

**Moderne eindpunten zijn de sleutel voor de
onvermijdelijke transitie naar waarde gedreven
trials**

Adam Cohen

Er is een probleem

60 miljoen in NL voor 140 mensen

FARMACIE

Negatief advies over toelating van duur kankermedicijn

Thieu Vaessen
Amsterdam

Het Zorginstituut Nederland adviseert om een nieuw kankermedicijn dat €420.000 kost, niet te vergoeden. Onderhandelen over de prijs heeft volgens het instituut op dit moment weinig zin. Het farmabedrijf Janssen zou te weinig gegevens hebben aangeleverd om te kunnen beoordelen welke vraagprijs redelijk is.

Het advies aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is gisterochtend gepubliceerd. In vergelijkbare gevallen krijgt het ministerie meestal het advies om met een farmabedrijf te onderhandelen over een prijsverlaging. Op dit moment lopen er onderhandelingen over prijsverlagingen van tientallen andere dure medicijnen die nog niet worden vergoed.

Het medicijn met de merknaam Carykti is gericht tegen multipel myeloom, een vorm van kanker in het beenmerg die lang bekendstond als de ziekte van Kahler. Het Zorginstituut spreekt van een 'effectieve behandeling', die het leven kan verlengen van mensen bij wie andere medicijnen onvoldoende effectief zijn geweest.

Farmabedrijf Janssen zegt teleurgesteld te zijn over het advies. De onderneming kondigt aan 'alles in het werk te stellen om een bijgewerkte dossier aan te leveren'. Janssen en andere farmabedrijven hebben regelmatig geklaagd dat Nederland nieuwe medicijnen slechts moeizaam toelaat tot de verekerde zorg. Nederland zou veel harder en langer over de prijzen onderhandelen dan andere Europese landen.

Ook hoogleraar Pieter Sonneveld stelde onlangs dat de toelating van nieuwe geneesmiddelen

tegen multipel myeloom in Nederland vaak te moeizaam verloopt. In een interview in het FD noemde hij CAR-T-therapieën 'revolutionair' en 'ongekend effectief'. Sonneveld is voorzitter van het Europees netwerk van specialisten in multipel myeloom.

De patiëntenorganisatie Hematon voor patiënten met multipel myeloom ziet het liefst dat onderhandelingen over de prijs van Carykti zo snel mogelijk beginnen. 'Natuurlijk is de prijs nu te hoog', zegt Jan Mol van Hematon. Tegelijkertijd biedt het medicijn veel perspectief aan patiënten. 'Met dit middel leven ernstig zieke patiënten nu vaak twee jaar langer en die overlevingstermijn zal zeker nog toenemen.'

In zijn advies onderstreept het Zorginstituut de noodzaak van 'redelijke prijzen' voor nieuwe geneesmiddelen tegen kanker, omdat die medicijnen 'een steeds grotere hap nemen' uit het zorgbudget. Nederland gaf vorig jaar €2,6 mrd uit aan dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Daarvan was 57% bestemd voor medicijnen tegen kanker.

Tegenover de stijgende uitgaven aan medicijnen tegen kanker staat een verbeterd toekomstperspectief voor patiënten. Bij patiënten met kanker is de vijfjaarsoverleving (overleving langer dan vijf jaar na het stellen van de diagnose) afgelopen tien jaar toegenomen van 58% tot 66%.

Carykti is een celtherapie of CAR-T-therapie, een nieuwe generatie van geneesmiddelen tegen kanker die vaak honderdtuenden euro's kosten. Het gaat om eenmalige behandelingen met medicijnen die op maat worden gemaakt voor individuele patiënten. Naar schatting zouden jaarlijks 140 Nederlandse patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met het medicijn.

Na onderhandelingen over een prijsverlaging zijn eerder wel twee andere CAR-T-therapieën in Nederland opgenomen in het basispakket van de zorgverzekerings. Het gaat om twee medicijnen tegen specifieke vormen van lymphekanker. Wat de twee middelen kosten, is niet bekendgemaakt.

Farmabedrijven klagen dat Nederland harder over prijzen onderhandelt dan andere landen

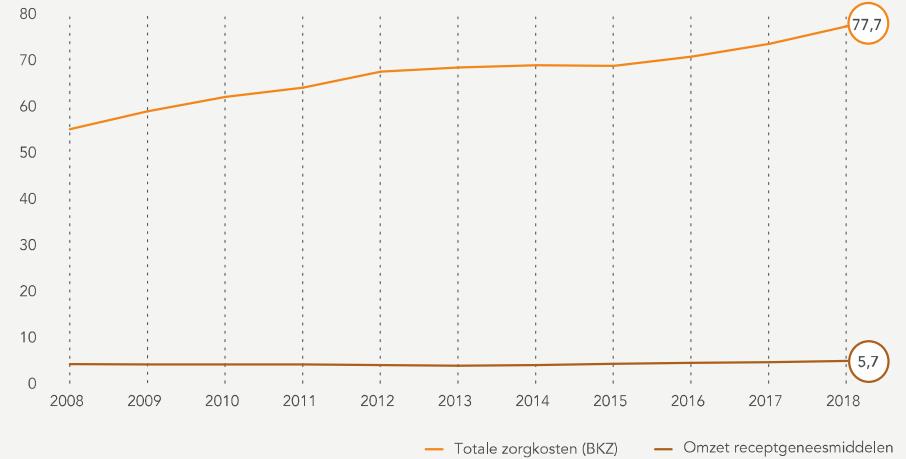
Wat is duur?

ONTWIKKELKOSTEN PER GENEESMIDDEL
2,2 MILJARD EURO



MEDICIJNEN BESLAAN 7% VAN HET TOTALE ZORGBUDGET

ZORGKOSTEN IN MILJARDEN EURO'S

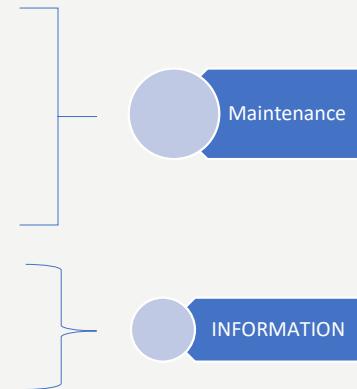


Duur is dat je weinig krijgt
voor veel geld

Wat zit er in een pil?



Excipients
Packaging
Drug substance
Overhead of the company
Research costs of other products
Marketing
Shareholders
Future sustainability contribution
Preclinical research
Clinical studies
Postmarketing studies



Duur. Prijzen omhoog – inhoud niet

1981 2021

Aut

1981

2021

Toename

Con

Eten

€36,000

€ 85,865

2,5 x

Gas

Huiz

€36,000

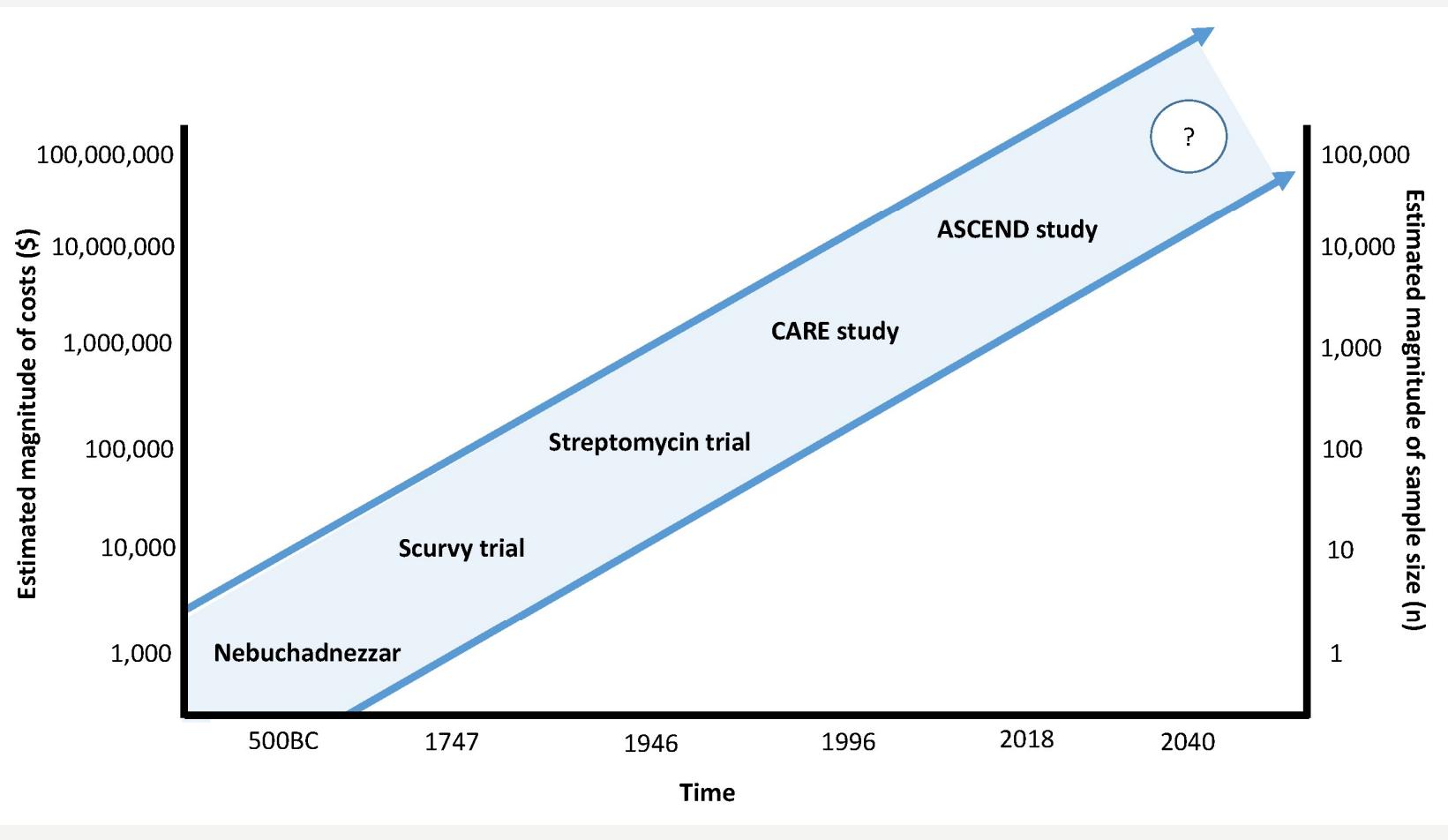
€3,800.000

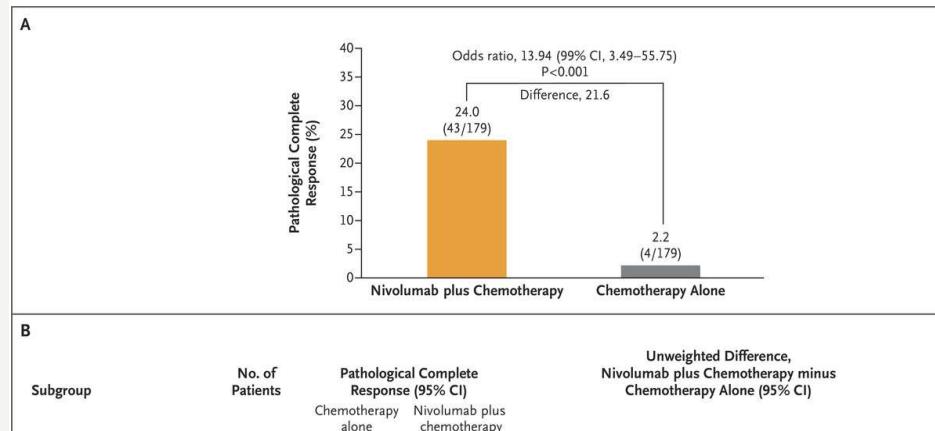
106x

Dur

Trials

Afnemend aantal antwoorden per dollar

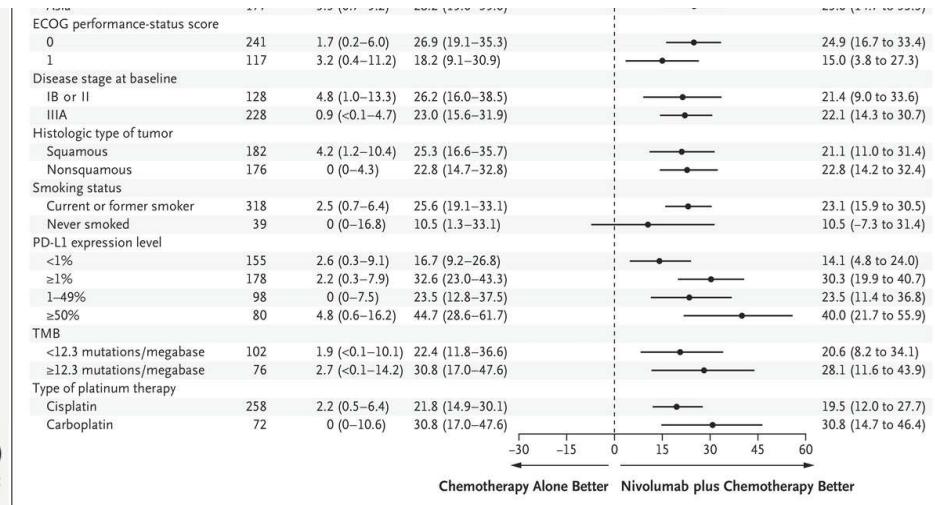




Regulatory Status of Dangling Accelerated Approvals of Checkpoint Inhibitors for Indications for Which Confirmatory Trials Did Not Verify Clinical Benefit.*				
Drug	Indication†	Primary Efficacy End Point	ODAC Vote	Current Status
Atezolizumab	Urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy expressing PD-L1 or ineligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status	ORR, 23.5% (95% CI, 16.2–32.2)†	Yes: 10 No: 1	Indication remains under discussion Confirmatory trial ongoing
Atezolizumab	With protein-bound paclitaxel for triple-negative breast cancer expressing PD-L1	PFS hazard ratio, 0.60 (95% CI, 0.48–0.77)	Yes: 7 No: 2	Indication withdrawn After ODAC vote: pembrolizumab converted to regular approval for same indication; OS benefit reported
Pembrolizumab	Urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy expressing PD-L1 or ineligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status	ORR, 29% (95% CI, 24–34)‡	Yes: 5 No: 3	Converted to regular approval for a revised population of patients ineligible for platinum-containing chemotherapy who have residual unmet need Confirmatory evidence generated

The Wild West of Checkpoint Inhibitor Development

Julia A. Beaver, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

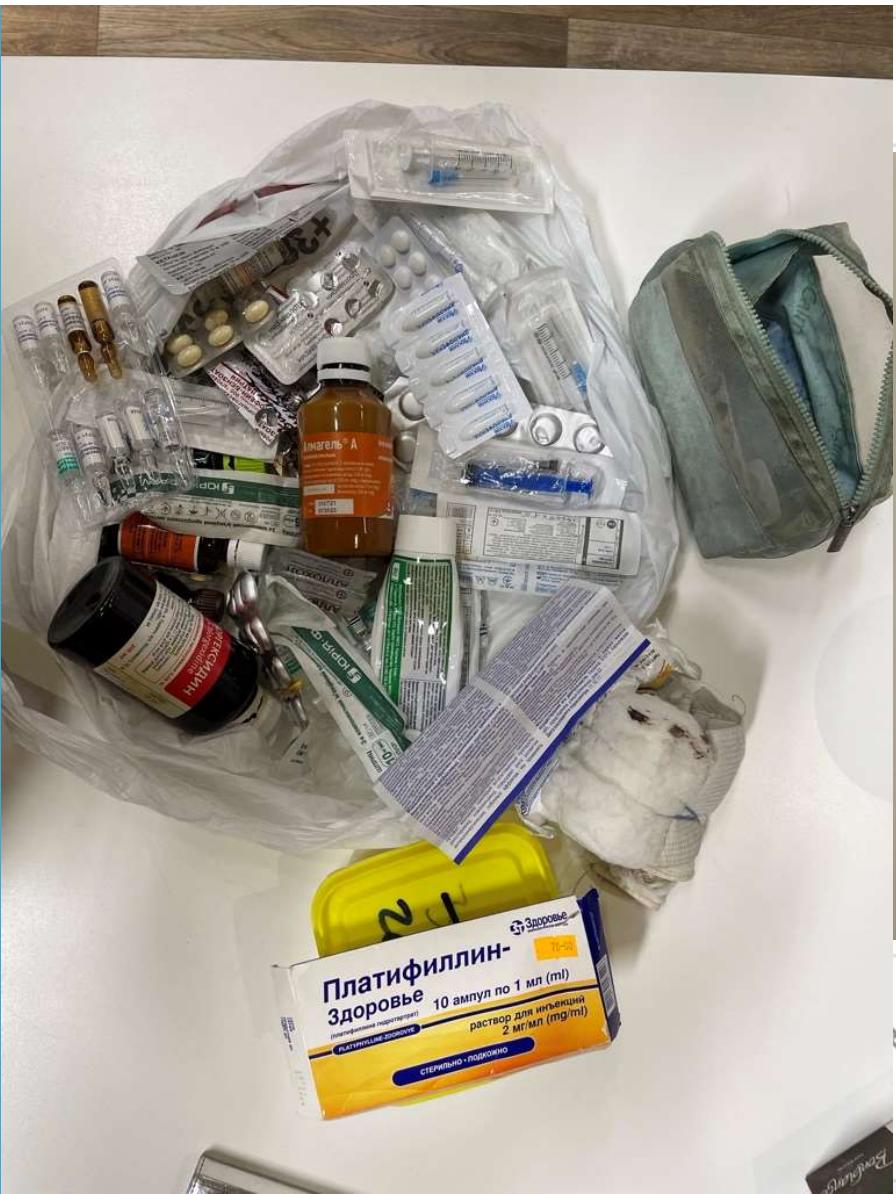


Nivolumab	Hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib	ORR, 14.3% (95% CI, 9.2–20.8)	Yes: 4 No: 5	Indication withdrawn
Atezolizumab	Urothelial carcinoma with progression during or after any platinum-containing chemotherapy, or within 12 months after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	ORR, 14.8% (95% CI, 11.1–19.3)	—	Withdrawn before ODAC meeting
Durvalumab	Urothelial carcinoma with disease progression during or after platinum-containing chemotherapy, or within 12 months after neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy	ORR, 17.0% (95% CI, 11.9–23.3)	—	Withdrawn before ODAC meeting
Nivolumab	Small-cell lung cancer with progression after platinum-based chemotherapy and at least one other line of therapy	ORR, 12% (95% CI, 6.5–19.5)	—	Withdrawn before ODAC meeting
Pembrolizumab	Small-cell lung cancer with disease progression at the time of or after platinum-based chemotherapy and at least one previous line of therapy	ORR, 19% (95% CI, 11–29)	—	Withdrawn before ODAC meeting

* Approval end points are from U.S. Prescribing Information on the date of accelerated approval. Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) votes were on the following question: "Should the indication be maintained pending conduct or completion of additional trial(s)?" All data on response rates are derived from single-arm trials. CI denotes confidence interval, ORR objective response rate, OS overall survival, PD-L1 programmed death ligand 1, and PFS progression-free survival.

† All indications are for advanced or metastatic disease.

‡ Data were censored because of ongoing response.



Fase 2



Belgie Canada Rusland Italie Taiwan Oostenrijk Israel Hongarije Romenie Nederland Portugal Australie Letland Nieuw-Zeeland Zweden

Maar het kan goedkoop en snel.

Recovery trial (totaal ca 20 miljoen all-in) geeft nu 11 antwoorden!

Kosten per patient 400

Vragen beantwoord

Lage dosis dexamethason

Tocilizumab

Baricitinib

REGN-COV2/Ronapreve

Hydroxychloroquine/Azithromycin/lopinavir

Geneesmiddelontwikkeling

Werken → Helpen

Hoe dan?

We weten niet of het helpt

Leven > dood

helpen = waarde

Een nieuw middel voor angina pectoris

Seattle Angina Questionnaire - 7 items [SAQ] [88479-1] ⓘ

Date Done	Time Done	Where Done	Comments
MM/DD/YYYY	Type a value	Select or type a value	Type a value
Name	Value	Unit	Comments
Activity limitations panel [88481-7] ⓘ			
Walking indoors on level ground [88480-9] ⓘ	Select one		
Gardening, vacuuming or carrying groceries [88478-3] ⓘ	Select one		
Lifting or moving heavy objects (e.g. furniture, children) [88477-5] ⓘ	Select one		
Over the past 4 weeks, on average, how many times have you had chest pain, chest tightness or angina? [88476-7] ⓘ			
Over the past 4 weeks, on average, how many times have you had to take nitroglycerin (nitroglycerin tablets or spray) for your chest pain, chest tightness or angina?	Select one		
[88475-9] ⓘ			
Over the past 4 weeks, how much has your chest pain, chest tightness or angina limited your enjoyment of life? [88469-2] ⓘ			
If you had to spend the rest of your life with your chest pain, chest tightness or angina the way it is right now, how would you feel about this?	Select one		
[88473-4] ⓘ			
Physical limitation score [88472-6] ⓘ	0	{score}	
Symptom frequency score [88471-8] ⓘ	0	{score}	
Quality of life score [88470-0] ⓘ	0	{score}	
Overall summary score [88474-2] ⓘ	0	{score}	

Copyright © 2022 Regenstrief Institute, Inc. All Rights Reserved. To the extent included herein, the LOINC table and LOINC codes are copyright © 1995-2022, Regenstrief Institute, Inc. and the Logical Observation Identifiers Enabled (LOIN) Consortium.

Generated from LOINC version 2.73.

Middelen die werken maar niet helpen

19:15 Zo 30 okt. *** 42%

Nederlandse versie
MONTRÉAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

Geborendatum:
Jaren opleiding:
Geslacht:
Naam:
Datum:

VISUOSPATIEEL/EXECUTIEF		Kopieer de kubus	Tekenen klok (tien over elf) (3 punten)	PUNTE
			[] Omtrek [] Cijfers [] Wijzers	/5
BENOEMEN				
		[]	[]	[] /3
GEHEUGEN		Lees de woorden op, proefpersoon moet ze nazeggen. Neem 2 maal af. Laat ze na 5 min. opnieuw opnemen.	GEZICHT FLUWEEL KERK MADELIEF ROOD	
		1e afname		
		2e afname		
AANDACHT		Lees de rij cijfers op (1 cijfer/sec). Proefpersoon moet ze in dezelfde volgorde nazeggen [] 2 1 8 5 4 Proefpersoon moet ze in omgekeerde volgorde nazeggen [] 7 4 2		/2
		Lees de rij letters op. De proefpersoon moet bij iedere letter A met zijn hand op de tafel tikken	Geen punten bij ≥ 2 ft	
		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		/1
TAAL		Serieel 7 aftrekken, beginnend bij 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 of 5 goed: 3 pt 2 of 3 goed: 2 pt 1 goed: 1 pt 0 goed: 0 pt		/3
		Zeg na: Ik weet alleen dat Jan vandaag geholpen zou worden. [] De kat verstoppte zich altijd onder de bank als er honden in de kamer waren. []		/2
		Fluency: Noem binnen één minuut zo veel mogelijk woorden die beginnen met de letter D [] (N ≥ 11 woorden)		/1
ABSTRACTIE		Overeenkomst tussen bijv. banaan en sinaasappel = fruit [] trein-fiets [] horloge-liniaal		/2
UITGESTELDE RECALL		Woorden moeten herinnerd worden zonder cue [] [] [] [] [] []	Punten alleen voor recall zonder cue	/5
Optioneel		Categoriecue [] Meerkeuzecue []		
ORIËNTATIE		[] Datum [] Maand [] Jaar [] Dag [] Locatie [] Plaats		/6
© Z.Nasreddine MD 2004, translated to Dutch by P.L.J. Dautzenberg and J.F.M. de Jonghe www.mocatest.org				TOTAAL /30 Tel er 1 pt bij op indien ≤ 12 jr opleiding



The Future of Clinical Trial Design: The Transition from Hard Endpoints to Value-Based Endpoints

Matthijs D. Kruizinga, Frederik E. Stuurman, Geert J. Groeneveld,
and Adam F. Cohen

Gevolgen

Grottere trials

Multinationaler en in LMI landen

Duur

Overgereguleerd

Minder representatief

Niet meer ‘real life’



Werken

Klinisch farmacologen

Frequente metingen

Modellen

CYPs

Helpen

Trialists

Events

Vragenlijsten

Infrequente metingen

Dit is een openbaar werk dat is gedeeld onder CC BY-NC

Oplossing is dus beter
meten of geneesmiddelen
helpen

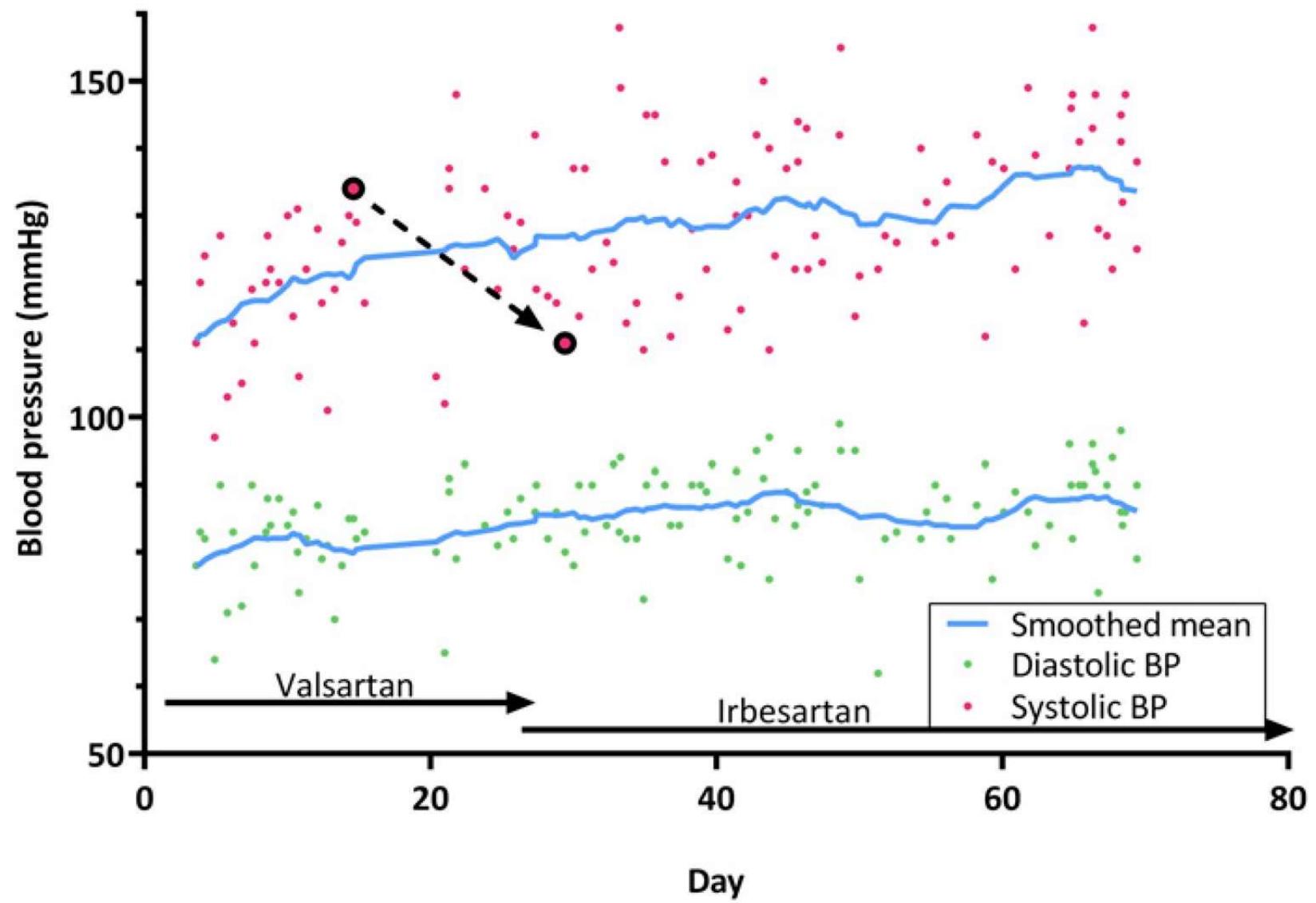
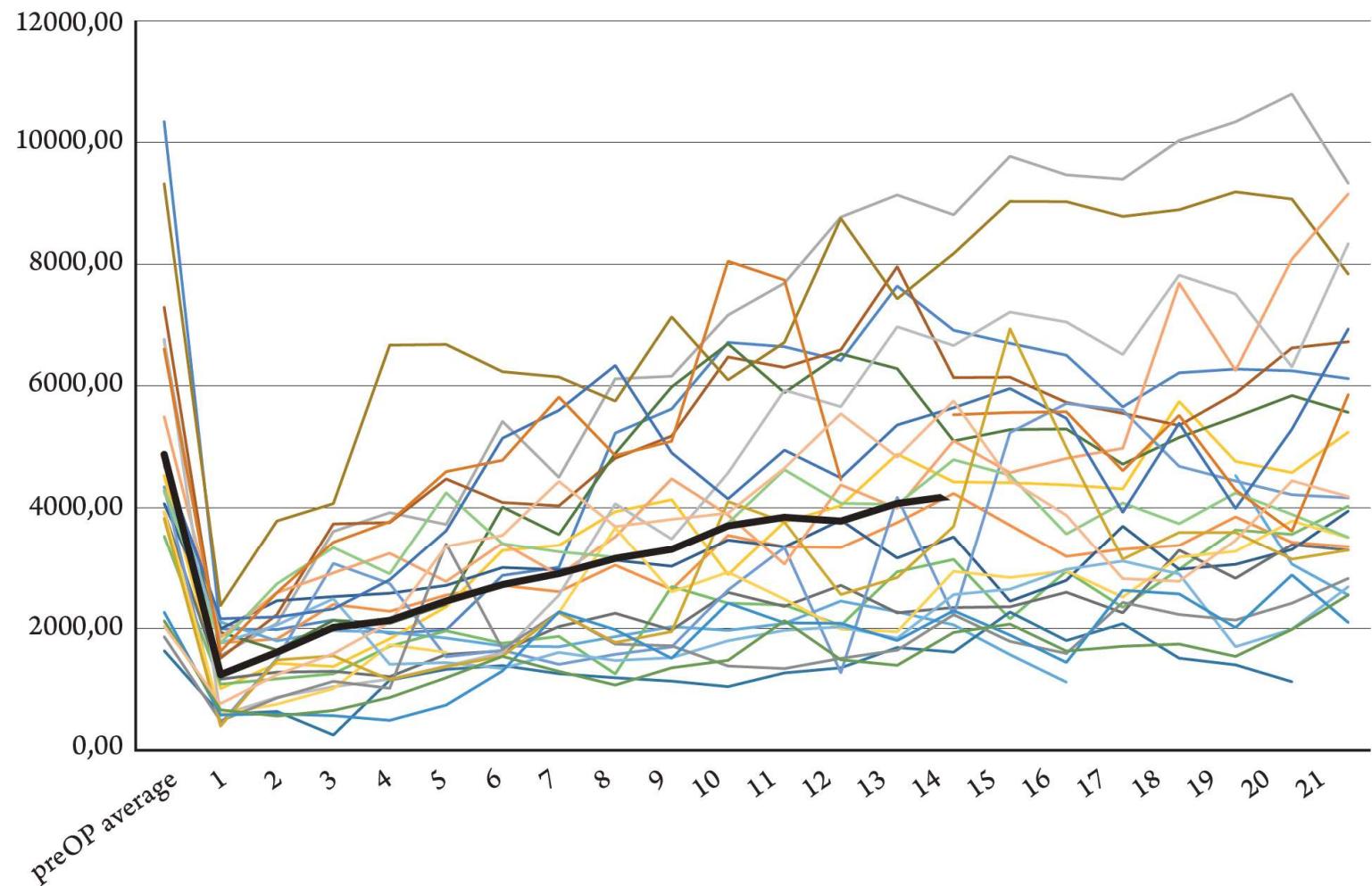


FIGURE 1 Activity tracker. Activity before surgery until 6 months after (separate line per patient). Activity before TKA was measured over a 2-week period. Activity dropped to a minimum after TKA for all patients.



Clinical research in children

Clinical research in children – in the future

- Home • Hospital
- Non-invasive measurements
- Invasive measurements
- Continuous
 - Big time intervals
- Personalised
 - One-size fits all
- No blood PK levels
 - Blood PK levels
- Can we do this differently?
 - New methods
 - New techniques
 - Natural environment / real world?





Digital biomarkers

Potential advantages:

Low burden

Non-invasive

Cost-reducing

Continuous monitoring

Real-world data

Personalized outcome measures

Patiënts have these devices

Potential voor AI treatment advice

Potential for remote clinical trials

Does it work?

What is normal?

Sensitive to change?

What is a clinically relevant improvement?



Structured validation

Development of Novel, Value-Based, Digital Endpoints for Clinical Trials: A Structured Approach Toward Fit-for-Purpose Validation

M. D. Kruizinga, F. E. Stuurman, V. Exadaktylos, R. J. Doll, D. T. Stephenson, G. J. Groeneveld, G. J. A. Driessen, and A. F. Cohen
Centre for Human Drug Research, Leiden, The Netherlands (M.D.K., F.E.S., V.E., R.J.D., G.J.G., A.F.C.); Juliana Children's Hospital, HAGA Teaching Hospital, The Hague, The Netherlands (M.D.K., G.J.A.D.); Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands (M.D.K., F.E.S., G.J.G., A.F.C.); and Critical Path for Parkinson's Consortium, Critical Path Institute, Tucson, Arizona (D.T.S.)

Selection

Technical validation

Clinical validation

Endpoint selection

Endpoint selection – pediatric asthma

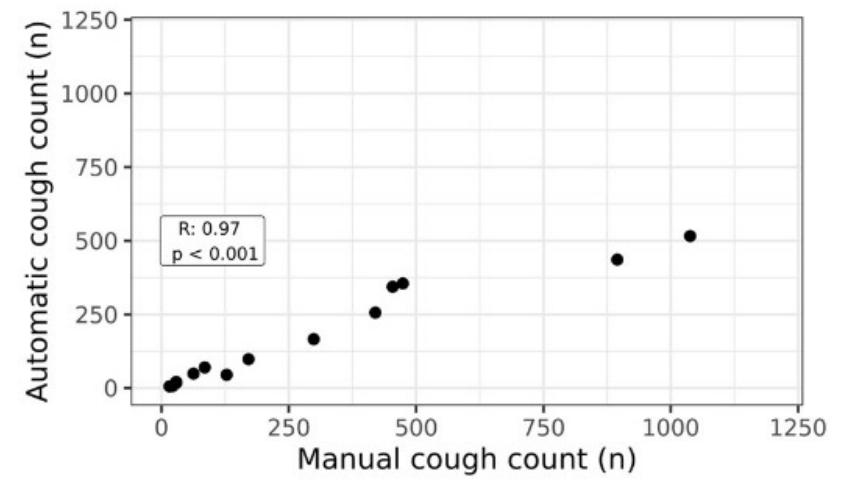


Technical validation

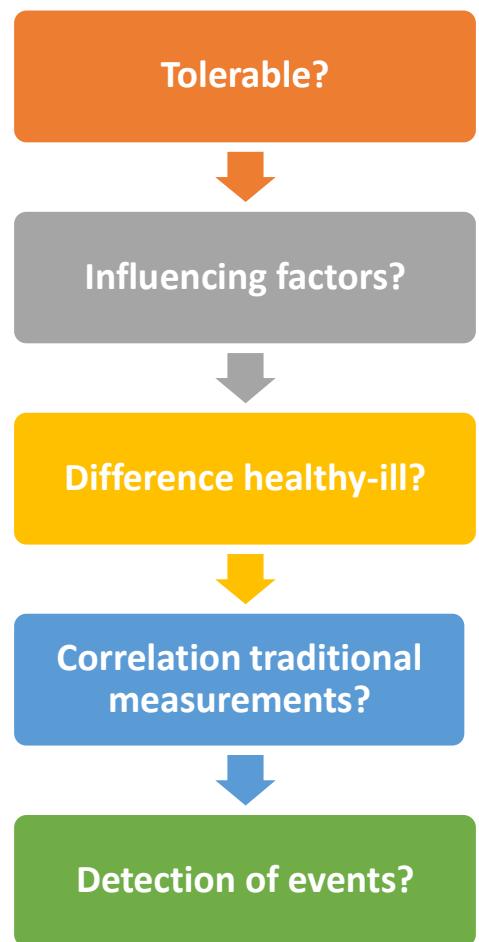




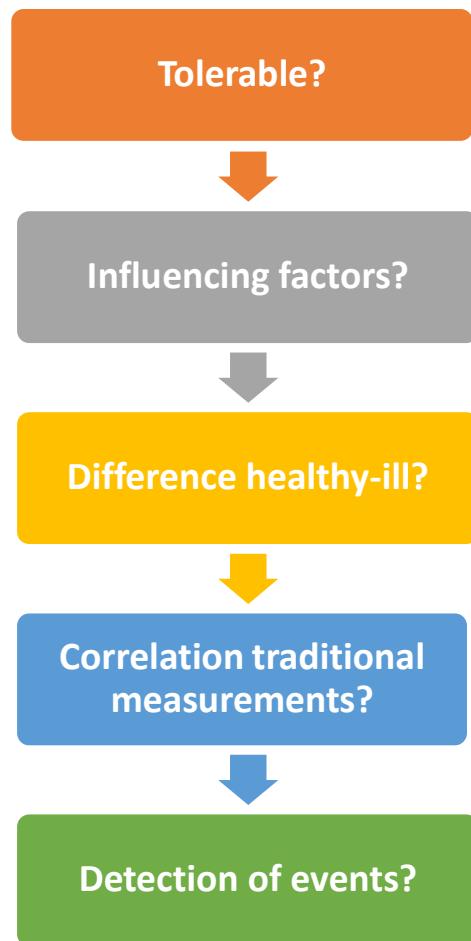
Cough detection algorithm



Clinical validation



Clinical validation



Clinical validation of digital biomarkers for pediatric patients with asthma and cystic fibrosis - Potential for clinical trials and clinical care

Matthijs D. Kruizinga, Esmée Essers, Frederik E. Stuurman, Yaçın Yavuz, Marieke L. de Kam, Ahnjili Zhuparris, Hettie M. Janssens, Iris Grootenhuis, Arven J. Sprij, Marianne Nuijsink, Adam F. Cohen, Gertjan J. A. Driessen
European Respiratory Journal 2021. DOI: 10.1183/13993003.00208-2021

Finding Suitable Clinical Endpoints for a Potential Treatment of a Rare Genetic Disease: the Case of ARID1B

Matthijs D. Kruizinga^{1,2} • Rob G.J.A. Zuiker¹ • Elif Sali¹ • Marieke L. de Kam¹ • Robert J. Doll¹ • Gijs W.E. Santen³ • Adam F. Cohen¹

Objective Home-Monitoring of Physical Activity, Cardiovascular Parameters, and Sleep in Pediatric Obesity

Janine M. Knijff^{a,b,c} Euphemia C.A.M. Houdijk^b Daniëlle C.M. van der Kaay^{b,d}
Youri van Berkel^{b,e} Luc Filippini^{b,e} Frederik E. Stuurman^{a,c} Adam F. Cohen^{a,c}
Gertjan J.A. Driessen^{b,f} Matthijs D. Kruizinga^{a,b,c}

Clinical validation

Tolerable?



Influencing factors?



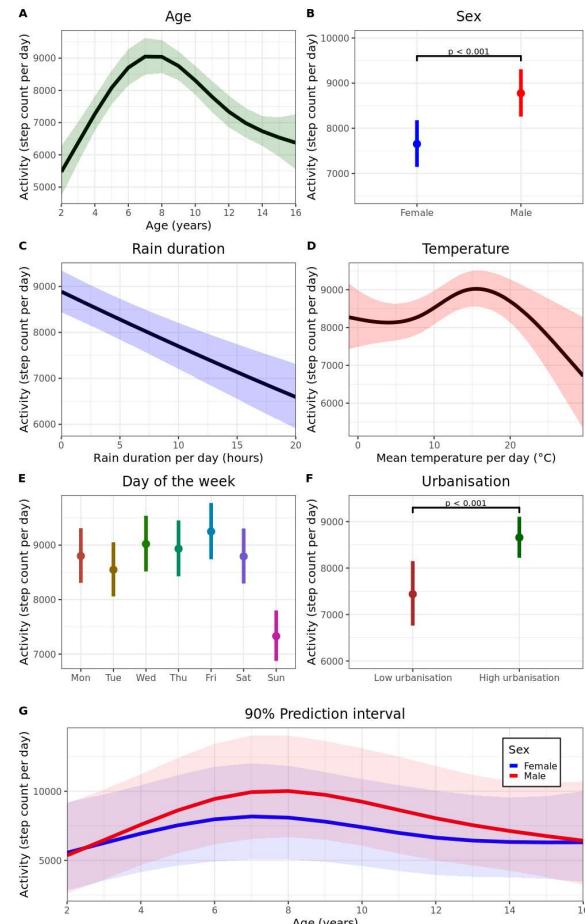
Difference healthy-ill?



Correlation traditional measurements?



Detection of events?



Clinical validation

Tolerable?



Influencing factors?



Difference healthy-ill?



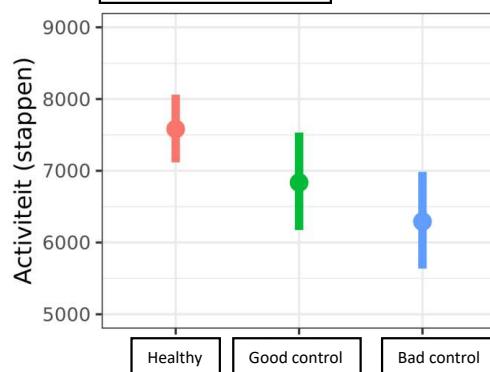
Correlation traditional measurements?



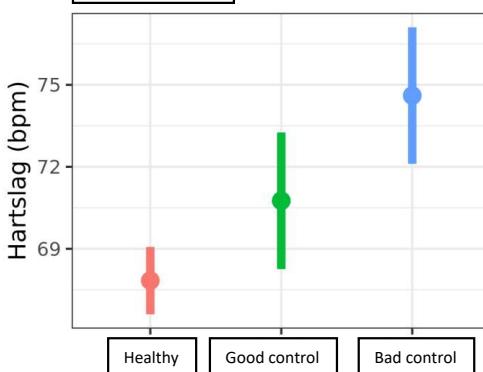
Detection of events?

Pediatric asthma

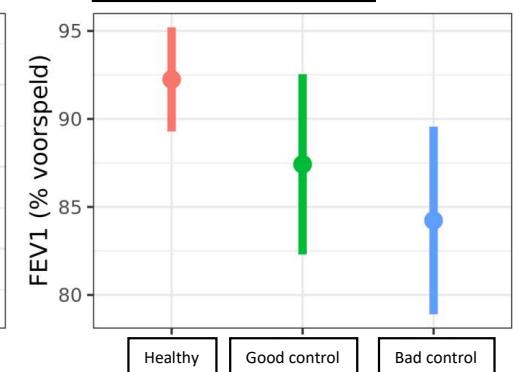
A Physical activity



B Heart rate



C Pulmonary function



Clinical validation

Tolerable?



Influencing factors?



Difference healthy-ill?



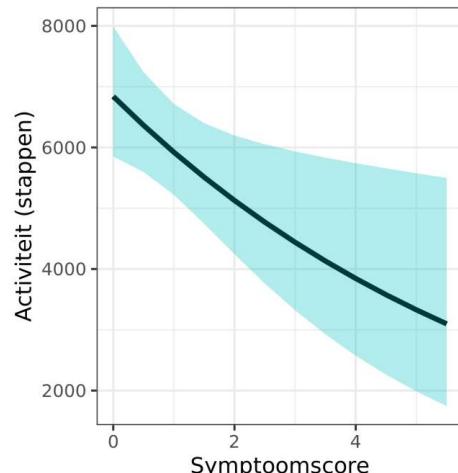
Correlation traditional measurements?



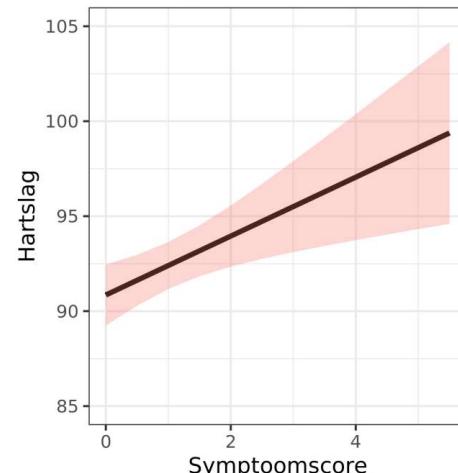
Detection of events?

Pediatric asthma

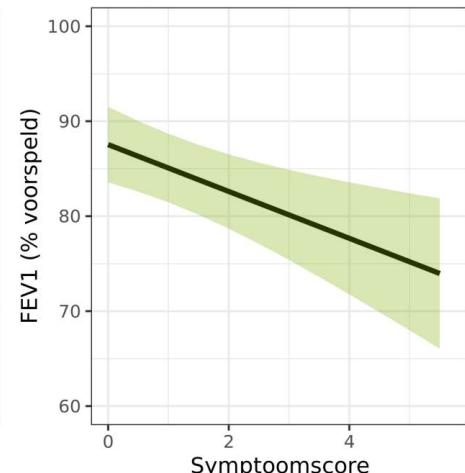
Physical activity



Heart rate



Pulmonary function



Clinical validation

Tolerable



Influencing factors?



Difference healthy-ill?

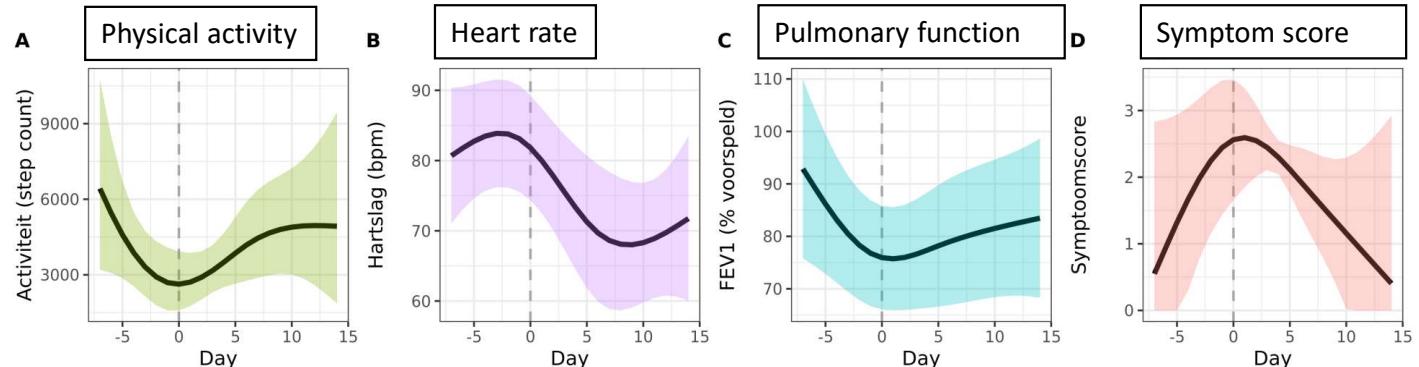


Correlation traditional
measurements?



Detection of events?

Pediatric asthma



Original Paper

Objective Monitoring of Facioscapulohumeral Dystrophy During Clinical Trials Using a Smartphone App and Wearables: Observational Study

Ghobad Maleki^{1,2*}, BSc; Ahnjili Zhuparris^{1,2*}, MSc; Ingrid Koopmans¹, MSc; Robert-Jan Doll¹, PhD; Nicoline Voet^{3,4}, MD, PhD; Otto Postma⁵, MSc; Adam Cohen¹, MD, PhD; Emilie van Brummelen¹, PhD; Geert Jan Groeneveld^{1,2}, MD, PhD; Joris de Maeyer⁵, PhD

¹Centre for Human Drug Research, Leiden, Netherlands

²Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

³RadboudUMC, Nijmegen, Netherlands

⁴Klimmendaal, Arnhem, Netherlands

⁵Facio Therapies, Leiden, Netherlands

*these authors contributed equally

Corresponding Author:

Joris de Maeyer, PhD

Facio Therapies

Galileiweg 8

Leiden, 2333BD

Netherlands

Phone: 31 496109262

Email: joris.demaeyer@facio-therapies.com



Wat moeten we doen?

Onderwijs (x3)

Transparantie van kosten van ontwikkeling

Herdefinieren van innovatie en innovatie beter belonen

Trials terug naar eigen land

Meten wat de waarde van therapie is

Dan pas p[raten over duur of goedkoop