



Kennis en samenwerking

LEIDEN DE WEG NAAR EEN
VERBETERDE KANKERZORG

SPECIALE UITGAVE

bij Oncologie Up-to-date

Deze uitgave is een bijlage bij nummer 2 van *Oncologie Up-to-date* 2016, uitgegeven door Uitgeverij Jaap. De special is financieel mogelijk gemaakt door Roche Nederland B.V.



De meningen van de geïnterviewden die in deze special zijn opgenomen, zijn die van de geïnterviewden en hoeven derhalve niet overeen te stemmen met die van de uitgever of Roche Nederland B.V.

Teksten

Dr. Robbert van der Voort, wetenschapsjournalist

Fotografie

Coverbeeld: Roche MediaLibrary

Oplage

5.000 stuks

Copyright

© Uitgeverij Jaap, Almere.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorwoord

De significante verbeteringen in overleving en kwaliteit van leven van kankerpatiënten kunnen voor een groot deel worden toegeschreven aan de explosief groeiende kennis van de biologie van kanker. Die kennisexplosie heeft ook positieve gevolgen gehad voor de ontwikkeling van innovatieve diagnostiek en geneesmiddelen door de farmaceutische sector. Zo ook door Roche, die het genereren, verzamelen en implementeren van moleculaire informatie ziet als een cruciale factor in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en diagnostische tests. Door deze kennis te combineren met de recentste technologieën ontwikkelde Roche reeds tal van diagnostische tests en effectieve geneesmiddelen, die hebben geleid tot verbeteringen in de diagnostiek en behandeling van kanker.

In deze speciale uitgave bij *Oncologie Up-to-date* leest u over de visie en doelstellingen van Roche ten aanzien van de huidige en toekomstige diagnostiek, de behandeling van kanker en over veelbelovende producten die recentelijk door Roche werden ontwikkeld.

Dr. Severin Schwan, CEO van de Roche-groep, beargumenteert bijvoorbeeld waarom wetenschappelijke kennis én samenwerking zo belangrijk zijn voor de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen en diagnostische tests. Dr. Roland Diggelman en dr. Daniel O'Day, *Chief Operating Officers* van respectievelijk de diagnostische en de farmaceutische divisie, zetten de huidige stand van zaken van deze twee divisies van Roche uiteen. Daarnaast geeft dr. Dietmar Berger, *Global Head of Clinical Development Hematology & Oncology*, een overzicht van de middelen die momenteel door Roche in klinische studies worden onderzocht.

Een aantal andere artikelen gaat wat dieper op de materie in. Zo vertellen dr. Daniel Chen, *Cancer Immunotherapy Development Franchise Head*, en dr. William Pao, *Global Head Oncology Discovery and Translational Area, Roche Pharmaceutical Research and Early Development*, over de potentie van immunotherapie bij kanker. Daarnaast beargumenteren dr. Miro Venturi, *Global Head Diagnostics Biomarkers*, en dr. Garret Hampton, *Head Biomarker Development, Genentech Research and Early Development*, waarom moleculaire informatie en diagnostiek zo belangrijk zijn voor de gepersonaliseerde gezondheidszorg. Ten slotte bediscussieert een panel van deskundigen via welke benadering Roche elke kankerpatiënt ter wereld toegang tot medicijnen wil bieden en welke kansen en uitdagingen hiermee gemoeid zijn.

Investeren in samenwerking en in de biologie van kanker

De biologische mechanismen die bij het ontstaan van kanker een rol spelen, worden in toenemende mate meegenomen bij de ontwikkeling van innovatieve therapieën. Volgens dr. Severin Schwan, CEO van de Roche-groep, vormt het ontrafelen van de biologie achter kanker de grootste uitdaging voor de komende tien jaar. "Er is niets complexer dan het menselijk lichaam. Het is dan ook een uitdaging om de achterliggende biologische processen te begrijpen. Als je daar onvoldoende inzicht in hebt, zal je nooit therapeutische doelwitten ontdekken en effectieve middelen kunnen ontwikkelen. Als bedrijf moeten wij er dan ook voor zorgen dat we de biologie van ziekten begrijpen. Om dit te bereiken zorgen we ervoor dat we de juiste mensen aantrekken en hun de optimale onderzoeksfaciliteiten bieden. Daarnaast onderhouden we goede contacten met de leidende academische instituten, want 99% van het onderzoek gebeurt buiten Roche", vertelt Schwan.



Severin Schwan

"Wat we bovendien in ons vizier hebben, is bij welke ziekten de grootste behoefte aan klinische interventie bestaat. Kanker is er daar een van. Opnieuw is de vraag echter of we werkelijk begrijpen wat er met een kankercel aan de hand is. Pas op het moment dat we dát op moleculaire basis begrijpen, kunnen we gaan beginnen met de ontwikkeling van een behandeling. Wat

ik niet weet, is op welke vlakken we de komende jaren nieuwe wetenschappelijke inzichten in ziekten zoals kanker zullen krijgen. Op het moment dat we die inzichten hebben, kunnen we gaan investeren, zoals nu bij immunotherapie gebeurt. Daar begrijpen we nu veel meer van dan vroeger en het is dan ook logisch om daar nu in te investeren", aldus Schwan.

Volgens Schwan kan ook systeembioïologie bijdragen aan een beter begrip van de biologie achter kanker. Bijvoorbeeld om de interactie tussen verschillende intracellulaire signaaltransductieroutes te onderzoeken. "Deze informatie kan dan weer gebruikt worden om middelen te combineren die op verschillende routes aangrijpen, zoals het combineren van antilichamen tegen *immune checkpoints* (zie ook 'De potentie van immunotherapie' op pagina 9) en remmers van signaaltransductieroutes, zoals die van de *mitogen-activated protein kinase*. Daarnaast kan systeembioïologie helpen om de complexe interacties tussen cellen te begrijpen. Het is namelijk niet voldoende om naar de intracellulaire activiteiten van één cel te kijken. Je moet het systeem als geheel proberen te begrijpen", aldus Schwan.

Naast het onderzoeken van biologische processen investeert Roche ook in grote mate in de diagnostiek van kanker. Het karakteriseren van biomarkers speelt daarbij een belangrijke



Daniel O'Day

rol. Schwan: "Om een adequate therapie te ontwikkelen, is het absoluut noodzakelijk om eerst het defect van een kankercel te achterhalen. Daarom gaan bij de behandeling van kanker diagnostiek en medicijnen hand in hand en investeren wij in een sterke samenwerking tussen onze divisies *Diagnostics* en *Pharmaceuticals*."

Roche heeft een geschiedenis op het gebied van de ontwikkeling van medicijnen tegen kanker. Denk bijvoorbeeld aan MabThera® (rituximab), het eerste biotechnologische medicijn tegen onder andere non-hodgkinlymfoom, of het anti-HER2-antilichaam Herceptin® (trastuzumab), het eerste geneesmiddel dat werd gecombineerd met een diagnostische test om HER2-positieve borstkanker op te sporen. Naast het groter aantal middelen en

diagnostische tests is ook de kennis van kanker de afgelopen jaren toegenomen. Volgens dr. Daniel O'Day, *Chief Operating Officer* van de farmaceutische divisie van Roche, is de toekomst voor kankerpatiënten dan ook nog nooit zo hoopgevend geweest als nu. O'Day is echter van mening dat we nog maar aan het begin van het verbetertraject staan. "Ondanks significante verbeteringen in overleving ligt de vijfjaarsoverleving van patiënten met gemetastaseerde borstkanker bijvoorbeeld nog maar rond de 25%. En juist dit soort getallen kunnen ons enorm motiveren om onze kennis en expertise toe te passen en de overleving van kankerpatiënten verder te verbeteren. Dit doen we door een gepersonaliseerde benadering bij zowel onze R&D als de patiëntenzorg. Immunotherapie bij kanker is hier een goed voorbeeld van", aldus O'Day.

Nieuwe behandelopties voor kanker

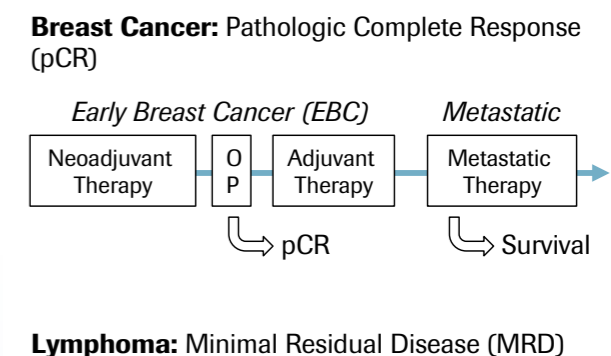
De ontwikkeling en implementatie van effectievere, minder toxische middelen draagt in grote mate bij aan verbeteringen in overleving en kwaliteit van leven. Roche beschikt over een omvangrijke R&D-faciliteit waarbinnen tientallen middelen en diagnostische assays worden ontwikkeld en onderzocht. "Mo-

menteel lopen er bij Roche en Genentech, sinds 2009 lid van de Roche-groep, tientallen fase 3-studies waarvoor bijna 40.000 patiënten werden gerekruteerd. Op grond van veelbelovende resultaten werd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) aan zes nieuwe oncologische/hematologische

New Study Designs



New Clinical Endpoints



Figuur 1. Innovatie van geneesmiddelenontwikkeling. Nieuwe benaderingen voor studieontwerp en klinische uitkomstmaten. AACR Cancer Progress Report 2014.



Dietmar Berger

middelen een *breakthrough therapy designation* toegekend. Registratie wordt thans aangevraagd voor drie nieuwe moleculaire entiteiten: alectinib, atezolizumab en venetoclax. Daarnaast beschikt Roche over een immunotherapiepijplijn bestaande uit meer dan twintig middelen, waarvan er veel ook in klinische studies worden onderzocht”, aldus dr. Dietmar Berger, *Global Head of Clinical Development Hematology & Oncology*. Behalve aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen besteedt Roche veel aandacht aan het verbeteren van het ontwikkelingsproces, zoals de implementatie van nieuwe studieontwerpen en klinische uitkomstmaten (zie *Figuur 1*, pagina 5). Voorbeelden van nieuwe studieontwerpen zijn *basket trials*, waarbij binnen één klinische studie de effecten van één middel op verschillende typen kanker worden onderzocht, en *umbrella trials* die de uitkomst van verschillende middelen, gericht tegen hetzelfde defect, op één type maligniteit in kaart brengen.

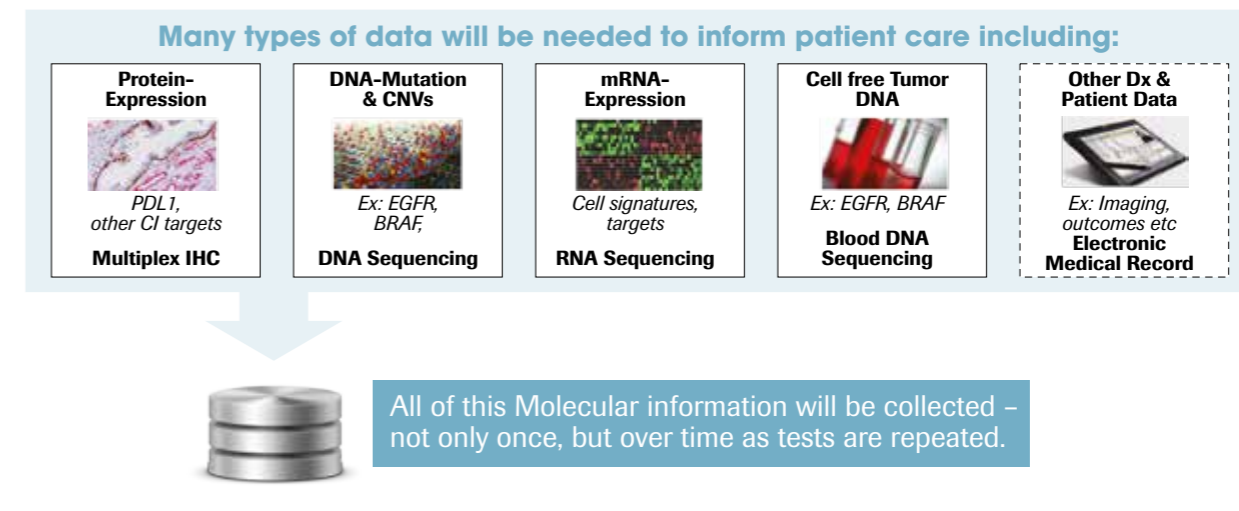
Diagnostiek en het belang van moleculaire informatie

Volgens dr. Roland Diggelmann, *Chief Operating Officer* van Roche’s diagnostische divisie, is het stellen van een juiste diagnose niet alleen van groot belang voor de behandelkeuze, maar zeker ook in de context van kosteneffectiviteit. “Hoe eerder, beter en/ of nauwkeuriger een diagnose gesteld wordt, hoe groter de kans dat de behandeling en financiële consequenties zo gunstig mogelijk zijn. Het stellen van de juiste diagnose is dan ook één van de factoren, zo niet dé factor, die bijdraagt aan een duurzame gezondheidszorg. Daar vloeit de noodzaak uit voort dat we de nieuwe technologieën binnen de oncologische diagnostiek meester moeten zijn. Dit gaat veel verder dan het histologisch onderzoek en betreft bijvoorbeeld ook de moleculaire diagnostiek, waarbij technieken als polymeraseketting-



Roland Diggelmann

“Het stellen van de juiste diagnose is dan ook één van de factoren, zo niet dé factor, die bijdraagt aan een duurzame gezondheidszorg”



Figuur 2. Toekomstige integratie van moleculaire informatie. Het combineren van verschillende soorten gegevens zal bijdragen aan een beter begrip van ziekten en de ontwikkeling van nieuwe diagnostica.

reactie (PCR) en DNA- en RNA-sequentieanalyse worden toegepast (zie *Figuur 2*). Door verschillende technologieën bij elkaar te brengen, kunnen wij laboratoria en artsen helpen bij de diagnostiek en behandeling van kanker”, aldus Diggelmann. Volgens Diggelmann is diagnostiek niet alleen van belang aan het begin van een zorgtraject, maar in toenemende mate gedurende het gehele traject: van screening naar diagnose, prognose, voorspelling en ten slotte tijdens de follow-up. Door verschillende diagnostische technieken te gebruiken, biedt Roche die mogelijkheid voor verschillende maligniteiten (zie *Figuur 3*). Een voorbeeld is de screening voor het humaan papillomavirus (HPV) betrokken bij het ontstaan van cervixcarcinoom. Door verschillende moleculaire en immunohistochemische tests te combineren, kan één op de zeven vrouwen met cervixcarcinoom worden opgespoord die met de standaard-PAP-test gemist zou worden. “Omdat alleen vroeg vastgestelde baarmoederhals-

kanker in een aanzienlijk aantal gevallen nog te genezen is, heeft deze aanpak een duidelijke impact op de gezondheidszorg. Op wereldwijd niveau neemt het aantal landen met een nationaal HPV-screeningsprogramma dan ook gestaag toe”, aldus Diggelmann.

Moleculaire identiteit

De afgelopen jaren is onze kennis van de moleculaire identiteit van tumoren explosief toegenomen. “Momenteel weten we bijvoorbeeld bij ongeveer 65% van de adenocarcinomen van de long welke genetische afwijking bij de oncogenese van die tumor betrokken is. Het verzamelen van deze moleculaire informatie in databases zal onze moleculaire kennis van kanker vergroten, zal bijdragen aan een verbeterde matching tussen patiënten en klinische studies, en zal artsen een leidraad bieden

	Screening	Diagnosis	Prognosis	Prediction	Therapy monitoring
Breast cancer		✓		✓	✓
Cervical cancer	✓	✓			
Colon cancer		✓	✓	✓	✓
Lung cancer		✓		✓	✓
Prostate cancer	✓	✓			✓
Melanoma		✓		✓	✓

Figuur 3. Roche’s diagnostische assays voor de oncologie. De figuur toont de huidige tests voor een aantal maligniteiten.

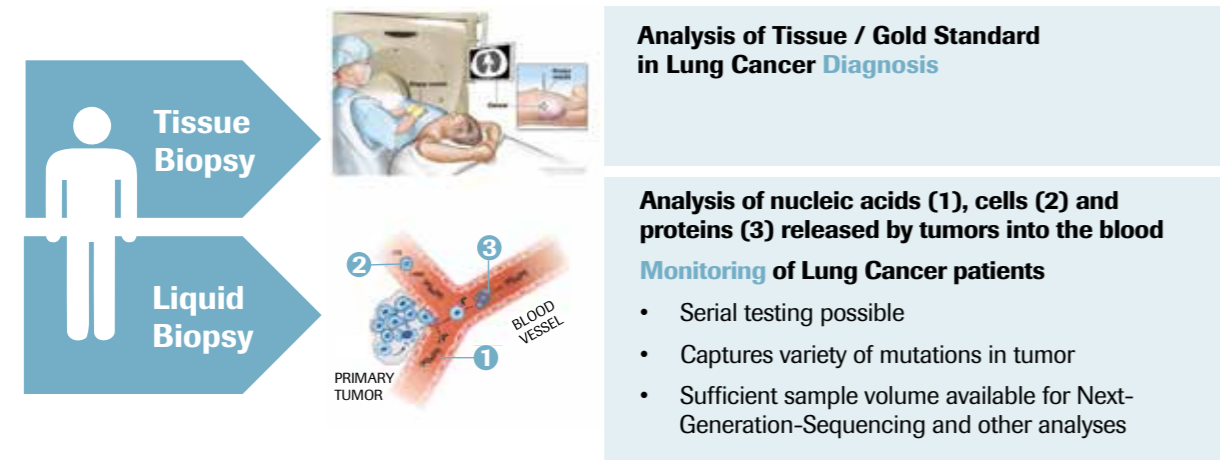


Miro Venturi

bij het opstellen van behandelplannen. Uiteindelijk zal dit leiden tot een betere R&D en patiëntenzorg”, verwacht O’Day.

Vroege detectie tumoren door *liquid biopsy*

Vroege detectie van kanker is geassocieerd met een betere prognose en een groter aantal interventiemogelijkheden. Vanuit dit standpunt ontwikkelde Roche een nieuwe techniek, de zogenoemde *liquid biopsy*, waarmee tumoren door middel van bloedonderzoek kunnen worden opgespoord (zie *Figuur 4*). “Tumoren zijn normaliter rijkelijk doorbloed en laten zowel eiwitten, nucleïnezuren als cellen los in de circulatie. Door deze factoren te verzamelen en te analyseren maakt *liquid biopsy* het mogelijk om de klinische respons te meten en bovendien het bloed van kankerpatiënten herhaaldelijk op recidieven of resistente tumorcellen te controleren. Indien er tumormateriaal wordt gedetecteerd, kan er vervolgens, nog voordat symptomen ontstaan, voor klinische interventie worden gekozen. Dit leidt uiteindelijk tot een betere uitkomst”, vertelt dr. Miro Venturi, *Global Head Diagnostics Biomarkers*.



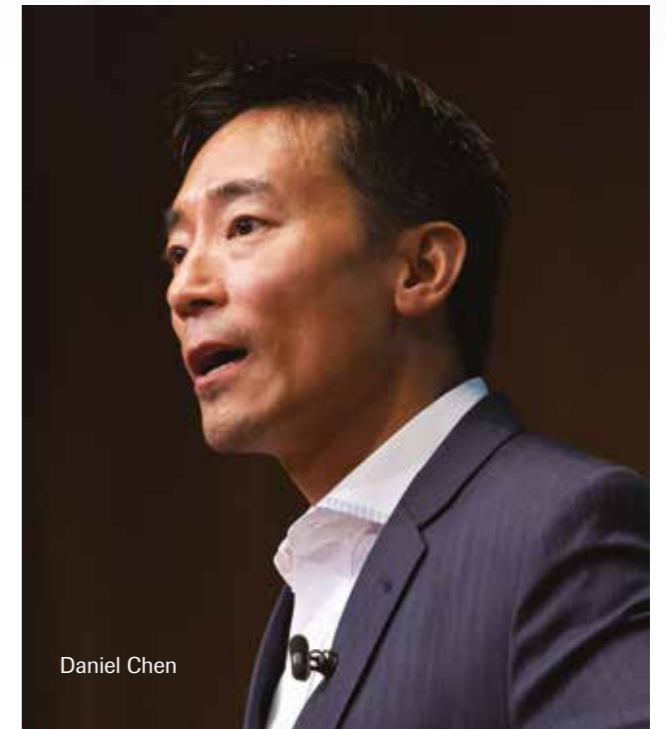
Figuur 4. *Liquid biopsy* bij longkankerpatiënten.

De potentie van immunotherapie

Immunotherapie is een relatief nieuwe en doeltreffende behandeloptie bij kanker. Mede dankzij de aanzienlijke toename in kennis van de immunologie en de ontwikkeling van een groot aantal geneesmiddelen is immunotherapie bij kanker thans een van de meest geëxploreerde behandelingen in studieverband. Zo onderzoeken maar liefst tien van de elf fase 3-studies die in 2015 bij Roche van start zijn gegaan een nieuwe vorm van immunotherapie bij kanker.

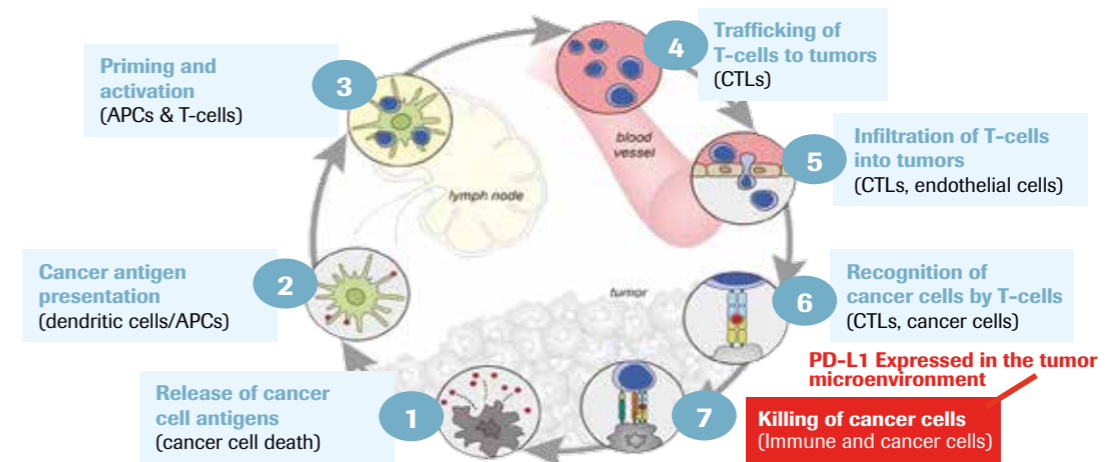
Immunotherapie is gebaseerd op het opwekken en/of versterken van een afweerreactie tegen tumorcellen. Het aantal manieren waarop dit kan worden bereikt, is groot en bestaat onder andere uit het toedienen van antilichamen, vaccins of cellen. Deze grijpen vervolgens aan op een van de immunologische processen die samen de kanker-immuniteitscyclus vormen (zie *Figuur 5*). “Omdat tumorcellen steeds meer mutaties accumuleren, ziet ons afweersysteem die cellen in toenemende mate als lichaamsvreemd en de gemuteerde eiwitten als antigenen. Van de daaropvolgende afweerreactie maakt immunotherapie gebruik”, vertelt dr. Daniel Chen, *Cancer Immunotherapy Development Franchise Head*.

Door gebruik te maken van het afweersysteem van de kankerpatiënt is deze behandeloptie niet gebonden aan één vorm van kanker, maar kan in principe vrijwel elke maligniteit behandeld worden. Bovendien vergroot immunotherapie, met name door de lange overleving en proliferatie van antigeenspecifieke T-



Daniel Chen

cellen, de kans op langdurige remissie en zelfs genezing. In theorie is de potentie van immunotherapie dan ook zeer groot en ongeëvenaard.

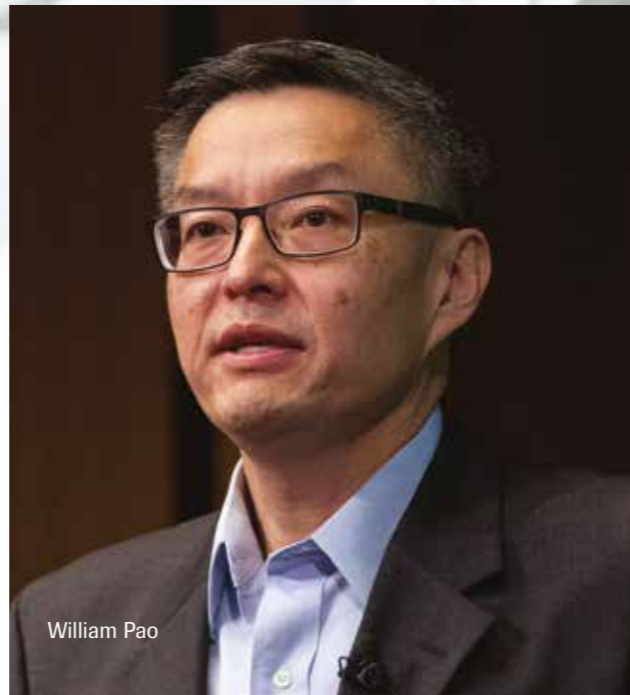


Figuur 5. De kanker-immuniteitscyclus.

De voordelen van immunotherapie

"Iedereen onderkent dat immunotherapie de toekomst van kankertherapie is. Om dat te realiseren, moeten we zo snel mogelijk grote studies doen. Voor Roche is immunotherapie bij kanker dan ook een van de topprioriteiten. Het grote voordeel van immunotherapie vergeleken met *targeted therapy* is de opvallende langetermijnoverleving die we bij een deel van de patiënten observeren. Deze patiënten leven soms nog jaren met een goede kwaliteit van leven, iets wat je bij *targeted therapy* niet vaak ziet. Daarnaast kan immunotherapie minder toxisch zijn dan bijvoorbeeld chemotherapie. Bovendien wordt het aantal

"Het grote voordeel van immunotherapie vergeleken met *targeted therapy* is de opvallende langetermijnoverleving die we bij een deel van de patiënten observeren"



William Pao

mogelijke doelen voor *targeted therapy* steeds kleiner. Kankerimmunotherapie heeft de potentie om veel meer patiënten te kunnen helpen. Het is daarom een zeer spannende tijd, waarin we het aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling kunnen uitbreiden", meent dr. William Pao, *Global Head Oncology Discovery and Translational Area, Roche Pharmaceutical Research and Early Development*.

Gecombineerde immunotherapieën

Naast de toepassing van immunotherapieën als monotherapie wordt in een toenemend aantal klinische studies hun effectiviteit en toxiciteit in combinatie met andere middelen onderzocht.

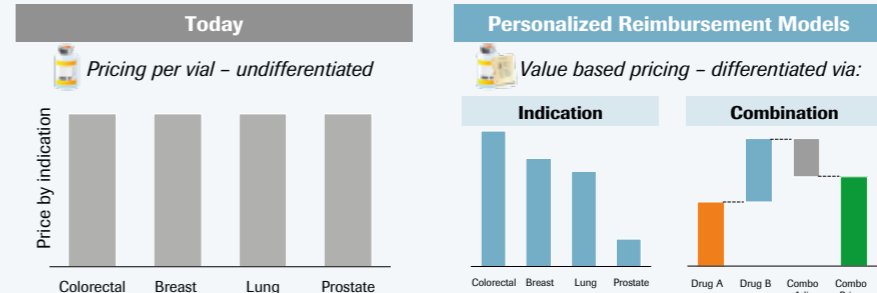
O'Day: "Momenteel onderzoeken we in een groot aantal klinische studies verschillende combinaties van zogenoemde *immune checkpoint inhibitors* en doelgerichte middelen. Ook het combineren van deze remmers en cellulaire immunotherapie lijkt een veelbelovende optie. Wel vormt de logistiek hierbij een uitdaging. Het is dan ook de vraag of de meerderheid van de patiënten toegang zal krijgen tot de combinatie van *immune checkpoint inhibitors* en cellulaire immunotherapie. Wij verwachten daarom dat de *T-cell engagement therapies*, zoals die met bispecifieke antilichamen, hiervoor een goed alternatief zullen zijn. Momenteel onderzoeken we dit in een *proof-of-concept*-studie. Daarnaast zijn we momenteel met andere bedrijven in gesprek over de mogelijkheid om combinatiestudies met vaccins op te starten", aldus Pao.

Kansen en uitdagingen voor universele toegang tot geneesmiddelen

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie zal mondiaal het aantal mensen bij wie kanker wordt gediagnosticeerd, stijgen van 14,1 miljoen in 2012 naar 26,4 miljoen in 2030. Tegelijkertijd zal het aantal mensen dat aan kanker overlijdt, toenemen van 8,2 miljoen tot 17,1 miljoen per jaar. Het garanderen van universele toegang tot de juiste middelen en interventies vormt daarbij een steeds grotere uitdaging, met name voor ontwikkelingslanden. "Ons doel is om ervoor te zorgen dat patiënten wereldwijd toegang hebben tot onze medicijnen. Omdat zorgsystemen en economieën van elkaar verschillen, zijn daar meerdere, landsafhankelijke benaderingen voor nodig. Daarvan richten zich de zogenoemde *personalized-reimbursement* modellen op de ontwikkelde landen en *differential-pricing* modellen richten zich op opkomende economieën zoals Brazilië (zie *Figuur 6 en 7*)", aldus dr. Daniel O'Day. Hoewel kankerpatiënten in ontwikkelde landen beter toegang hebben tot de producten van de farmaceutische sector, vormt

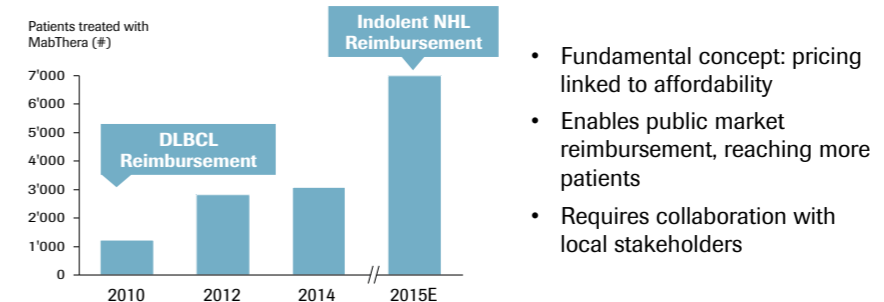
de betaalbaarheid op macroniveau en de daaraan gekoppelde budgettering van met name de nieuwe middelen een steeds grotere uitdaging. Een van de vragen is dan ook hoe ontwikkelaars van geneesmiddelen zoals Roche in de toekomst de toegang tot hun medicijnen in de westerse landen kunnen blijven garanderen. O'Day: "De behandeling van een kankerpatiënt kan kostbaar zijn, zeker als het om gevorderde ziekte gaat. Als men over de prijs van geneesmiddelen discussieert, moet men echter ook alle overige kostenposten voor de gezondheidszorg en de samenleving in acht nemen. Door een patiënt met een bepaald middel te behandelen, is bijvoorbeeld de kans groot dat hij of zij korter en/of minder vaak het ziekenhuis hoeft te bezoeken en veel productiever in de samenleving staat. Men moet daarom veel meer naar het totale effect van een behandeling kijken. Het is echter duidelijk dat dit, in deze tijd met zoveel nieuwe middelen, tijd nodig heeft."

Illustration: The future of pricing



Figuur 7. Personalized-reimbursementmodellen.

Reaching more patients in Brazil via public market reimbursement



Figuur 7. Differential-pricingmodellen, zoals in Brazilië.

