



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Precision medicine using pharmacogenomic panel testing**

Wouden, C.H. van der

### **Citation**

Wouden, C. H. van der. (2020, September 2). *Precision medicine using pharmacogenomic panel testing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136094>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136094>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136094> holds various files of this Leiden University dissertation.

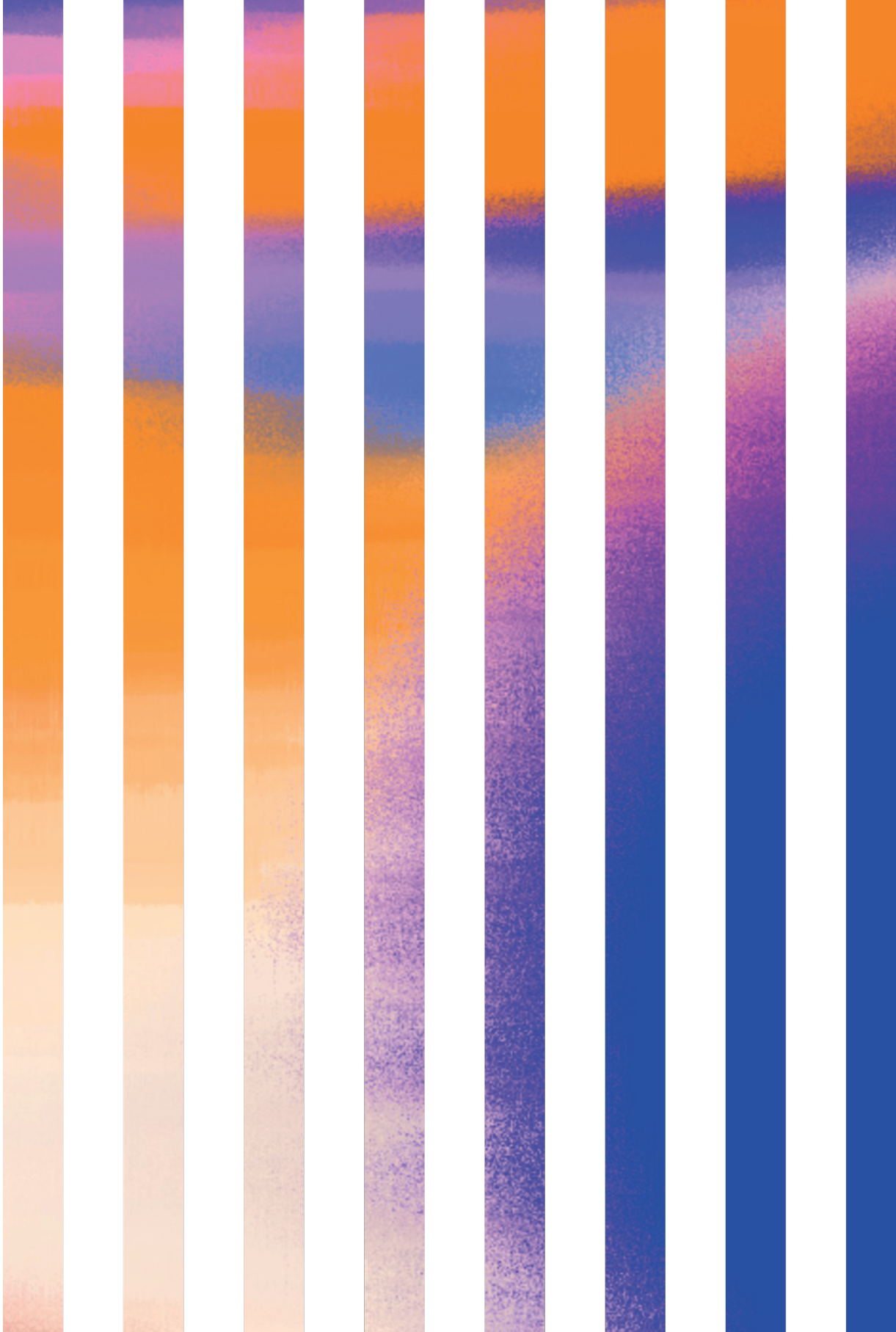
**Author:** Wouden, C.H. van der

**Title:** Precision medicine using pharmacogenomic panel testing

**Issue date:** 2020-09-02

# Chapter 12:

Nederlandse Samenvatting



## Behandeling Op Maat met een Farmacogenetische Paneltest

Hoewel de meeste behandelingen met geneesmiddelen bijdragen aan het verbeteren van de gezondheid heeft een deel van de patiënten geen baat bij de behandeling of ondervindt (ernstige) bijwerkingen. Farmacogenetica (PGx) maakt gebruik van het genetisch profiel van een individu om voor start van de behandeling te voorspellen of een patiënt een hoger risico heeft op bijwerkingen of ineffectiviteit (**Hoofdstuk 1**).

Voor vijf gen-geneesmiddel-interacties (GGI's) is er overtuigend bewijs dat door rekening te houden met de genetische variatie van de patiënt voor het betreffende gen de veiligheid en effectiviteit van de behandeling kan worden verbeterd. Daarnaast zijn er nog vele andere GGI's in de literatuur beschreven waarvoor sterke aanwijzingen zijn dat door rekening te houden met genetische variatie de veiligheid en effectiviteit van de behandeling kan worden verbeterd. Op basis van systematisch literatuuronderzoek hebben de Nederlandse Farmacogenetica Werkgroep (DPWG) en het Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) adviezen ontwikkeld die aangeven hoe zorgverleners PGx testresultaten kunnen interpreteren en toepassen. Bovendien bevatten de bijsluiters van circa 15% van de door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) geregistreerde geneesmiddelen informatie over PGx.

PGx wordt op dit moment voornamelijk reactief toegepast. Dit wil zeggen dat er in reactie op het voorschrijven van een geneesmiddel één gen getest wordt waarvoor de DPWG een advies heeft opgesteld. Het in een keer testen van alle bekende PGx variatie in meerdere genen voor start van de behandeling (preventieve paneltest) is echter waarschijnlijk beter voor zowel praktische toepassing als kosteneffectiviteit. Onderzoek laat namelijk zien dat 95% van de bevolking ten minste één PGx variant draagt waarvoor DPWG-adviezen beschikbaar zijn, en waarvoor aanpassing van de farmacotherapie wordt aanbevolen. Tevens zullen de meeste mensen gedurende hun leven een of meerdere geneesmiddelen gebruiken waarvoor PGx adviezen zijn. De test resultaten kunnen in het elektronisch patiëntendossier (EPD) worden vastgelegd en door zorgverleners worden gebruikt om toekomstige farmacotherapie te optimaliseren door geneesmiddelkeuze en de dosis te bepalen op basis van het PGx profiel. Ondanks de snelle ontwikkelingen die PGx heeft doorgemaakt met betrekking tot testmogelijkheden en de ontwikkeling van nieuwe DPWG-adviezen wordt het slechts beperkt toegepast in de patiëntenzorg. Een aantal belemmeringen die toepassing tegenhouden zijn geïdentificeerd; de discussie over de optimale methodiek om PGx toe te passen, het gebrek aan bewijs voor een PGx panelbenadering en het ontbreken van instrumenten ter ondersteuning van de implementatie.

Dit proefschrift heeft als doel om de oorzaken voor de beperkte toepassing van PGx paneltesten te onderzoeken en het gebruik ervan te onderbouwen en te stimuleren. Het proefschrift bestaat uit vier delen. Het eerste deel beschrijft het verzamelen van bewijs over

het effect van PGx paneltesten (**Deel I**). Het tweede deel beschrijft de ontwikkeling van instrumenten om de implementatie van PGx te vergemakkelijken (**Deel II**). Het derde deel beschrijft de evaluatie van het implementatieproces met de ontwikkelde instrumenten (**Deel III**) en ten slotte beschrijft het vierde deel de kwantificering van de impact op patiëntuitkomsten en kosteneffectiviteit (**Deel IV**).

### **Deel I: Onderbouwing voor een Farmacogenetische Paneltest**

De afgelopen jaren zijn verschillende studies en programma's naar de implementatie van PGx gestart. Een belangrijke beperking van deze studies is dat de (kosten-)effectiviteit van een PGx paneltest om bijwerkingen te voorkomen tot op heden niet is aangetoond (**Hoofdstuk 2**). Om dit te onderzoeken is daarom het U-PGx-consortium opgericht dat de PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions (PREPARE) studie is gestart.

**Hoofdstuk 2** beschrijft een overzicht van de ontwerp- en implementatiestrategie van het U-PGx-consortium en de PREPARE-studie. De PREPARE-studie heeft als doel om, door middel van een gerandomiseerde studie in zeven Europese landen ( $n = 8.100$ ), het effect van PGx gestuurde startdosis en geneesmiddelselectie (op basis van een paneltest van 12 farmacogenen) van 39 geneesmiddelen met een advies van de DPWG op het optreden van klinisch relevante bijwerkingen te kwantificeren.

**Hoofdstuk 3** beschrijft overwegingen in het ontwerp en de operationalisering van de PREPARE-studie. Specifiek worden de volgende methodologische uitdagingen en bijbehorende oplossingen besproken: i) het ontwerp van een samengesteld eindpunt dat meting van ernstige, causale en met de GGI geassocieerde bijwerkingen mogelijk maakt; ii) het voorkomen van oververtegenwoordiging van enkele vaak voorgeschreven geneesmiddelen met behoud van externe validiteit door instellen van een maximum aantal voor individuele geneesmiddelen; iii) het ontwerp van een PGx panel dat in alle etnische groepen toepasbaar is en iv) het ontwerp van een statistisch analyseplan.

### **Deel II: De Ontwikkeling van Instrumenten om de Implementatie van PGx te Vergemakkelijken**

De beschikbaarheid van adviezen voor het interpreteren en toepassen van PGx testresultaten is een belangrijke voorwaarde voor de implementatie van PGx. In **Hoofdstuk 4** wordt als voorbeeld het DPWG-advies voor de *DPYD*-fluoropyrimidine interactie beschreven. Fluoropyrimidine-toxiciteit kan worden veroorzaakt door een tekort aan dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD, gecodeerd door het *DPYD*-gen). Bij behandeling met een standaard fluoropyrimidine-dosis hebben DPD-deficiënte patiënten een hogere blootstelling aan actieve 5-Fluorouracil (5-FU) en lopen daardoor een hoger risico op het ontwikkelen van toxiciteit. Het testen op vier genetische varianten in *DPYD* kan worden gebruikt om DPD-

deficiënte patiënten te identificeren. Op basis van de testresultaten wordt de *DPYD*-genactiviteitsscore berekend die kan worden gebruikt om de startdosis te individualiseren en risico op ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen te verminderen.

Een belangrijke barrière voor de implementatie van een PGx paneltest is het ontbreken van een gestandaardiseerd panel. In **Hoofdstuk 5** wordt de ontwikkeling van de U-PGx paneltest (het PGx-paspoort) beschreven. De paneltest bevat alle genen waarvoor de DPWG-adviezen heeft opgesteld. Binnen deze genen zijn systematisch genetische varianten geselecteerd op basis van vooraf gedefinieerde criteria met betrekking tot de allel frequentie, effect op eiwitfunctionaliteit en een beschreven associatie met geneesmiddelrespons. Het uiteindelijke PGx-paspoort bevat 58 genetische varianten in 14 genen (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *DPYD*, *F5*, *HLA-A*, *HLA-B*, *NUDT15*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* en *VKORC1*). Het PGx-paspoort kan worden gebruikt in combinatie met de DPWG-adviezen voor de individualisatie van 49 geneesmiddelen.

### **Deel III: Evaluatie van het Implementatieproces met de Ontwikkelde Instrumenten**

Een mogelijkheid voor implementatie van PGx paneltesten is door deze rechtstreeks aan de patiënt aan te bieden zonder de betrokkenheid van een zorgverlener. In **Hoofdstuk 6** is onderzocht hoe vaak patiënten, als consumenten van een soortgelijke PGx paneltest, hun resultaten bespreken met eerstelijnszorgverleners en wat zij vinden van deze interactie. Van de consumenten was 63% initieel van plan hun resultaten te bespreken met een eerstelijnszorgverlener. Bij opvolging na zes maanden gaf slechts 27% aan dit te hebben gedaan en 8% meldde dat zij de resultaten met een niet-eerstelijnszorgverlener hadden gedeeld. Van de deelnemers die de resultaten met hun eerstelijnszorgverlener bespraken was 35% zeer tevreden over het contact en 18% was helemaal niet tevreden.

Een tweede mogelijkheid voor de implementatie van PGx paneltesten is via een klinisch beslissingsondersteunend systeem (KBOS). In een dergelijk systeem worden klinisch relevante DPWG-adviezen automatisch in het scherm van de behandelaar getoond wanneer een GGI wordt aangetroffen. Voorwaarde voor een dergelijk systeem is de registratie van PGx panelresultaten als contra-indicaties in het KBOS via het EPD.

In **Hoofdstuk 7** wordt de haalbaarheid en de impact van deze mogelijkheid in de eerstelijnszorg onderzocht binnen de IP3-studie. De resultaten laten zien dat zowel apothekers als huisartsen goed in staat zijn om PGx resultaten in hun EPD's als contra-indicaties op te nemen (96% van de apothekers en 33% van de huisartsen). Als gevolg hiervan zij voor 97% van de patiënten de PGx panelresultaten opnieuw gebruikt voor ten minste één, en maximaal vier, nieuw gestarte geneesmiddelen met potentiële GGI's binnen een follow-up van 2,5 jaar. In 24% van de gestarte geneesmiddelen was aanpassing van de farmacotherapie nodig. Deze hoge mate van hergebruik laat zien dat het gebruik van een

PGx paneltest in combinatie met een klinisch beslissingsondersteunend systeem veelbelovend is.

Veel onderzoek naar de barrières voor implementatie van PGx is uitgevoerd met behandelaars die geen praktijkervaring hebben met PGx paneltesten. Hierdoor zijn de resultaten mogelijk niet representatief voor de barrières die behandelaars met praktijkervaring hebben.

**Hoofdstuk 8** beschrijft de resultaten van een kwalitatief onderzoek naar door apotheker-gerapporteerde barrières in een groep openbare apothekers met praktijkervaring met PGx. Op basis van 15 semigestructureerde interviews zijn vijf thema's die PGx implementatie tegenhouden en twee thema's die PGx implementatie stimuleren geïdentificeerd. De barrière thema's zijn: i) onduidelijke procedures; ii) onduidelijke vergoeding voor de PGx test en het apotheker consult; iii) onvoldoende bewijs voor effectiviteit van PGx paneltesten; iv) beperkte infrastructuur en v) onvoldoende kennis en bewustzijn onder zorgverleners. De implementatie stimulerende thema's zijn: i) de primaire rol van de apotheker bij het toepassen van PGx en ii) de beoogde klinische bruikbaarheid van PGx. Dit hoofdstuk concludeert dat ondanks een sterk vertrouwen in de gunstige effecten van PGx, apothekers meerdere barrières ervaren die de implementatie van PGx in de eerstelijnszorg belemmeren.

#### **Deel IV: Kwantificering van de Impact op Patiëntuitkomsten en Kosteneffectiviteit**

Het effect van een PGx paneltest voor start van een geneesmiddel op uitkomst van de behandeling en kosteneffectiviteit wordt onderzocht in de PREPARE-studie (**Hoofdstuk 2 en 3**). De resultaten hiervan worden verwacht in 2020. Voor een aantal individuele GGI's is echter overtuigend bewijs dat klinische toepassing leidt tot een verbetering van de behandeling. Deze GGI's zijn door de DPWG als "essentieel" benoemd. Het is echter onduidelijk wat de economische impact hiervan is. **Hoofdstuk 9** beschrijft de resultaten van een kosteneffectiviteitsonderzoek. De "essentiële" GGI's omvatten zeven geneesmiddelen en vier genen. In Nederland starten per jaar 148.128 patiënten met ten minste een van deze zeven geneesmiddelen. De totale kosten voor de PGx testen, interpretatie en geneesmiddelen zouden €21,4 miljoen bedragen. Van alle geneesmiddelstarters zou 24,1% een alternatieve dosis of een ander geneesmiddel moeten krijgen. PGx gestuurde startdosis en geneesmiddelselectie zouden het algehele risico op gen-geneesmiddel-gerelateerde sterfte verminderen met 10,6% (spreiding tussen GGI's: 8,1% - 14,5%) en 419 sterfgevallen per jaar voorkomen (0,3% van de starters). De kosten voor het voorkomen van één gen-geneesmiddel-gerelateerde sterfte bedraagt €51.000 (spreiding tussen GGI's: -€752.000 - €633.000). Geconcludeerd wordt dat toepassing van PGx voor "essentiële" GGI's jaarlijks vele sterfgevallen kan vermijden tegen acceptabele kosten.



## Toekomstperspectieven op Farmacogenetica Paneltesten

In **Hoofdstuk 10** worden toekomstperspectieven op PGx paneltesten beschreven. In de toekomst zal farmacotherapie verder kunnen worden geoptimaliseerd door gebruik van PGx. Ten eerste, doordat men beter in staat zal zijn de geneesmiddelrespons te voorspellen aan de hand van genetische variatie. Hierdoor kunnen hoog-risico individuen beter geïdentificeerd worden voor de start van een nieuw geneesmiddel. Ten tweede, zal men beter in staat zijn de farmacotherapie aan te passen om het risico op ongewenste effecten verder te verminderen. Bovendien zal de effectiviteit van precisiegeneeskunde verder kunnen worden verbeterd door andere determinanten van geneesmiddelrespons in voorspellingsmodellen te combineren. Door ontwikkelingen in digitale geneeskunde zal het genereren van bewijsmateriaal ter ondersteuning van een PGx strategie gecombineerd kunnen worden met de implementatie binnen zorgsystemen. Concluderend, deze ontwikkelingen zullen een revolutie teweeg kunnen brengen en de huidige gestratificeerde geneeskunde kunnen transformeren naar gepersonaliseerde geneeskunde.

