwijkingen heeft die mogelijk relevant zijn voor een bepaald type medicatie. Daarnaast willen ze dan ook weten of en hoe ze toegang kunnen krijgen tot die medicatie."

Gericht op artsen

Hier kwam iClusion in beeld. Dit bedrijf, opgericht in 2016, heeft als doel

om zoveel mogelijk kankerpatiënten toegang te geven tot klinische studies. In maart 2017 ging het iClusionplatform live (www.iclusion.com). Hier kunnen artsen gratis en eenvoudig ontdekken voor welke studies hun patiënten in aanmerking komen. "Voor patiënten zelf is het heel lastig om te beoordelen aan welke studies ze kunnen deelnemen", zegt Janssen. "Daarom vinden we dat patiënten dat gezamenlijk met hun arts moeten besluiten." Er zijn veel initiatieven die zich direct op de patiënt richten, meestal via patiëntenverenigingen. "Maar dan komt een patiënt met informatie bij de arts, en die moet zich dan uitgebreid verdiepen in alle complexe criteria om te achterhalen of een patiënt mee kan doen. Is dat niet het geval, dan moet hij zijn patiënt

GAZYVARO[®]
obinutuzumab

Roche

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Gazyvaro[®]

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen. **Samenstelling:** Gazyvaro (obinutuzumab) 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **Werking:** Obinutuzumab is een recombinant monoklonaal gehumaniseerd en glyco-geëngeneerd type II anti-CD20 IgG1 antilichaam gericht tegen de extracellulaire lus van het CD20 transmembrane antigeen op het oppervlak van niet-maligne en maligne voorloper B- en rijpe B-lymfocyten. **Indicaties:** Gazyvaro in combinatie met chloorambucil is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nog niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) en met comorbiditeiten waardoor zij niet in aanmerking komen voor een behandeling op basis van een volledige dosis fludarabine. Gazyvaro in combinatie met chemotherapie, gevolgd door een Gazyvaro onderhoudsbehandeling bij patiënten die een respons bereiken, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met nog niet eerder behandeld gevorderd folliculair lymfoom (FL). Gazyvaro in combinatie met bendamustine gevolgd door een Gazyvaro onderhoudsbehandeling is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met FL die niet reagerden of progressie vertoonden tijdens of tot 6 maanden na een rituximab(-bevattende) behandeling. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** IRR's traden hoofdzakelijk op tijdens de eerste infusie; incidentie en ernst van de symptomen daalden aanzienlijk bij de daaropvolgende toedieningen. De mitigerende maatregelen voor het beperken van IRR's moeten worden gevolgd. IRR's kunnen gerelateerd zijn aan "cytokine release syndrome" dat ook werd gemeld bij patiënten behandeld met Gazyvaro. Overgevoeligheidsreacties die acuut of pas na enige tijd optreden zijn gemeld, maar komen zeer zelden voor bij de eerste infusie. Overgevoeligheid kan klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van IRR's. Indien tijdens of na een infusie een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed moet de infusie worden gestopt en de behandeling permanent worden gestaakt. Er moet rekening worden gehouden met een progressieve multifocale leuko-

encefalopathie (PML)-diagnose bij alle patiënten met nieuwe symptomen van, of veranderingen in pre-existerende neurologische manifestaties. Tumorlysisyndroom is gemeld en risicopatiënten moeten nauwgezet worden gevolgd. Ernstige en levensbedreigende neutropenie, inclusief febrile neutropenie en ernstige en levensbedreigende trombocytopenie, inclusief acute trombocytopenie (optredend binnen 24 uur na de infusie) zijn gemeld. Bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen zijn aritmieën, angina pectoris, acuut coronair syndroom, myocardinfarct en hartfalen opgetreden. Gazyvaro mag niet worden toegediend wanneer een actieve infectie aanwezig is en voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties. Reactivatie van het hepatitis B-virus, wat in sommige gevallen tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden leidt, kan optreden. **Interacties:** Vaccinatie met levende vaccins wordt niet aangeraden gedurende de behandeling en tot herstel van het aantal B-cellen. De combinatie van obinutuzumab met chloorambucil, bendamustine, CHOP of CVP kan het risico op neutropenie vergroten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: bovenstelselweginfectie, sinusitis, urineweginfectie, pneumonie, herpes zoster, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, hoofdpijn, insomnie, hoesten, diarree, obstipatie, alopecia, pruritus, artralgie, rugpijn, pyrexie, asthenie, IRR's. Vaak: orale herpes, rinitis, faryngitis, longontsteking, influenza, nasofaryngitis, plaveiselcelcarcinoom van de huid, lymfeknooppijn, tumorlysisyndroom, hyperurikemie, hypokaliëmie, depressie, angst, oculaire hyperemie, atriumfibrilleren, hartfalen, hypertensie, verstopte neus, rhinorrhoe, orofaryngeale pijn, dyspepsie, colitis, aambeien, nachtelijk zweten, eczeem, musculoskeletale borstpijn, pijn in de ledematen, botpijn, dysurie, urine-incontinentie, pijn op de borst, daling van het aantal witte bloedcellen of neutrofielen, gewichtstoename. Ouderen en patiënten met een nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min) kregen meer ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot de dood leidden. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR, Woerden, 0348-438171. **Datum:** 10/2017 (v5).



iClusion ontwikkelt zelf visuele informatie voor elke studie, waarin zaken als de studielast en -opzet op patiëntniveau inzichtelijk worden gemaakt. "Dat kunnen artsen en verpleegkundigen gebruiken om de patiënt uit te leggen wat deelname aan de studie inhoudt."

En wat als een patiënt volgens zijn mutatieprofiel mogelijk baat kan hebben bij een medicijn dat nog niet geregistreerd is en waarnaar in Nederland ook geen studies lopen? "Soms zijn fabrikanten bereid om een middel toch

te verstrekken, oftewel: *compassionate use*", antwoordt Roepman. En meedoen aan studies in het buitenland? "Ik weet niet hoe makkelijk dat gaat. Een arts kan ook besluiten om de patiënt niet te belasten met kennis over mutaties waar je toch nog niets mee kunt", zegt Roepman.

Toekomstwensen

Hoe ziet de ideale toekomst eruit als het gaat om kankerpatiënten en mutatieprofielen? "Het zou mooi zijn als

we voor iedere kankerpatiënt een compleet beeld kunnen geven van alle mogelijke reguliere behandelingen en van de lopende studies waarvoor de patiënt in aanmerking kan komen", antwoordt Roepman. "Maar de vraag is: wie moet daarin een coördinerende rol spelen? De behandelend arts, oncoloog of een moleculair bioloog, of misschien toch een researchverpleegkundige of trialmanager? De ideale situatie - bij onbeperkt geld en tijd - zou zijn dat alle patiënten worden besproken in een multidisciplinair

overleg met alle betrokken experts. Daarbij zouden ze dan gebruikmaken van het elektronisch patiëntendossier en de database van PALGA, oftewel het pathologische landelijke archief, een gedetailleerd sequencerapport en een platform waar alle studies te vinden zijn die patiënten rekruteren. Op deze manier blijft er geen behandelmogelijkheid onbenut en blijft Nederland aantrekkelijk voor het doen van klinisch onderzoek. Zowel HMF als iClusion draagt hier een steentje aan bij."

teurstellen. Daarom richten wij ons voorlopig alleen op artsen, en zorgen we voor de juiste informatie om samen met de patiënt een weloverwogen beslissing te kunnen nemen."

iClusion bedient inmiddels meerdere *contract research organisations* (CRO's) en farmaceuten. "Alle oncologische studies die patiënten rekruteren zijn op onze website te vinden. Bij studies van betalende klanten kunnen artsen en studiepersoneel doorklikken en patiënten direct informeren en includeren of verwijzen", licht Janssen toe. Om de dienst te optimaliseren heeft het bedrijf regelmatig contact met patiëntenverenigingen en andere partijen, zoals onderzoekers, de industrie, medisch professionals, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en verschillende medisch-ethische toetsingscommissies. "Vooral de trialcoördinatoren binnen de ziekenhuizen denken gestructureerd met ons mee", aldus Janssen.

Weg vrijmaken voor deelname

Door de samenwerking met iClusion kunnen artsen nu direct zien voor welke klinische studies in Nederland hun patiënt in aanmerking komt op basis van diens persoonlijke mutatieprofiel. "Ons platform is gratis toegankelijk voor alle medisch personeel - dus ook voor professionals die te maken hebben met kankerpatiënten die niet binnen de CPCT-studies vallen", merkt Janssen op. "We proberen de weg zoveel mogelijk vrij te maken voor deelname: ons platform biedt informatie over de studie, je kunt patiënten includeren, de *informed consent* is te downloaden."

IN SLECHTS 3 STAPPEN VINDT U PASSEND ONCOLOGISCH KLINISCH ONDERZOEK VOOR UW PATIËNT OP BASIS VAN WGS

BESPAAR KOSTBARE TIJD!

1. U ontvangt een patiëntrapport van Hartwig Medical Foundation op basis van Whole Genome Sequencing (DNA-test van de tumor)

Gene	Position	Depth (VAF)	Predicted Effect
MET	7:116412046	186 / 163 (46%)	c.3882>387A splice region variant; intron
NTN3	15:88476343	19 / 59 (19%)	c.1789CA missense variant
TP53	17:2528454	81 / 81 (45%)	c.479_A756G112250G p.W215L frameshift

2. Met een klik op de link in het rapport opent u

iCLUSION'S

MATCH POINT

Het online verzamelpunt waar u uw patiënten met kanker kunt matchen met al het oncologisch klinisch onderzoek in Nederland



Interesse en nog geen account? Ga dan naar iCLUSION.org en vraag een account aan.

3. U komt meteen in de selectie van klinische onderzoeken die passen bij uw patiënt



MET | EXON 14 SKIPPING ✕

A phase II study to evaluate antitumor activity of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with EGFR wild-type, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) as measured by overall response rate (ORR). The study will also evaluate safety and pharmacokinetics of INC280

EXT 8738

Status
Extern
Indications
NSCLC - Adenocarcinoma
Advanced

SHOW STUDY

WATCHING



Hartwig Medical Foundation ontsluit WGS-data naar specifiek en direct toepasbaar klinisch onderzoek in hun patiënt rapport, via het iClusion platform: Het online, altijd up-to-date verzamelpunt voor al het oncologisch klinisch onderzoek.