



DRUP
the Drug Rediscovery Protocol

DAP
DRUG Access Protocol

Toegang tot doelgerichte antikanker medicatie

K. Verkerk¹, I.A.C. Spiekman², S. F. Haj Mohammad³, F.A.J. Verbeek¹, J.L. Timmer³, M. van Maren
H.M.W. Verheul², A.J. Gelderblom³, E.F. Smit³, H.J. Bloemendaal⁴, E.E. Voest¹

¹ Netherlands Cancer Institute, Amsterdam | ² Erasmus MC, Rotterdam | ³ Leiden University Medical Center, Leiden | ⁴ Radboud UMC, Nijmegen



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Disclosure

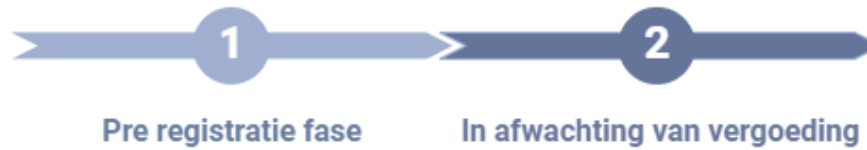
(Potentiële) belangenverstrengeling	Geen
-------------------------------------	------



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Geneesmiddelen ontwikkeling

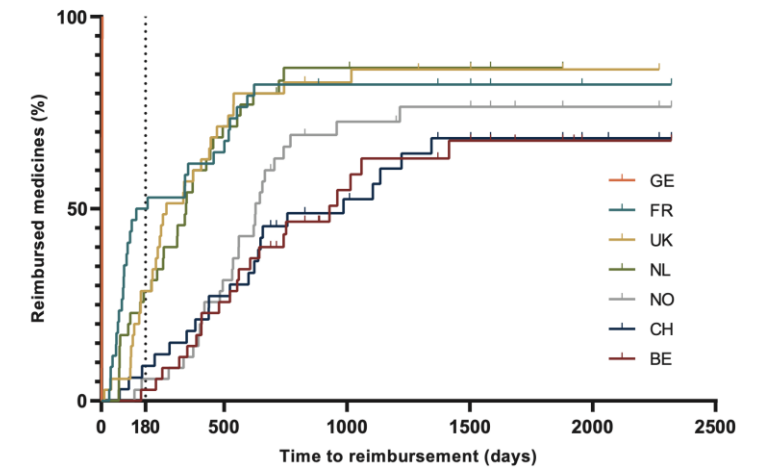


On-label indicaties

- **Klinische studies** van farmaceuten
- Registratie besluit door **FDA/EMA**

- **Health Technology Assessment** en **prijs onderhandelingen**

Time to reimbursement in seven high-income European countries



Mediaan 407 dagen (-81 tot 2320 dagen)

Post et al., ESMO Open, 2023



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Geneesmiddelen ontwikkeling



On-label indicaties

- **Klinische studies** van farmaceuten
- Registratie besluit door **FDA/EMA**

• Health Technology Assessment

DAP
DRUG Access Protocol

- **Sneller toegang** tot nieuwe medicijnen
- **Real-world data** verzameling

• Vergoeding (of voorverzekering)

Zeveijin et al. Lancet Oncol, 2022

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

DRUG Access Protocol

2 jaar

Inclusie: “real-world”
patiënten die voldoen aan
label indicatie



Uitkomstenmaten, o.a.:

- **RECIST** metingen
- “**physician assessed clinical benefit**”
- Toxiciteit



Medicijn	Indicatie	Cohort status
Selpercatinib	Medullair schildkliercarcinoom met RET-mutatie	Open
	NSCLC met RET-fusie	Open
Amivantamab	NSCLC met EGFR exon 20 mutaties	Open
Cemiplimab	Niet lokaal behandelbaar cutaan plaveiselcelcarcinoom	Compleet
Larotrectinib	Tumoren met NTRK-fusies	Compleet
Entrectinib		Compleet
Tepotinib	NSCLC met MET exon 14 skipping	Compleet
Capmatinib		Gesloten

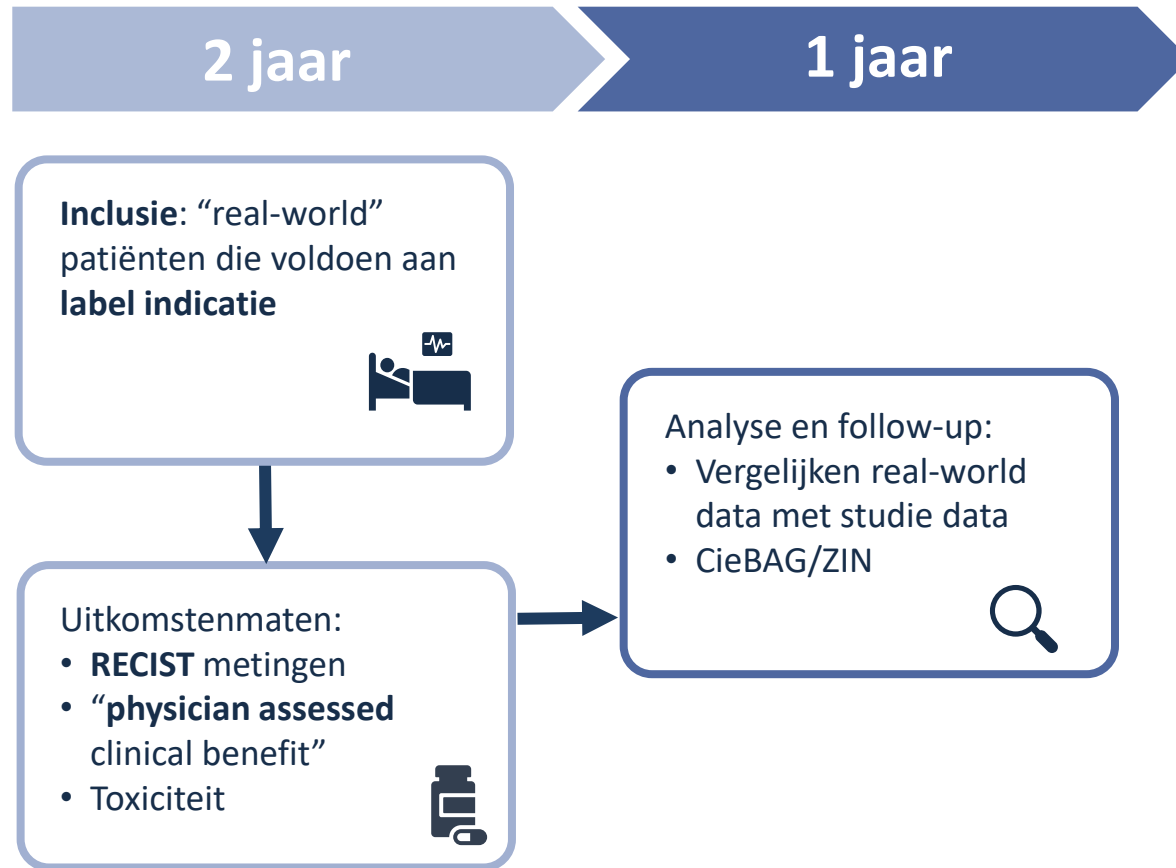
www.drupstudy.nl > DRUG Access Protocol

Zeverijn et al. Lancet Oncol, 2022

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

DRUG Access Protocol



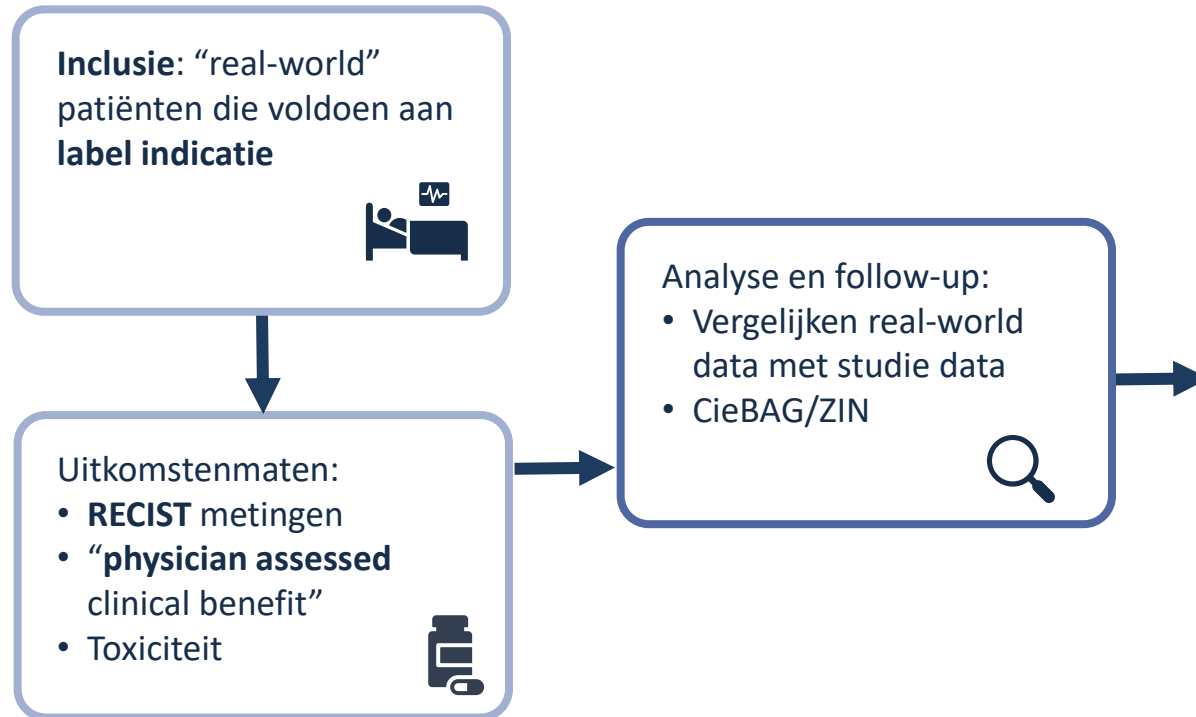
van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al. Ann Oncol, 2019
Zeverijn et al. Lancet Oncol, 2022



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

DRUG Access Protocol



cieDAP

Cemiplimab beschikbaar in basispakket

30 januari 2024

Deel dit bericht <

Cemiplimab voor de indicatie huidkanker (plaveiselcelcarcinoom) is het eerste oncologische middel waarvan de resultaten verkregen uit dataverzameling in DAP resulteren in opname in het basispakket.

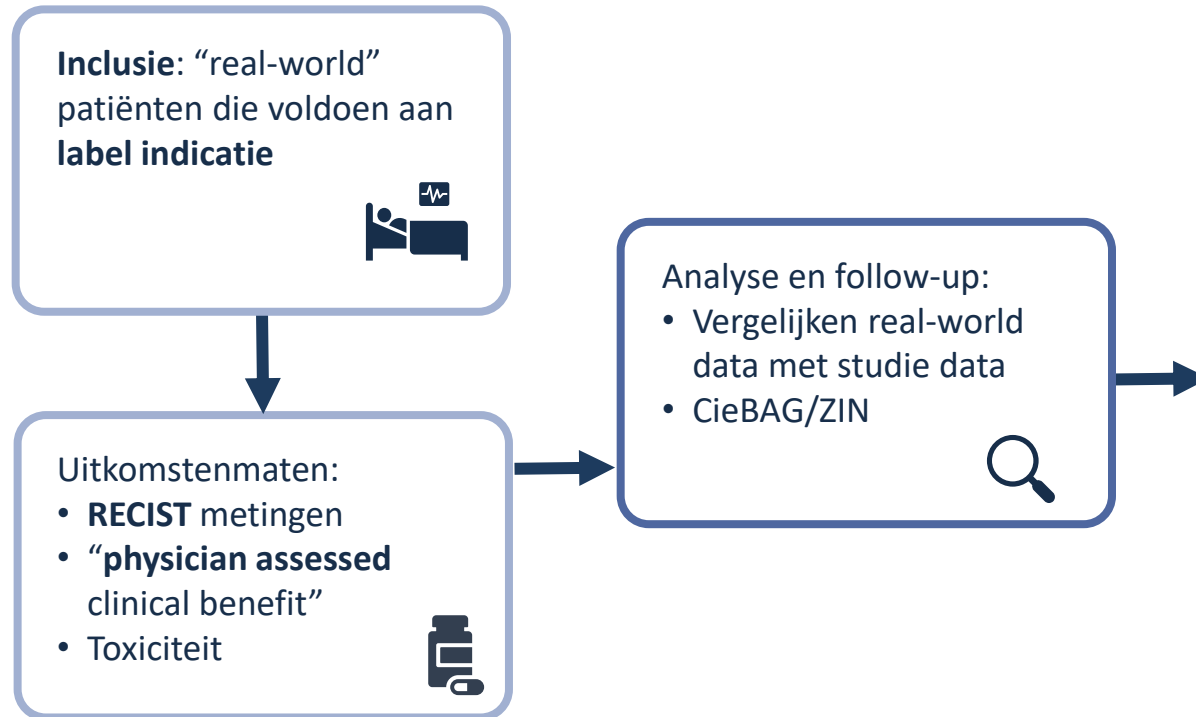


Verkerk et al. Lancet Reg Health – Europe, 2024
<https://medischeoncologie.nl/nieuws/cemiplimab-beschikbaar-in-basispakket>

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

DRUG Access Protocol



Pakketadvies entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie

Zorginstituut Nederland heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) geadviseerd om de medicijnen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) te vergoeden uit het basispakket van de zorgverzekering. Deze medicijnen zijn zogeheten tumor-agnostische geneesmiddelen en kunnen worden gebruikt voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. De minister heeft ons advies overgenomen. Entrectinib en larotrectinib worden daarmee voor de genoemde aandoening vergoed.

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/27/pakketadvies-entrectinib-en-larotrectinib-rozlytrek-en-vitrakvi>

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Geneesmiddelen ontwikkeling



On-label indicaties

- **Klinische studies** van farmaceuten
- Registratie besluit door **FDA/EMA**

- **Health Technology Assessment** en **prijs onderhandelingen**

- **Vergoeding** (of voorwaardelijke toelating)



- **Sneller toegang** tot nieuwe medicijnen
- **Real-world data** verzameling

Off-label indicaties

- **~42%** van gevonden behandeltargets **buiten geregistreerde indicatie**



- **Off-label toegang**
- Potentieel leidend tot **uitbreiding indicatie**

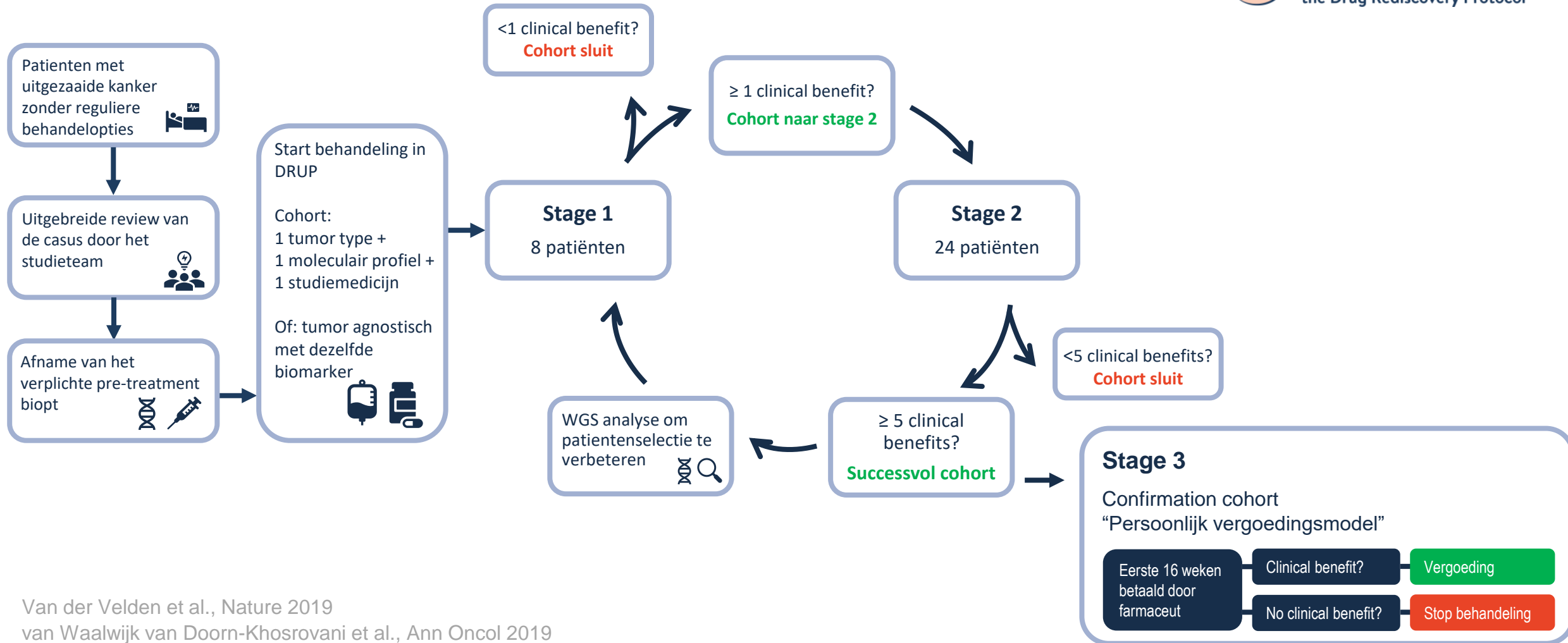
Priestley et al., Nature, 2019



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Drug Rediscovery Protocol



Van der Velden et al., Nature 2019

van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al., Ann Oncol 2019

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Drug Rediscovery Protocol



Beschikbaar in DRUP (geweest)

Medicijn	Target	Farmaceut	Medicijn	Target	Farmaceut
Panitumumab	KRAS-BRAF-NRAS _{WT}	Amgen	Alpelisib	PIK3CA, PIK3R1, PIK3R2, PTEN	Novartis
Olaparib	ATM, BARD1, BRCA1/2, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD50/51B/51C/51D/54L	AZ	Axitinib	KDR, FLT4	Pfizer
Durvalumab	MSI-H	AZ	Crizotinib	ALK, MET, MST1R, ROS1	Pfizer
Regorafenib	RET, VEGFR1,2,3, KIT, PDGFRB, RAF1, BRAF, CSF1R, CSF1	Bayer	Sunitinib	CSF1R, FGFR1/2/3, FLT3, KDR, FLT 4, KIT, PDGFRa, PDGFRb, RET	Pfizer
Nivolumab	MSI-H, High Mutational Load	BMS	Palbociclib	CCND1, CCND2, CDK4, CDK6, CKDN2A, CDK4 R24, FLT3, PIK3R4, GSK3b, SMARCA4	Pfizer
Ipilimumab + Nivolumab	High Mutational Load/Burden	BMS	Lorlatinib	ALK, ROS1	Pfizer
Afatinib	NRG1, HER4	Boeringer Ingelheim	Talazoparib	ATM, ATR, FANCA/C/D2/F/M, RAD51/51B/54L, NBN, MRE11, BARD1, BRIP1, CHEK1/2, PALB2m PRA1, HRD signature	Pfizer
Rucaparib	BRCA1/2, PALB2, RAD51C/D	Clovis	Dacomitinib	EGFR, HER2, HER4	Pfizer
Lenvatinib	FGFR1/2/3/4	Esai	Trastuzumab + pertuzumab	HER2	Roche
Niraparib	HRD	GSK	Vemurafenib + cobimetinib	BRAF V600, BRAF non-V600	Roche
Erdafitinib	FGFR1/2/3/4	Janssen	Vismodegib	PTCH1	Roche
Pembrolizumab	High Mutational Load	MSD	Erlotinib	EGFR, MAML2	Roche
Dabrafenib	BRAF V600	Novartis	Alectinib	ALK	Roche
Trametinib	BRAF, NRAS, GNA, NF1, GNA11, GNAQ, NGAS, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4 MAP3K1	Novartis	Atezolizumab + Bevacizumab	High Tumor Mutational Burden	Roche
Dabrafenib + trametinib	BRAF V600, BRAF non-V600	Novartis	Entrectinib	ROS1	Roche
Nilotinib	KIT, ABL1, PDGFRa, PDGFRb	Novartis	Abemaciclib	CCND1/2/3, CDK4/6, CCND1 3'UTR	Lilly
Ribociclib	CCND1/2, CDK4/6, CDKN2A	Novartis	Selpercatinib	RET	Lilly

Dikgedrukt = momenteel open voor inclusie

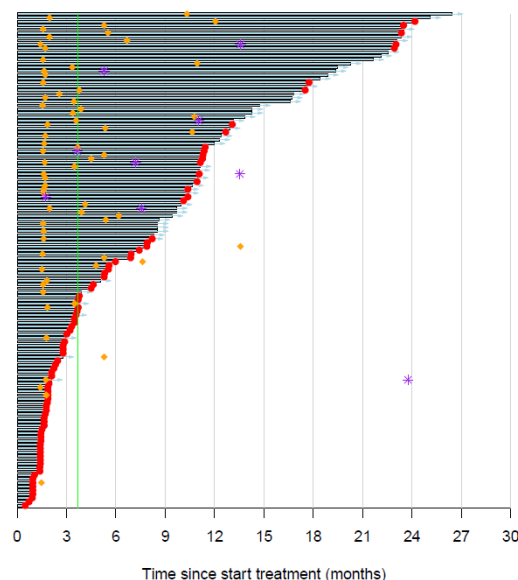
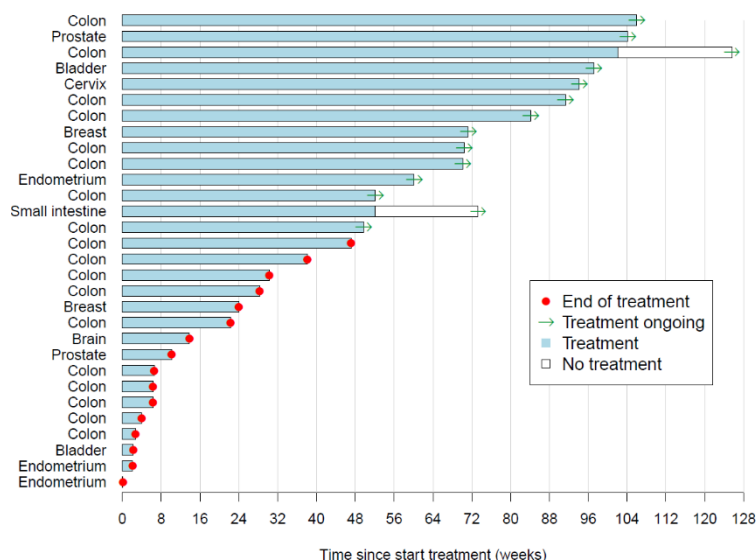


ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Drug Rediscovery Protocol

Nivolumab for MSI tumoren



PASKWIL-criteria for non-comparative studies	
IF	THEN
ORR $\geq 40\%$	mDOR ≥ 4 months
ORR $\geq 30\%$	mDOR ≥ 8 months
ORR $\geq 20\%$	mDOR ≥ 12 months



Tumor agnostische vergoeding voor gemetastaseerde MSI tumoren per 1 juli 2022

Stage 2

- **24** evalueerbare patiënten
- **Clinical benefit rate: 67%**

Stage 3

- **130** evalueerbare patiënten
- **Clinical benefit rate: 62%**
- **Objective response rate: 45%**

Van der Velden et al. Nature 2019
Zeverijn, Geurts & Battaglia et al. CCR 2024

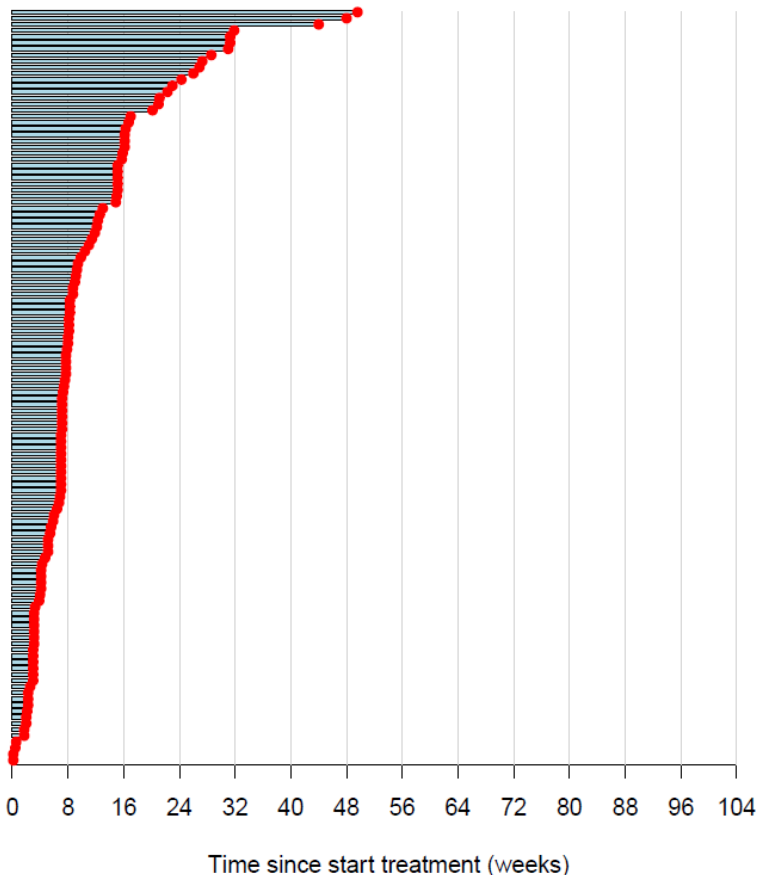


ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Drug Rediscovery Protocol

Palbociclib and ribociclib bij CDK4/6 pathway alteraties



Data gecombineerd met de Australian Cancer Molecular Screening and Therapeutics (**MoST**) Program

In totaal **112** patiënten:

- Clinical benefit rate: **15%**
- Geen enkele **objectieve respons**



Niet effectief als
monotherapie

Cohorten in DRUP
gesloten



Zeveerijn et al., IJC 2023

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Drug Rediscovery Protocol



Evaluatie van 8 jaar DRUP

35 deelnemende ziekenhuizen

34 middelen beschikbaar (gehad)

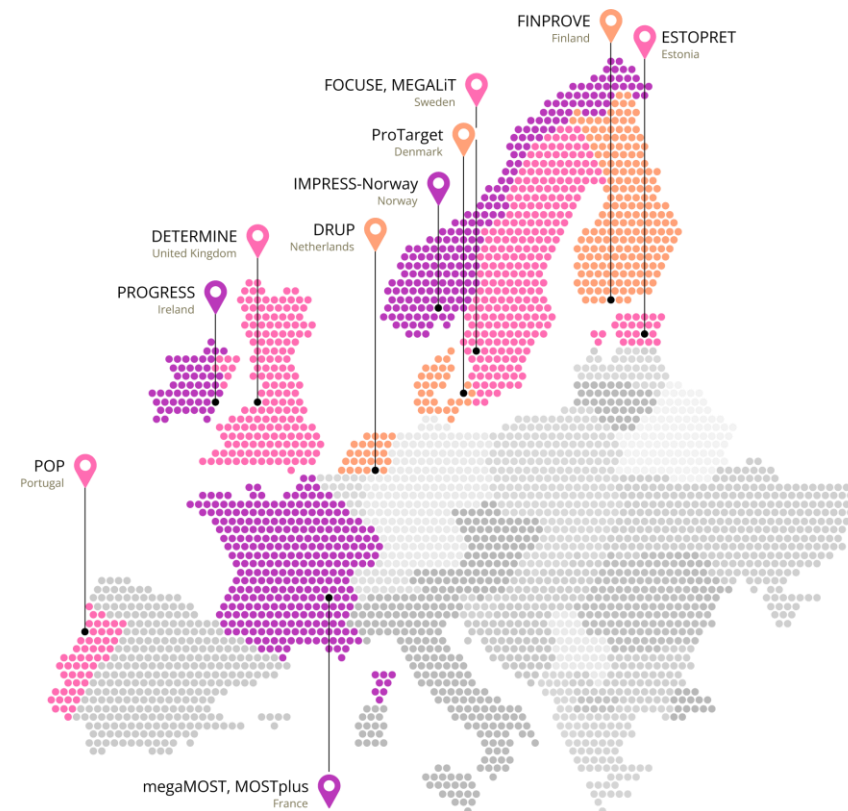
>3000 patiënten aangemeld

>1600 patiënten behandeld

16 complete stage 2 cohorten

1 medicijn vergoed

Europees netwerk



PCM4EU



PRIME-ROSE
Precision Cancer Medicine Repurposing
System Using Pragmatic Clinical Trials

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Take home messages



- **Sneller toegang** tot nieuwe medicijnen
- **Real-world data** verzameling



- **Off-label toegang**
- Potentieel leidend tot **uitbreiding indicatie**

Zelflerend zorgsysteem



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Acknowledgements



Alle patienten en hun familie!

DRUP studieteam:

- Emile Voest (PI)
- Henk Verheul (PI)
- Hans Gelderblom (PI)
- Ilse Spiekman
- Karlijn Verkerk
- Soemeya Haj Mohammad
- Floor Verbeek
- Hans Timmer
- Maud van Maren

DAP studieteam

- Emile Voest (PI)
- Haiko Bloemendal (PI)
- Egbert Smit (PI)
- Karlijn Verkerk
- Floor Verbeek
- Hans Timmer
- Maud van Maren

Clinical project managers:

- Emilie van der Sande
- Femke Verwer

Voest groep:

- Emile Voest
- Joris van de Haar
- Krijn Dijkstra
- Iris Mimpfen
- Allard van Renterghem
- Maartje Witsen
- Paula van Royen
- Catherine Toner-Bartelds
- Minh Chau Luong Boi
- Lindsay Leek
- Miguel Parra Martinez
- Soemeya Haj Mohammad
- Hans Timmer
- Joyce Catsman
- Agnes Swiatkowska

Funding DRUP:

- Stelvio for Life Foundation
- Dutch Cancer Society (KWF)
- Participerende farmaceutische bedrijven

Molecular Tumor Board (MEB):

- Paul Roepman
- Anne Janssen
- Wendy de Leng

Samenwerkingen:

- Hartwig Medical Foundation (HMF)
- Europese samenwerkingen
- Participerende ziekenhuizen



DRUP study governings:

- Stuurgroep
- Independent Data Monitoring Committee

Zorgverzekeraars Nederland (ZN):

- Sahar van Waalwijk van Doorn-Khosrovani

NVMO DAP loket



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie