

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2012



Paul Smits

‘Personalized medicine’ belangrijke
ontwikkeling in farmacotherapie



Christine Mummery

“iPS-cellen zijn als het ware
de nieuwe patiënt”

Galenus Geneesmiddelenprijs 2012

Abstral® ProStrakan Pharma B.V. | Benlysta® GlaxoSmithKline B.V. | Brinavess® Merck Sharp & Dohme B.V. |
Incivo® Janssen-Cilag B.V. | Jevtana® sanofi-aventis Netherlands B.V. | Prolia® Amgen B.V. | Removab® Fresenius
Biotech GmbH | Soliris® Alexion Pharma Netherlands B.V. | Yervoy® Bristol-Myers Squibb | Zytiga® Janssen-Cilag B.V.

Inhoud

Kwaliteit en veiligheid van farmacotherapie 3

Column door prof. dr. P. Smits,
juryvoorzitter en hoogleraar Klinische Farmacologie, UMC St Radboud Nijmegen

Winnaars Galenusprijzen 4

Interview met prof. dr. C.L. Mummery 6

Nieuwe mogelijkheden voor humane ziektemodellen



Galenus Geneesmiddelenprijs 2012 – kandidaten

- **Abstral®** 10
Tegen doorbraakpijn bij kanker
- **Benlysta®** 11
Nieuwe manier voor immunomodulatie bij behandeling van SLE
- **Brinavess®** 12
Snelle cardioversie met een gerust hart
- **Incivo®** 13
Nieuwe tijden voor de behandeling van hepatitis C
- **Jevtana®** 14
Een stap verder: Overleving van prostaatcarcinoom neemt verder toe
- **Prolia®** 15
Innovatieve farmacotherapie door nabootsing botfysiologie
- **Removab®** 16
Trifunctioneel antilichaam bij maligne ascites
- **Soliris®** 17
De eerste en enige geregistreerde therapie voor aHUS
- **Yervoy®** 18
Een nieuwe behandeling van gevorderd melanoom
- **Zytiga®** 19
Vormt nieuwe optie bij eindstadium prostaatkanker

ISSN: 2210-4518
Oplage: 10.000 exemplaren

EINDREDACTIE
Van Zuiden Communications B.V.
Mw. drs. M.J. Vreeburg
E-mail: vreeburg@vanzuidencommunications.nl

UITGEVER
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel.: 0172-47 61 91
Fax: 0172-47 18 82
www.vanzuidencommunications.nl

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE
Van Zuiden Communications B.V.

CONTACTGEGEVENS
© 2012, Stichting Galenusprijs Nederland,
p/a Ph.A. de l'Orme
Koningin Emmalaan 35
1191 BL Ouderkerk aan de Amstel

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel bestanddeel van deze uitgave noch de gehele uitgave mag worden vervaardigd, openbaar gemaakt of bewaard in een documentatiesysteem door middel van druk, fotokopie, microfilm of enige andere techniek dan na schriftelijke toestemming van de uitgever. Mening en beweringen, geuit in de artikelen en in de mededelingen in deze uitgave zijn die van de auteur(s) en behoeven niet noodzakelijkerwijs overeen te komen met die van de redactie en van de uitgever. De uitgave wordt met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Fouten (in de gegevensverwerking) kunnen echter niet altijd worden voorkomen. Met het oog hierop en omdat de ontwikkelingen in de medische wetenschap snel voortschrijden, wordt de lezer aangeraden onafhankelijk inlichtingen in te winnen en/of onderzoek te verrichten wat betreft de vermelde diagnostische methoden, doseringen van medicijnen enzovoort.

Aan deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. De redactie en de uitgever wijzen elke verantwoordelijkheid of aansprakelijkheid voor de juistheid van de gegevens af en garanderen noch ondersteunen enig product of enige dienst geadverteerd in deze uitgave, noch staan garant voor enige door de vervaardiger van dergelijke producten of diensten gemaakte beweringen.

FREQUENTIE
Verschijnt eenmaal per jaar.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Column

Kwaliteit en veiligheid van farmacotherapie

Kwaliteit en veiligheid wordt een steeds belangrijker item in de gezondheidszorg. Dit geldt niet alleen voor diagnostiek, maar juist ook voor de therapie. De twee interventies die het leeuwendeel van de therapeutische mogelijkheden binnen de gezondheidszorg omvatten zijn 1) het chirurgisch mes, en 2) het geneesmiddel. Voor het chirurgisch mes is het voor iedere leek duidelijk dat er grote deskundigheid van de arts nodig is om kwaliteit en veiligheid te leveren. Chirurgie vergt verregaande kennis, inzicht, precisie en continue bij- en nascholing om optimale resultaten te kunnen leveren. Een chirurg die hier niet aan voldoet, maakt vermijdbare fouten met alle gevolgen van dien. Voor de leek is het minder duidelijk dat dit precies zo geldt voor farmacotherapie. Het voorschrijven van geneesmiddelen vergt ook verregaande kennis, inzicht, precisie en continue bij- en nascholing, en als daaraan niet wordt voldaan dan leidt dit ook tot vermijdbare morbiditeit en mortaliteit. Het is ook niet voor niets dat al de 10 thema's van het nationale veiligheidsprogramma van ziekenhuizen (www.vmszorg.nl) in meer of mindere mate te maken hebben met geneesmiddelen of farmacotherapie.

Bij de registratie van nieuwe geneesmiddelen is de balans tussen kwaliteit en veiligheid van doorslaggevend belang. De zogenoemde benefit/risk-verhouding bepaalt of een geneesmiddel wordt toegelaten tot de markt. De kwaliteit en effectiviteit is daarbij het makkelijkst te documenteren. In het ideale geval is er sprake van een plausibel werkingsmechanisme dat zich vertaalt in relevante gezondheidswinst. Die gezondheidswinst kan worden gemeten met surrogaatparameters of met 'harde'

eindpunten (morbiditeit en mortaliteit). Het documenteren van de veiligheid is minder makkelijk. Veiligheid van een geneesmiddel bewijst zich pas als het geneesmiddel langere tijd wordt gebruikt door grote groepen patiënten. Zeker als het zeldzame bijwerkingen betreft, laten die zich in de beginfase nog niet zien. Zo kon het gebeuren dat geneesmiddelen die zelfs de Galenusprijs hadden binnen-gesleept later van de markt moesten worden gehaald vanwege ernstige bijwerkingen. Gelukkig zijn dat de uitzonderingen. Vele middelen die de Galenusprijs hebben gewonnen bleken ook op de langere termijn geneesmiddelen met een goede tot uitstekende benefit/risk-ratio.

Optimalisatie van de benefit/risk-ratio van geneesmiddelen kan worden bereikt door verdergaande individualisering van diagnostiek en therapie. Het begrip 'personalized medicine' omschrijft dit het krachtigst, en laat zich best vertalen als: diagnostiek en therapie op maat. Ontwikkelingen op dit gebied kunnen zowel de teller als de noemer van het quotiënt benefit/risk in gunstige zin beïnvloeden. Uitbreiding van de diagnostiek van een bepaalde ziekte met genetische profilering kan de kans op genezing vergroten. Het inperken van de indicatie van het geneesmiddel tot die geselecteerde groep leidt dan tot een hogere kwaliteit van de farmacotherapie. Tegelijkertijd kunnen op grond van farmacokinetische of -dynamische gronden patiënten worden uitgesloten van de betreffende medicatie ter voorkóming van (ernstige) bijwerkingen. Daarmee stijgt de benefit/risk-ratio verder.

'Personalised medicine' wordt niet alleen gedreven door genetische profielen. De evidente verschillen tussen man en vrouw, tussen kind, volwassene



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. P. Smits
Voorzitter jury Nederlandse
Geneesmiddelprijzen

en oudere, tussen verschillende etnische groepen en tussen allerlei andere subgroepen kan vanuit epidemiologisch en statistisch perspectief ook leiden tot individualisering van het farmacotherapeutisch advies. De ontwikkeling van experience-based tot evidence-based medicine heeft ons met name door de wet van de grote getallen veel geleerd, maar heeft als groot nadeel dat de conclusies zijn gebaseerd op een gemiddelde response. 'Personalised medicine' kan ons middels genetische profilering en 'individual patient data meta-analysis' weer een fase verder brengen dan evidence-based medicine. Het is mooi te constateren dat we de afgelopen jaren deze ontwikkeling ook terugzien in de dossiers die zijn ingediend voor de Galenus Geneesmiddelenprijs.

Prof. dr. P. Smits, internist – farmacoloog
Thans decaan / vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud te Nijmegen

Winnaars van de Galenus Researchprijs

Jaar	Naam	Instelling	Onderzoek
1994	Dr. A.H. Schinkel	AVL	P-glycoproteïnen als bewaker voor wat er in en uit de cel kan, vooral bij de bloed-hersenbarrière
1996	Prof. dr. R. Leurs	LACDR/VU	Molecular biology's increasing impact in drug research: implications for histamin receptors
2001	Prof. dr. H.M.W. Verheul	VUmc	De rol van trombocyten in de angiogenese bij tumoren
2002	Prof. dr. M.J. Smit	LACDR/VU	Spontaan actieve receptoren en implicaties voor geneesmiddelenonderzoek
2003	Prof. dr. K. Poelstra	RUG	Endotoxinedetoxicatie en drug targeting
2004	Dr. T.I.F.H. Cremers	RUG	Augmentatie werking SSRI door deze te combineren met een remmer van de 5-HT _{2c} -serotoninereceptor
2005	Dr. G.A. Rongen	UMC St Radboud	Translationeel onderzoek naar ischemische preconditionering
2006	Dr. M. van Eck	Universiteit Leiden	Rol van cholesterol bij de ontwikkeling van arteriosclerotische laesies
2007	Dr. B.Ch. Oostenbrink	LACDR / VU	Computersimulaties van geneesmiddel-eiwitinteracties. Structuur, flexibiliteit en vrije bindingsenergie
2008	Dr. O.C. Meijer	LACDR / LUMC	Interacties tussen corticosteron en serotoninereceptoren. Glucocorticoïd stress hormonen, stress en hersenziektes
2009	Dr. R.M. Schiffelers	Universiteit Utrecht	Klinische consequenties van circulerende nanodeeltjes
2010	Dr. R. Masereeuw	UMC St. Radboud	De rol van de ABC-transporters bij acute nierschade door geneesmiddelen
2011	Dr. I. de Esch	VUmc	Fragment-based drug discovery: small becomes big in medicinal chemistry

Winnaars van de Galenus Geneesmiddelenprijs

Jaar	Productnaam	Indicatie	Bedrijf
1993	Ilomedine	perifeer vaatlijden	Schering Nederland
1994	Recombine	hemofilie A	Baxter
1995	Enablex	reumatische ziekten	Pfizer
1996	Campral	alcoholabusus	Merck
1997	CellCept	transplantaties	Roche
1998	Tasmar	ziekte van Parkinson	Roche
1999	Viagra	erectiestoornissen	Pfizer
2000	Remicade	ziekte van Crohn	Schering-Plough
2001	Herceptin	borstkanker	Roche
2002	Glivec	CML en GIST	Novartis Pharma
2003	Xigris	sepsis	Eli Lilly Nederland
2004	Fuzeon	hiv	Roche
2005	Velcade	multipel myeloom	Janssen Cilag
2006	Avastin	dikkedarmkanker	Roche
2007	Gardasil	HPV-virus	SPMSD
2008	Januvia	diabetes type 2	Merck Sharp & Dohme
2009	Celsentri	hiv	Pfizer
2010	Nplate	ITP	Amgen
2011	Arzerra	CLL	GlaxoSmithKline



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Interview

Nieuwe mogelijkheden voor humane ziektemodellen

“iPS-cellen zijn als het ware de nieuwe patiënt”



Prof. dr. C.L. Mummery

Slechts vier genen zijn nodig om een menselijke cel om te vormen tot een stamcel die vervolgens kan uitgroeien tot vele andere celtypen. Deze *induced pluripotent stamcellen* (iPS-cellen) zijn zeer veelbelovend voor medisch onderzoek. Prof. dr. C.L. (Christine) Mummery, hoogleraar Ontwikkelingsbiologie op de afdeling Anatomie en Embryologie van het LUMC, is expert op het gebied van stamcellen en houdt dit jaar de eerste Galenusprijslezing. Zij ziet iPS-cellen als ‘de nieuwe patiënt’.

Voor het grote publiek heeft prof. dr. Mummery de afgelopen jaren enkele boeken geschreven over stamcellen en de wetenschap daarachter. Voorlichting is nodig, vindt zij, want het onderwerp is altijd omgeven geweest door ethische vragen en maatschappelijk debat. Met name het gebruik van embryo's voor het verkrijgen van stamcellen stuitte op weerstand. De Amerikaanse president George Bush gebruikte medio 2006 zelfs voor het eerst zijn vetorecht om een wetsvoorstel ter verruiming van dat soort stamcelonderzoek te blokkeren. Onder president Obama is de wetgeving weer versoepeld.

Organen en weefsels herstellen

Stamcellen hebben altijd tot de verbeelding gesproken. Ze kunnen immers uitgroeien tot elk willekeurig type lichaamscel en theoretisch beschadigde organen en weefsels vervangen of herstellen. Stamcellen zouden vele ziekten kunnen genezen, zoals Alzheimer, diabetes en Parkinson. Ook het mogelijke herstel van een beschadigd hart is vaak als voorbeeld genoemd, maar dat is volgens prof. Mummery nou juist erg moeilijk. “Want het hart is zeer complex. Stamcellen moeten daar op de juiste plek en in de juiste richting integreren en op de juiste manier meedoen met de geleiding van elektrische prikkels. Dat is niet eenvoudig. Alleen bij proefdieren

is geëxperimenteerd met stamcellen die waren opgekweekt tot kloppende hartcellen. Ze blijken goed in het hart te worden opgenomen, maar bij mensen bestaat het risico dat ze niet helemaal synchroon kloppen met de bestaande hartcellen. Toch hebben stamcellen de hooggespannen verwachtingen voor humaan gebruik inmiddels voor een deel waargemaakt. Wij gebruiken stamceltherapie standaard voor bijvoorbeeld bloedaandoeningen.”

Embryonale stamcellen

In 1998 kreeg het stamcelonderzoek een nieuwe impuls met de isolatie van embryonale stamcellen. Dr. Thomson van de Universiteit van Wisconsin haalde deze

*Onderzoek is hier
wel toegestaan, maar
er is geen extra geld*

uit de binnenste celmassa van menselijke embryo's. Hij werkte met rest-embryo's van ivf-klinieken en kweekte daarmee de eerste pluripotente stam-

cellijn. Sindsdien zijn er wereldwijd enkele honderden verschillende stamcellijnen geïsoleerd.

Echter, ook deze handeling riep direct ethische vragen op. Mag je embryo's voor dit doel gebruiken? Engeland was in 2000 het eerste Europese land dat hiervoor een wet aannam en onder strikte voorwaarden toestond om met deze techniek te experimenteren. Nederland volgde in 2002 met de Embryowet, die bepaalde dat embryo's niet speciaal mogen worden gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek. Embryo's die 'over zijn' van ivf-behandelingen mogen – met toestemming van de ouders – wel worden gebruikt. Voor de wetenschap is er toch een belangrijk verschil tussen de Engelse en de Nederlandse wet, vertelt prof. Mummery: "In Engeland werd meteen tien miljoen pond vrijgemaakt voor onderzoek. In Nederland niet. Het onderzoek is hier dus wel toegestaan, maar er is geen extra geld beschikbaar."

Er is nog een ander type stamcellen, namelijk de zogeheten volwassen (adult) stamcellen. Deze bevinden zich in alle organen en weefsels in het lichaam. De bekendste en beste vindplaats van adult stamcellen is het beenmerg. Het gebruik van deze stamcellen kent niet de ethische bezwaren, maar een nadeel is wel dat ze moeilijk zijn te isoleren. Bovendien kunnen ze niet meer uitgroeien tot elk willekeurig celtype. Dit beperkt het gebruik van adult stamcellen aanzienlijk. In het LUMC wordt onderzoek gedaan met een bepaald type adulte stamcel, namelijk de mesenchymale stamcel. "Die kunnen we uit bijna alle lichaamsweefsels halen en ze kunnen uitgroeien tot bot-, vet- en kraakbeencellen", vertelt prof. Mummery. "We doen nu een trial voor toepassing bij de ziekte van Crohn."

Terugprogrammeren

Stamcelonderzoek heeft altijd knelpunten gekend. De opwinding was dan ook groot toen in 2006 een nieuwe techniek werd gepubliceerd die geen last had van alle bezwaren. In Japan

Curriculum Vitae

Prof. dr. Christine Mummery is van oorsprong een Britse wetenschapper. In 1978 startte zij in Utrecht bij het Hubrecht Laboratorium en de Universiteit Utrecht. Hier richtte zij zich op biofysisch onderzoek naar neuroblastoom, een tumor bij kinderen waarvoor de kiem al tijdens de embryonale fase wordt gelegd. Tevens raakte ze betrokken bij onderzoek naar het teratocarcinoom, een embryonale tumor in de zaadbol (de tumor waarvan wielrenner Lance Armstrong is genezen). Toen in 1998 humane embryonale stamcellen werden geïsoleerd, bleken die vrijwel identiek aan de stamcellen van een teratocarcinoom. Dat gaf haar een voorsprong in het onderzoek. In 2002 werd ze hoogleraar in Utrecht. Sinds 1 april 2008 is zij hoogleraar Ontwikkelingsbiologie bij het LUMC. Op 1 juni 2011 is zij tevens aangesteld als bestuurslid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

lukte het prof. Yamanaka om gewone lichaamscellen terug te programmeren tot stamcellen, die *induced Pluripotent stem cells* (iPS-cellen) werden genoemd. Die methode was makkelijker dan verwacht, vertelt Mummery. "Hij zocht naar ver-

Wanneer de vier genen in een lichaamscel worden gebracht, worden deze actief en zetten een 'terugdifferentiatie' van de lichaamscel in gang tot pluripotente stamcel. Dit is gelukt met vele typen cellen, zoals cellen uit het wangslimvlies, bloedcellen, restweefsel van operaties en in het LUMC zelfs met melktanden van kinderen.

Aanvankelijk reageerden celbiologen met veel ongeloof

schillen tussen gedifferentieerde cellen en embryonale stamcellen. De verschillen kon hij reduceren tot slechts vier genen. Dat zijn genen van vier transcriptiefactoren, die normaal in het DNA voorkomen maar daar niet meer actief zijn. Als je die genen in bijvoorbeeld een huidfibroblast inbrengt, wordt die cel weer een stamcel. Aanvankelijk reageerden celbiologen met veel ongeloof. Het heeft Yamanaka twee jaar gekost om het onderzoek gepubliceerd te krijgen. Maar nu stáát de methode. Die is nog verder verbeterd en er zijn inmiddels duizenden publicaties over iPS-cellen."

Nieuwe wegen

Deze iPS-cellen openen nieuwe wegen voor medisch onderzoek. Prof. Mummery geeft een voorbeeld: "Stel, een cardioloog heeft een patiënt met een genetische afwijking voor de hartfunctie. Dan kun je lichaamscellen van deze patiënt nemen en omvormen tot iPS-cellen, die vervolgens de genetische afwijking hebben. De iPS-cellen kun je in kweek laten ontwikkelen tot hartcellen met dezelfde genetische afwijking en daar onderzoek mee doen. Je kunt er bijvoorbeeld de werking en bijwerkingen van medicijnen op testen. Op den duur hoeft je die tests dus niet meer bij de patiënt of bij proefdieren uit te voeren. De iPS-cellen zijn eindeloos in kweek te houden en zijn daarmee een oneindige bron van verscheidene humane lichaamscellen. Het is ook mogelijk weefsel te kweken bestemd voor transplantatie. Er zal dan geen afstoting zijn, omdat het weefsel immers van de patiënt zelf afkomstig is.

Onduidelijkheden

Over genetische herprogrammering bestaan nog veel onduidelijkheden. Zo is inmiddels gebleken dat iPS-cellen niet tot alle celtypen kunnen differentiëren. Waarschijnlijk hebben de oorspronkelijke cellen nog een 'epigenetisch geheugen' dat niet wordt gewist tijdens de herprogrammering. Bovendien kunnen iPS-cellen bij genetisch identieke muizen toch een immuunreactie opwekken, wellicht door mutaties tijdens het proces van herprogrammering. Ook blijft er een risico op kanker, omdat een van de vier ingebrachte genen een oncogen is. Onderzoekers zoeken nu naar methoden om dit gen te inactiveren na de herprogrammering, of zelfs om dit gen weg te laten uit de procedure. Een ander punt is dat veel ziekten pas op latere leeftijd optreden. Stamcellen zijn echter feitelijk jonge cellen. "We moeten deze cellen dus eerst 'oud' maken, bijvoorbeeld om neuronen te kunnen bestuderen bij de ziekte van Parkinson. Dat is nog een technisch probleem, waar hard aan wordt gewerkt", aldus prof. Mummery.

De iPS-cellen bieden de mogelijkheid van humane ziektemodellen. Deze cellen zijn als het ware de nieuwe patiënt. Er ligt een grote potentie voor bijvoorbeeld het ontwikkelen van nieuwe medicijnen." Dit geeft de mogelijkheid allerlei onderzoeken te doen, zonder de patiënt zelf als onderzoeksobject in te zetten. Die

Je kunt een cellijn maken per patiënt: therapie op maat

wens bestaat al langer, vertelt Mummery. "Het idee is geboren met het kloneringsonderzoek. Bij muizen is het wel gelukt om stamcellen te maken uit een kloon, maar niet bij de mens. Ook dergelijk onderzoek kende ethische knelpunten. Nu vindt nergens meer humaan kloneringsonderzoek plaats. Ik denk dat ook embryonale stamcellen een tussen-

fase zijn. Die zullen mogelijk in de toekomst niet meer nodig zijn."

iPS-faciliteit

In het LUMC werden in 2008 de eerste iPS-cellen van Nederland gemaakt. Begin 2011 heeft het LUMC een speciale iPS-faciliteit geopend. Daar worden iPS-cellijnen gemaakt voor afdelingen in het ziekenhuis, momenteel circa 10 tot 20 per jaar. Onderzoekers kunnen hier een cursus volgen voor het kweken van stamcellen. Het maken van iPS-cellen is niet heel moeilijk, maar wel arbeidsintensief en het duurt ongeveer drie maanden.

Voor het in gang zetten van de teruggedifferentiatie van een lichaamscel tot een iPS-cel is in feite weinig nodig. De vier genen worden met behulp van een virus in de cel gebracht. Dat gebeurde aanvankelijk met retrovirale vectoren. "Daarvoor was het hoogste veiligheidsniveau nodig", zegt prof. Mummery. "Maar nu gebruiken we vectoren van lentivirussen die veiliger zijn."

Het inbrengen van de genen zorgt ervoor dat deze actief worden. Het verloop van het hele proces is nog niet helemaal duidelijk, maar de vier genen activeren een heel netwerk van andere

genen. Daarbij verdwijnen de meeste eigenschappen van de oorspronkelijke cel. Na 30 dagen kunnen de iPS-cellen worden geoogst en is het mogelijk ze te laten differentiëren tot bepaalde celtypen.

Veel toepassingen

De aanvankelijke hoge verwachtingen over iPS-cellen zijn inmiddels wel iets getemperd (zie *kader*). Desondanks ziet prof. Mummery veel toepassingen voor deze nieuwe generatie stamcellen. "Ik denk dat het kan leiden tot mildere vormen van chronische ziekten. Bijvoorbeeld bij de ziekte van Parkinson of ALS zijn er al symptomen lang voordat de ziekte zichtbaar wordt. Met behulp van iPS-cellen kun je medicijnen ontwikkelen die de eerste verschijnselen uitstellen. Je kunt een cellijn maken per patiënt en daar van alles op testen, zoals combinaties van medicijnen. Zo kun je therapieën op maat ontwikkelen. Ik denk ook dat diabetes in de toekomst is te behandelen met stamcellen. Doordat je weefsel kunt kweken, hoeft je niet meer te wachten op een donor."

In de VS worden al stappen gemaakt naar de kliniek. Zo wil een onderzoeksteam in Californië starten met de behandeling van patiënten met de ernstige huidziekte epidermolysis bullosa met weefsel dat is gekweekt uit iPS-cellen. In Londen is de behandeling gestart van patiënten met ouderdomsblindheid macula degeneratie met embryonale stamcellen.

Ook farmaceutische bedrijven zijn zich volgens Mummery aan het oriënteren voor grootschalige studies. "Er moet nog heel veel werk worden gedaan. Maar de belofte is er. Dit is een zeer interessante ontwikkeling."

Drs. K. Vermeer,
wetenschapsjournalist

INCIVO® (telaprevir) verkorte productinformatie
Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



Samenstelling: INCIVO® filmomhulde tabletten. Elke tablet bevat 375 mg telaprevir. **Farmaceutische vorm:** Gelé, capsulevormige tablet van ongeveer 20 mm lang, waarop aan één kant '1375' staat. **Indicaties:** INCIVO, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van genotype 1 chronische hepatitis C bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose) (1) die nooit eerder behandeld zijn met directe antivirale therapie (2). De eerste behandeling moet worden ingezet met of zonder peginterferon alfa als monotherapie of in combinatie met ribavirine, waaronder patiënten met een recidief, partiële responders en patiënten zonder respons (null responders). **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling met INCIVO dient te worden gestart en gevolgd door een arts met ervaring in de behandeling van chronische hepatitis C. INCIVO, 750 mg (twee filmomhulde tabletten van 375 mg) dient iedere 8 uur oraal met voedsel te worden ingenomen (de totale dagelijkse dosis is 6 tabletten (2.250 mg)). INCIVO moet worden toegediend in combinatie met ribavirine en/of peginterferon alfa-2a ofwel -2b. Aanbevolen wordt dat patiënten met ribavirine-inzaar van het hepatitis C virus (HCV-RNA) > 1.000 IE/ml in week 4 of week 12 met de behandeling stoppen. **Behandelduur:** De behandeling met INCIVO moet worden gestart in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine en gedurende 12 weken worden aangehouden. Patiënten zonder cirrose die therapieën zijn of een recidief hadden op een eerdere behandeling, en bij wie HCV-RNA ondetecteerbaar is in week 4 en 12, moeten additioneel nog 12 weken behandeld worden met alleen peginterferon alfa en ribavirine, voor een totale behandelduur van 24 weken. Voor alle andere patiënten wordt een additionele behandelingsperiode van 30 weken met alleen peginterferon alfa en ribavirine aanbevolen, voor een totale behandelingsduur van 48 weken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende gebeurtenissen. Dit zijn onder andere de werkzame stoffen alfuzosine, amiodaron, bupropion, klonidine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, moederkornalkaloiden (dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine), lovestatine, simvastatine, atorvastatine, sildenafil of tadalafil (alleen indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie) en oraal toegediend midazolam of triazolam. Gelijktijdige toediening met klasse-1a- of -III-antiarritmica, behalve intraveneus lidocaine. Gelijktijdige toediening van INCIVO met werkzame stoffen die CYP3A sterk induceren, bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid (Hypericum perforatum), carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital en dus kunnen leiden tot lagere blootstelling en verlies van werkzaamheid van INCIVO. **Gebruik van INCIVO met CYP3A-remmers:** Het gebruik van INCIVO met CYP3A-remmers moet worden beperkt tot de behandeling van acute infecties van de bovenste luchtwegen. **Belangrijke waarschuwingen en voorzorgen:** Ernstige rash. In placebogecontroleerde fase-2- en fase-3-studies werd ernstige rash (voornamelijk eczemaatous, met jeuk en die meer dan 50% van het lichaamsoppervlak beslaat) gemiddeld bij 4,8% van de patiënten die behandeld werden met het INCIVO-combinatiedrugmiddel tegenover 0,4% van de patiënten die behandeld werden met peginterferon alfa en ribavirine. In placebogecontroleerde fase-2- en fase-3-studies had 0,4% van de patiënten vermoedelijk *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS). In de klinische praktijk met INCIVO had minder dan 0,1% van de patiënten Stevens-Johnsonsyndroom. Al deze reacties werden veroorzaakt door stopzetting van de behandeling. Voorschrijvers dienen ervoor te zorgen dat de patiënten volledig geïnformeerd zijn over het risico op ernstige rash en dat ze hun voorschrijver arts onmiddellijk moeten raadplegen zodra ze een nieuwe rash krijgen of als een bestaande rash verergert. Alle gevallen van rash moeten regelmatig gecontroleerd worden op progressie tot de rash is verdwenen. **Anemie:** In placebogecontroleerde fase-2- en fase-3-studies namen de totale incidentie en de ernst van anemie toe bij de INCIVO-combinatiedrugmiddel in vergelijking met een behandeling met alleen peginterferon alfa en ribavirine. Voor de behandeling van anemie bij de INCIVO-combinatiedrugmiddel wordt gebruik gemaakt van ijzer- en/of vitamine-supplementen. **Overgevoeligheid:** De behandeling van INCIVO wordt stopgezet voor de behandeling van anemie, moet ook de behandeling met INCIVO definitief worden stopgezet. Als de behandeling met INCIVO wordt stopgezet voor anemie, kunnen patiënten verdergaan met de behandeling met peginterferon alfa en ribavirine. Hemoglobine dient voor en tijdens de INCIVO-combinatiedrugmiddel op regelmatig tijdstippen gecontroleerd te worden. De dosis van INCIVO mag niet worden verlaagd en de behandeling met INCIVO mag niet worden hervat indien stopgezet. **Zwangerschap en anticonceptie bij vrouwen:** INCIVO wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Zowel vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en hun mannelijke partners, als mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten tijdens en na de behandeling met INCIVO twee effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, zoals wordt aanbevolen in de SPC van ribavirine. Hormonale anticonceptiva kunnen worden voortgezet, maar zijn wellicht niet betrouwbaar tijdens gebruik van INCIVO en gedurende maximaal twee maanden na het stoppen met INCIVO. **Cardiovasculaire aandoeningen:** Gebruik van INCIVO moet worden vermeden bij patiënten met congestie, verhoogd risico op de blootstelling aan abirateron (zie de rubrieken 4.5 en 5.2). ZYtiga moet worden gebruikt met een laag risico op congestie. **Overgevoeligheid:** De behandeling van INCIVO kan de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A of P-gp verhogen. Dit kan het therapeutische effect en de bijwerkingen van die middelen versterken of verlengen. Op basis van de resultaten van klinische geneesmiddelinteractiestudies, kan inductie van metabole enzymen door telaprevir niet worden uitgesloten. Voor een overzicht van interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen, zie SPC. **Bijwerkingen:** op INCIVO (ingenomen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine), ZEE-VAAK (>1/100), anemie, misselijkheid, diarree, braken, hooien, pruritus, proctagie, VAAK (>1/1000), trombotic/thrombotische purpura, myelopathie, hyperurikemie, dysgeusie, syncop, anale pruritus, rectale hemorrhagie, anale fissuur, eczeem, gewoonten gecombineerd, exfoliatieve uitslag, orale candidiasis, hypothyreoïdie, hypokaliëmie, hyperbilirubinemie, perifere oedeem, productsmaak anomalie. SOMS (>1/1000 tot <1/100): jicht, reïrthopathie, proctitis, geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), urticaria, creatinine in bloed verhoogd, ZELDEN (<1/1000): Stevens-Johnsonsyndroom. **Farmacotherapeutische categorie:** Direct werkende antivirale middelen. **Afleveringswijze:** U.R. **Bevestigingswijze:** Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België. **Productinformatie:** zie voor volledige SPC www.janssenmederland.nl. **Datum:** 19/03/2012 - Voor de laatste beschikbare, volledige SPC tekst verwijzen we naar de website www.janssenmederland.nl.

Internet: www.janssenmederland.nl – E-mail: janssen@jancil.nj.com – Telefoon: 0800-242 42 42

Janssen-Cilag B.V.



ZYTIGA verkorte productinformatie
Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZYTIGA 250 mg tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke tablet bevat 250 mg abirateronacetaat. **FARMACEUTISCHE VOORM:** Filmomhulde tabletten, witte, ovale tabletten, waarop aan één kant 'A250' werd aangebracht. **Therapeutische indicaties:** ZYTIGA is met prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van metastaserende castraleerresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieprogramma op basis van docetaxel. **Dosering en wijze van toediening:** **Dosering:** De aanbevolen dosis is 1.000 mg (vier tabletten van 250 mg) als eenmalige dagelijkse dosis, niet met voedsel in de ochtend (zie de informatie over de wijze van toediening). Als de tabletten met voedsel worden ingenomen, moet het voedsel niet te vet zijn. **Levensduur:** Voor patiënten die tijdens de behandeling leverfunctiestoornissen (afname alanineaminotransferase [ALT] verhoogd tot meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]), moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken (zie rubriek 4.4). Nadat de leverfunctiestoornissen weer op baseline van de patiënt zijn, kan de behandeling worden hervat in een verlaagde dosis van 500 mg (twee tabletten) eenmaal per dag. Bij patiënten bij wie de behandeling is hervat, moeten serumtransaminases minimaal elke twee weken gedurende drie maanden gecontroleerd worden en daarna maandelijks. Als de levertoxiciteit bij de verlaagde dosis van 500 mg per dag opnieuw optreedt, moet de behandeling worden beëindigd. Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALT 20 maal de bovengrens van de normaalwaarde), moet de behandeling worden stopgezet en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld. **Levensduur:** Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met reeds bestaande milde leverfunctiestoornissen, Child-Pugh Klasse A. Aangezien de ALT matig leverfunctiestoornissen (Child-Pugh Klasse B) de systemische blootstelling aan abirateron niet of ongeveer een factor 4 verhoogt na eenmalige orale doses van 1.000 mg abirateronacetaat (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meervoudige doses abirateronacetaat, toegediend aan patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh Klasse B of C). Een dosisaanpassing kan niet voorspeld worden en ZYTIGA moet bij deze patiënten worden vermeden. **Nierfunctiestoornissen:** Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Er is echter geen klinische studie naar prostaatkanker met nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4). **Pediatrische patiënten:** Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten, aangezien prostaatkanker bij kinderen en adolescenten niet voorkomt. **Wijze van toediening:** ZYTIGA moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en na het innemen van de tabletten moet minstens één uur zijn verstreken. Deze tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertoxiciteit:** Levertoxiciteit met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde leverfunctiestoornissen (ALT- of AST-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogd ALT of AST waarvan op zijn minst één had in de fase 3 klinische studie een grotere kans op verhoogde leverfunctiestoornissen dan patiënten die werden behandeld met placebo. **Overgevoeligheid:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertoxiciteit:** Levertoxiciteit met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde leverfunctiestoornissen (ALT- of AST-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogd ALT of AST waarvan op zijn minst één had in de fase 3 klinische studie een grotere kans op verhoogde leverfunctiestoornissen dan patiënten die werden behandeld met placebo. **Overgevoeligheid:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertoxiciteit:** Levertoxiciteit met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde leverfunctiestoornissen (ALT- of AST-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogd ALT of AST waarvan op zijn minst één had in de fase 3 klinische studie een grotere kans op verhoogde leverfunctiestoornissen dan patiënten die werden behandeld met placebo. **Overgevoeligheid:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertoxiciteit:** Levertoxiciteit met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde leverfunctiestoornissen (ALT- of AST-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogd ALT of AST waarvan op zijn minst één had in de fase 3 klinische studie een grotere kans op verhoogde leverfunctiestoornissen dan patiënten die werden behandeld met placebo. **Overgevoeligheid:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertoxiciteit:** Levertoxiciteit met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde leverfunctiestoornissen (ALT- of AST-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogd ALT of AST waarvan op zijn minst één had in de fase 3 klinische studie een grotere kans op verhoogde leverfunctiestoornissen dan patiënten die werden behandeld met placebo. **Overgevoeligheid:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6). **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien, zijn perifere oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase 3 studie werden verhoogde mineralecorticoiden bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifere oedeem) bij 25% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTCAE (versie 3.0)-graad 3 en 4 hypertensie gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoiden reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïde kan de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in laboratoria:** In studies bij patiënten met metastaserende gevorderde prostaatkanker die een luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonist gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapieën, waarvan één met een taxaan) had bij hen gefaald. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10), zelden (>1/1000 tot <1/100), zelden (>1/1000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies:** **Infecties en respiratoire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: bijwerkingen van de schildklier. **Voeding en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hypothyroïdie; **Hartaandoeningen:** vaak: hartfalen*, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsuikerstoornissen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever en galandaandoeningen:** vaak: alanine aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: oedeem; perifere* (hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie en ectopische fractuur). **De volgende CTCAE (versie 3.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld:** hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifere oedeem, alanine aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. **CTCAE (versie 3.0)-graad 3 hypothyroïdie en angina pectoris kwamen voor bij <1% van de patiënten. CTCAE (versie 3.0)-graad 4 perifere oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie en hartfalen kwamen voor bij <1% van de patiënten. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** **Cardiovasculaire reacties:** De fase-3 studie sloot patiënten af met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte, bloedsuikerstoornissen of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of een hartziekte met New York Heart Association Klasse III of IV of een gemiddelde cardiale ejection fraction < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgendeprivatetherapie, voornamelijk door middel van LHRH agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en pleuritis. **Cardiovasculaire bijwerkingen:** In de fase 3 studie voor bij 11% van de patiënten die

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Abstral®

ProStrakan Pharma B.V.

Benlysta®

GlaxoSmithKline B.V.

Brinavess®

Merck Sharp & Dohme B.V.

Incivo®

Janssen-Cilag B.V.

Jevtana®

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Prolia®

Amgen B.V.

Removab®

Fresenius Biotech GmbH

Soliris®

Alexion Pharma Netherlands B.V.

Yervoy®

Bristol-Myers Squibb

Zytiga®

Janssen-Cilag B.V.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Abstral® tegen doorbraakpijn bij kanker

Abstral® is een nieuwe, innovatieve sublinguale fentanyl-tablet ter behandeling van doorbraakpijn bij kanker bij opioïd-tolerante patiënten, geproduceerd door de firma ProStrakan Pharma B.V.

"In de eerste 10 jaar van de 21^e eeuw is het aantal nieuwe patiënten met kanker toegenomen van 70.300 naar 95.500 per jaar; een stijging van 36%. Er stierven in 2010 42.600 mensen ten gevolge van kanker" (www.iknl.nl).

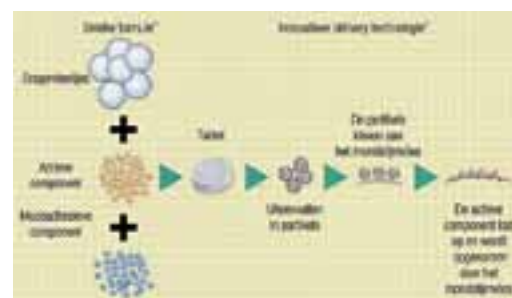
Pijn bij kanker is een veel voorkomend probleem. Naast constante pijn, blijkt doorbraakpijn voor te komen bij 64-86% van de patiënten met kanker. Doorbraakpijn is een doorgaans onvoorspelbare, snel opkomende, zeer hevige en kortdurende pijn. De klachten hebben een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven. De gewenste behandeling is snel, met gemak, krachtig en kort. Het is algemeen aanvaard dat fentanyl aan deze eigenschappen voldoet.

Maximaliseert voordelen

In 2011 is een sublinguale toedieningsvorm van fentanylcitraat (Abstral) in Nederland geïntroduceerd. Abstral beschikt over een innovatieve gepatenteerde technologie die de klinische voordelen van sublinguale fentanyl maximaliseert. De tablet valt onder de tong snel uiteen in kleine partikels bestaande uit de actieve stof gebonden aan een mucoadhesieve component. De partikels kleven aan de sublinguale mucosa, de actieve component lost op en er vindt een snelle absorptie in de systemische circulatie plaats. De mucoadhesieve component vermijdt dat de actieve stof wordt doorgeslikt, zodat het 'first pass effect' wordt omzeild. De toediening is gemakkelijk en eenvoudig. Abstral wordt snel geabsorbeerd en in het bloed gedetecteerd (C_{first} : 8-11 min). T_{max} is 40 min. De biologische beschikbaarheid is 70%. De kinetiek bij verschillende doseringen is lineair.

Multicenter fase-IV-studie

In een prospectieve multicenter open-label fase-IV observationele studie van Überall onder 217 patiënten met kanker, werd het effect van Abstral bij 3163 episodes van doorbraakpijn onderzocht. Bij 68% van de patiënten werd het effect van Abstral al na vijf minuten na



toediening ervaren met een maximaal effect binnen 30 minuten bij 63% van de doorbraakpijnepisodes. Het dagelijkse functioneren verbeterde aanzienlijk.

Ook het gemak van de toediening van Abstral ten opzichte van andere oromucosale toedieningsvormen werd onderzocht. Totaal 30 patiënten met kanker en doorbraakpijn, die opioïden gebruikten, kregen ter vergelijking een placebo van de sublinguale, buccale en intranasale formulering van fentanyl toegediend. De toepasbaarheid, toediening, smaak, tevredenheid en indruk werden gemeten met de Likertschaal. Abstral bleek significant beter te scoren op alle items en de voorkeur van patiënten te hebben voor toepassing bij doorbraakpijn.

Op grond van bovenstaande informatie kan worden geconcludeerd dat Abstral zich onderscheidt van andere toedieningsvormen van fentanylcitraat.

 ProStrakan



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

In oktober 2011 is Benlysta® (belimumab), een product van GlaxoSmithKline en Human Genome Sciences, in Nederland geïntroduceerd. Benlysta is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek is geregistreerd voor de behandeling van Systemische Lupus Erythematosus (SLE).

Benlysta®: nieuwe manier voor immunomodulatie bij behandeling van SLE

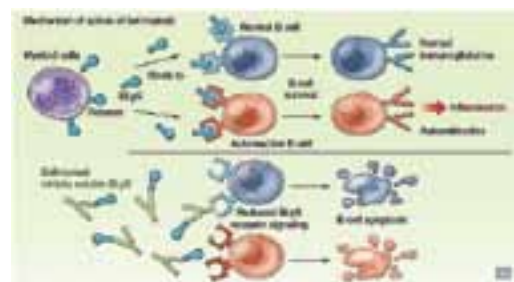
SLE is een complexe chronische aandoening, die zich vooral manifesteert bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de symptomen is 28 jaar. Nederland telt ongeveer 4500 SLE-patiënten. Circa 8% van deze patiënten heeft een hoge mate van ziekte-last, ondanks de huidige standaardbehandeling.

Grote medische behoefte

SLE is een vooralsnog ongeneeslijke auto-immuunziekte met onduidelijke etiologie, waarbij productie van autoantilichamen door autoreactieve B-cellen een centrale rol speelt. Alle aspecten van het leven worden door SLE negatief beïnvloed. De ziekte veroorzaakt een ernstige verstoring van het maatschappelijk functioneren, zeker bij jonge patiënten. NSAIDs, antimalariamiddelen, corticosteroïden en immunosuppressiva worden vaak toegepast als standaardbehandeling. Echter, de meerderheid van deze behandelingen is voor SLE niet goed onderzocht en is niet specifiek gericht op de onderliggende ziektemechanismen. Daarnaast zijn veel behandelingen relatief beperkt inzetbaar door blijvende toxiciteit en bijwerkingen, vooral bij langdurig gebruik.

Benlysta (belimumab)

Verhoogde BLYS-eiwitniveaus bij SLE-patiënten correleren met de ziekte. Dit onderliggende ziektemechanisme wordt door Benlysta, een volledig humaan recombinant monoklonaal antilichaam, aangepakt. Het biedt aan SLE-patiënten met een geselecteerde individuele standaardtherapie, voor het eerst in 50 jaar, een doelgerichte effectieve en goed verdraagbare add-on therapie. Ziekteactiviteit, opvlammingen en steroïdgebruik worden door Benlysta significant verlaagd. Daarnaast verminderden chronische vermoeidheidsklachten klinisch relevant, resulterend in een verbetering van de kwaliteit van leven. Langetermijn follow-up gedurende zes jaar duidt op een aanhoudende verbetering van de ziekteactiviteit, alsook een aanhoudende normalisatie van serum-complementspiegels en autoantilichaam-



titers, reductie van het steroïdgebruik en een stabilisatie of afname van therapiegerelateerde bijwerkingen. Jaarlijks komen 431-653 nieuwe patiënten voor Benlysta in aanmerking.

Werkingsmechanisme

Benlysta remt uitsluitend de activiteit van het B-lymfocytenstimulerend eiwit (BLYS) en vermindert daarmee de B-celdifferentiatie naar autoantilichamen producerende plasmacellen. Inductie van de celdood van autoantilichaam producerende B-cellen door het wegvangen van BLYS kan resulteren in remissie van SLE-auto-immuunziekte. BLYS-receptoren komen met name vroeg in de B-celontwikkeling tot expressie. Benlysta beperkt zich daardoor voornamelijk tot jonge B-celpopulaties. De bestaande humorale immuniteit (bijvoorbeeld vaccinatie-responsen) blijft daarmee gehandhaafd.

Innovatieve ontwikkeling

Door met een 'single chain variable fragments' (scFv)-techniek specifiek te zoeken naar een BLYS-antagonist, is Benlysta ontwikkeld. Klinische studies met Benlysta hebben ook geleid tot een geheel nieuwe manier om medicatie voor SLE te evalueren: de SLE Responder Index (SRI). Deze SRI zal ook in toekomstige klinische studies worden gebruikt voor de evaluatie van nieuwe moleculen, die specifiek zijn gericht op behandeling van SLE.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2012

Brinavess®: snelle cardioversie met een gerust hart

In mei 2011 heeft MSD BV het nieuwe anti-aritmicum Brinavess® geïntroduceerd. Brinavess is effectief, snel en heeft een gunstig veiligheidsprofiel; een belangrijke stap vooruit in de behandeling van recent ontstaan boezemfibrilleren

Boezemfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis. Meer dan zes miljoen Europeanen lijden aan deze aritmie en de prevalentie zal naar verwachting verdubbelen in de komende 50 jaar. Dit hangt nauw samen met de toenemende vergrijzing. Boezemfibrilleren verhoogt de kans op een herseninfarct met een factor vijf. 20% van alle herseninfarcten is te wijten aan boezemfibrilleren. Een herseninfarct in aanwezigheid van boezemfibrilleren is vaker fataal en patiënten die het overleven zullen eerder een recidief krijgen dan patiënten met een herseninfarct met een andere oorzaak.¹ In Nederland is de prevalentie van boezemfibrilleren ongeveer 250.000 patiënten in de groep van 55 jaar of ouder.²

In mei 2011 werd Brinavess beschikbaar gesteld op de Nederlandse markt. Met deze introductie is een periode van meer dan tien jaar afgesloten waarin geen enkel nieuw geneesmiddel voor de behandeling van recent ontstaan boezemfibrilleren beschikbaar kwam.³

Behoeft aan nieuwe behandelingsmogelijkheid

De huidige antiaritmica voor de behandeling van recent ontstaan boezemfibrilleren zijn niet atriumspecifiek, en beïnvloeden zowel de atria als de ventrikels.⁴ Als gevolg hiervan kunnen ze leiden tot proaritmische bijwerkingen, onder andere door verbreding van het QRS-complex of verlenging van het QT-interval. Dit kan leiden tot ventriculaire tachyarritmieën, zoals torsade de pointes, met mogelijk levensbedreigende gevolgen. Een effectief middel met een laag proaritmisch potentieel, een gunstig veiligheidsprofiel voor patiënten met een cardiale voorgeschiedenis, kan een belangrijke aanvulling zijn op de huidige behandelmethoden.

Multi-channel blocker

Brinavess is een multi-channel blocker. Een combinatie van twee farmacologische eigenschappen maakt de werking van Brinavess uniek. Ten



eerste blokkeert Brinavess twee kaliumstromen die zich specifiek in de atria bevinden, waardoor de atriale refractaire periode wordt verlengd zonder effect op ventriculaire repolarisatie. Dit resulteert in terminatie van het atriale fibrillatieproces en herstel van sinusritme.⁵

Een andere unieke eigenschap van Brinavess is dat het de natriumkanalen op een frequentie- en voltageafhankelijke manier blokkeert.⁵ De combinatie van deze unieke eigenschappen veroorzaakt een significant antiaritmisch effect dat zich voornamelijk in de atria manifesteert. In fase-III-studies is aangetoond dat Brinavess effectief is bij het herstel van sinusritme bij recent ontstaan boezemfibrilleren. Bovendien werden in deze studies geen gevaarlijke proaritmieën zoals torsade de pointes waargenomen.⁵

Conclusie

Brinavess is een nieuw antiaritmicum voor de behandeling van recent ontstaan boezemfibrilleren. Door zijn atriumspecifieke werking stelt het middel de behandelaar in staat op een veilige manier uiteenlopende patiëntentypes met een gerust hart te behandelen.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).

BRINAVESS®
(vernakalant, MSD)



N E D E R L A N D S E
G A L E N U S
P R I J S
2 0 1 2

Incivo®: nieuwe tijden voor de behandeling van hepatitis C

Incivo® is een remmer van het hepatitis C virale protease. Het vergroot de genezingskansen, heeft een eenvoudig doseringsschema, maakt een kortere behandelduur mogelijk en heeft een overzichtelijk bijwerkingenprofiel.

Hepatitis C is een besmettelijke virale infectie van de lever die via bloedcontact wordt overgedragen. Wereldwijd dragen 130-170 miljoen mensen dit virus. Zij lopen risico op ernstige langetermijnconsequenties, zoals levercirrose en leverkanker.¹ In Nederland zijn er naar schatting 15.000-60.000 mensen met hepatitis C (0,1-0,4% van de bevolking).²

Genotype 1 komt in Nederland het meest voor. In de afgelopen tien jaar bestond de behandeling van chronische genotype 1 hepatitis C uit peginterferon-alfa gecombineerd met ribavirine (PR) gedurende 48 weken. Dit leidde bij 40-50% van de patiënten tot een aanhoudende virologische respons (SVR) op 24 weken na het einde van de behandeling.³⁻⁵ Deze uitkomst is synoniem aan genezing. Met de komst van Incivo nemen de genezingspercentages significant toe en kan de behandelduur bij veel patiënten worden gehalveerd.

Superieure effectiviteit

De effectiviteit van Incivo is bestudeerd in twee fase-III-studies bij niet eerder behandelde patiënten (therapienaïef) en één fase-III-studie bij patiënten die na een eerdere behandeling geen SVR hadden bereikt.⁶⁻⁸ Drie groepen eerder behandelde patiënten worden onderscheiden: 1) patiënten met een terugval (relapse); ondetecteerbaar virus tijdens behandeling, maar detecteerbaar binnen 24 weken na einde van de behandeling; 2) patiënten met partiële respons; minimaal een 2log-daling in het aantal virusdeeltjes, maar nooit ondetecteerbaar en 3) patiënten met null respons; minder dan 2log-daling in het aantal virusdeeltjes. In de fase-III-studies werd in de eerste 12 weken Incivo of placebo gecombineerd met PR, daarna werd een PR-behandeling voortgezet.^{6,8} Van de terapienaïeve patiënten behaalde 75% SVR met Incivo ten opzichte van 44% met placebo.⁶ Bij eerder behandelde patiënten was dit 83 versus 24% (relapsers), 59 versus 15% (partiële responders) en 29 versus 5% (null responders).⁸

Eenvoudig⁹

Het behandelingschema met Incivo is eenvoudig. Het bestaat altijd uit 12 weken oraal Incivo gecombineerd met PR, gevolgd door 12 of 36 weken enkel PR. Er zijn duidelijke stopregels gedefinieerd om tijdig een niet-succesvolle therapie af te breken.

Kortere behandelduur mogelijk

Therapienaïeve patiënten en eerdere relapsers (zonder cirrose) bij wie het virus in week 4 en 12 van de behandeling ondetecteerbaar is, kunnen volstaan met een totale behandelduur van 24 weken.⁹ 58-65% van de terapienaïeve patiënten kwam hiervoor in aanmerking.^{6,7} De overige patiënten worden 48 weken behandeld.

Veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gezien in de studies waren huidreacties (vaak gepaard met jeuk), anemie en anorectale klachten.⁶⁻⁸ Deze bijwerkingen leidden in weinig gevallen tot het stoppen met de behandeling.

Registratie⁹

Incivo, in combinatie met PR, is geïndiceerd voor de behandeling van genotype 1 chronische hepatitis C bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose):

- die terapienaïef zijn;
- die eerder behandeld werden met (peg) interferon-alfa, al dan niet in combinatie met ribavirine.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0712-476191).

New
INCIVO®
telaprevir



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Jevtana® een stap verder: Overleving van prostaatcarcinoom neemt verder toe

Jevtana® (cabazitaxel) werd in 2011 geregistreerd in combinatie met prednison of prednisolon voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerd prostaatkanker die voorheen werden behandeld op basis van een docetaxel gebaseerd behandelings-schema.

Jevtana (cabazitaxel) is de eerste geregistreerde tweedelijsbehandelvorm voor castratieresistent prostaatcarcinoom. In 2011 werd cabazitaxel geregistreerd in combinatie met prednison of prednisolon voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerd prostaatkanker die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel gebaseerd behandelings-schema.

De werking

Cabazitaxel was geselecteerd voor verdere ontwikkeling op basis van de veelbelovende preklinische karakteristieken. Cabazitaxel is een semi-synthetisch taxaan. Cabazitaxel laat een breed spectrum aan antitumoractiviteit zien bij diverse cellijnen en tumormodellen die sensitief en resistent zijn voor docetaxel. Cabazitaxel is in vitro meer potent dan docetaxel voor mdr-1-expressing tumorcellijnen die resistent zijn voor standaard chemotherapeutica zoals docetaxel. Overexpressie van mdr-1 wordt geassocieerd met taxaanresistentie in tumorcellen.

Cabazitaxel laat in vivo antitumoractiviteit zien in murine en menselijke tumormodellen die beperkt gevoelig of ongevoelig zijn voor docetaxel. In diersmodellen is aangetoond dat cabazitaxel in staat is om de bloed-hersenbarrière te doorbreken.

De registratie

Jevtana (cabazitaxel) is de eerste tweedelijsbehandelvorm die overlevingswinst heeft aangetoond in een onderzoek (Tropicstudie) versus een actieve behandelarm. Ook enkele Nederlandse ziekenhuizen hebben deelgenomen aan de Tropicstudie. Deze registratiestudie is in 2010 gepubliceerd in *The Lancet*.

Jevtana (cabazitaxel) biedt significant overlevingsvoordeel ten opzichte van mitoxantron¹

- OS 15,1 versus 12,7 maanden
- 30% relatieve risicoreductie
- Na 1 jaar 64% nog in leven versus 53%
- Na 2 jaar 29% nog in leven versus 12%²



Onderzoeksprogramma

In Nederland wordt momenteel vervolgonderzoek gedaan met Jevtana in de zogenoemde Proselica- en Cabarescstudie binnen de huidige indicatie en zijn gericht op het onderzoeken enerzijds van diverse doseringen en anderzijds naar mogelijke interventies om een bijwerking als diarree te verminderen.

Jevtana zal verder worden onderzocht voor de eerstelijnsbehandeling van castratieresistent prostaatcarcinoom en diverse combinatiebehandelingen van het prostaatcarcinoom. Verder wordt er nu onderzoek gedaan bij de behandeling van kleincellig longcarcinoom, maagcarcinoom, pediatrische CNS, en de neo-adjuvante behandeling van mamma carcinoma.

Vergoeding Jevtana

Jevtana is inmiddels volledig vergoed. De commissie BOM heeft in juli van 2011 positief geoordeeld over het gebruik van Jevtana. De commissie oordeelde: 'Bij fitte patiënten met een CRPC en progressie van ziekte tijdens of na het gebruik van docetaxel heeft cabazitaxel therapeutische meerwaarde met aangetoonde overlevingswinst'.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).


JEVTANA®
(cabazitaxel)



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Prolia® herstelt op een elegante wijze, door nabootsing van de natuurlijke fysiologische processen in het skelet, een onbalans tussen de werking van verschillende cytokinen die samen verantwoordelijk zijn voor de handhaving van een gezond skelet.^{2,3}

Prolia®, innovatieve farmacotherapie door nabootsing botfysiologie

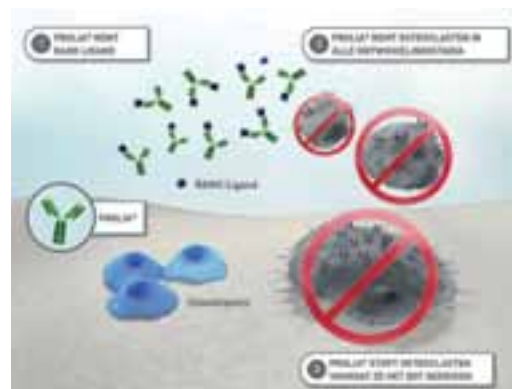
Prolia (denosumab), een volledig humaan monoklonaal antilichaam, is een nieuw en innovatief geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen. Daarnaast is Prolia als enige geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.¹

Lichaamseigen OPG

Uit basaal wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat voor behoud van een gezond skelet een gebalanceerde werking van het RANK/RANKL/OPG-systeem cruciaal is.^{2,3} Op basis van die kennis is Prolia ontwikkeld, dat één keer per zes maanden subcutaan dient te worden toegediend.¹ Het imiteert het lichaamseigen OPG door zich te binden aan RANKL waardoor deze ligand zich niet meer kan binden aan de osteoclastreceptor RANK (zie *figuur*). Zo wordt de verstoorde balans tussen OPG en RANKL hersteld en de vorming, het functioneren en de overleving van osteoclasten (verantwoordelijk voor botresorptie) doelmatig geremd.^{1,2} Het gevolg is dat de botmineraaldichtheid toeneemt (meer dan bij alendronaat, een gouden standaard bisfosfonaat^{4,5}) en de fractuurkans afneemt.^{1,6,7} Bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose is een significante reductie (versus placebo) van het fractuurrisico aangetoond voor wervelfracturen (68%), heupfracturen (40%) en niet-wervelfracturen (20%).⁶ Bij mannen met prostaatkanker en botverlies werd het risico op nieuwe wervelfracturen met 62% verminderd.⁷ Het op de botfysiologie gelijkende, specifieke werkingsmechanisme van Prolia gaat ook samen met een doorgaans goede verdraagbaarheid.^{1,4-7}

Toename osteoporose

Osteoporose is een groeiend maatschappelijk gezondheidsprobleem, dat vooral bij vrouwen van 55 jaar en ouder optreedt, en door de ver-



grijzing van de bevolking in toenemende mate beslag zal leggen op schaarse zorgmiddelen (meer fracturen!). In Nederland hebben ruim 640.000 vrouwen osteoporose (in 2025 circa 880.000). Botbreuken veroorzaken een aanzienlijke morbiditeit, verlies aan kwaliteit van leven en een verhoogde mortaliteit (ruim 25% van patiënten met een heupfractuur overlijdt binnen een jaar).^{8,9}

Referenties

1. Prolia® (denosumab). Samenvatting van de productkenmerken. Amgen Breda, Nederland; maart 2012.
2. Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-42.
3. Kostenuik PJ, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:618-25.
4. Brown JP, et al. *JBM*. 2009;24:153-61.
5. Kendler DL, et al. *JBM*. 2010;25:72-81.
6. Cummings SR, et al. *NEJM*. 2009;361:756-65.
7. Smith MR, et al. *NEJM*. 2009;361:745-55.
8. Blokstra A, et al. RIVM rapport 260401004/2007.
9. RIVM Nationaal Kompas Volksgezondheid; Heupfractuur (20-8-2008).





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Het trifunctionele anti-lichaam Removab® (catumaxomab) is het eerste geneesmiddel in zijn klasse dat door EMA is goedgekeurd voor de behandeling van maligne ascites. Removab is een actieve, doelgerichte en specifieke behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM-positieve tumoren waar standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is.

Removab®: trifunctioneel antilichaam bij maligne ascites

Maligne Ascites

Maligne ascites is de abnormale ophoping van eiwitrijke vloeistof in de peritoneale holte veroorzaakt door intraperitoneaal uitgezaaide tumorcellen (o.a. eierstok-, maag- en pancreastumoren) die de normale fysiologische regulatie van intraperitoneale vloeistofbalans verstoren. Maligne ascites is een teken van vergevorderde tumorprogressie en vaak gemetastaseerde ziekte met een slechte prognose en verergert snel als verdere antitumortherapieën niet effectief meer zijn. Voor patiënten in de laatste fase van het leven leidt de snelle vloeistofaccumulatie tot extreem ongemak, obstipatie, ademhalingsproblemen, maagpijn, misselijkheid, slapeloosheid, waardoor de kwaliteit van leven op zowel lichamelijk als sociaal gebied in sterke mate verslechtert.

Hedendaagse interventie

Standaardbehandeling is drainage van maligne ascites door middel van herhaalde ontlastende puncties (paracentese). Deze invasieve procedure is echter strikt palliatief en niet effectief bij de behandeling van de oorzaak van maligne ascites. Paracentese wordt uitgevoerd onder plaatselijke verdoving, gaat gepaard met frequent ziekenhuisbezoek en is met name voor deze uitbehandelde patiënten zeer belastend. Daarnaast zorgen de herhaaldelijke paracenteses voor een aanzienlijk eiwitverlies, dat juist bij deze fragiele patiënten dient te worden voorkomen. Achteruitgang in kwaliteit van leven en onvoldoende effectieve tweedelijsbehandelingen onderstrepen de noodzaak van innovatieve en meer effectieve behandelingsopties voor deze patiënten.

Removab

Removab (catumaxomab) is het eerste en enige trifunctionele monoklonale antilichaam dat zich specifiek bindt aan het epitheelceladhesiemolecuul (EpCAM), het CD3-antigeen (T-cel) en aan het Fc-receptor van accessorische cellen. De IP-behandeling met Removab is specifiek, aangezien de peritoneale holte EpCAM-negatief is en de meeste tumoren van epitheliale oor-



sprong EpCAM-positief. Removab is de eerste actieve, doelgerichte therapie, specifiek voor de behandeling van maligne ascites. De – in de registratiestudie – aangetoonde winst die met behandeling met Removab kan worden behaald op de eindpunten punctievrije overleving en tijd tot volgende ontlastende punctie is in deze laatste fase van de ziekte klinisch zeer relevant. Hoewel deze studie niet gepowered was op het meten van overleving, is er een positieve trend waargenomen op verlengde overleving in de Removab-arm.

Op het ASCO-congres zijn Relatieve Lymfocyten Count en de Karnofsky-index gepresenteerd als prognostische parameters voor respons en overleving. De behandeling met Removab kan patiënten met maligne ascites een groot aantal puncties gedurende hun resterende levensduur besparen en geeft stabilisering van de kwaliteit van leven. Tot op heden zijn meer dan 1400 patiënten met Removab behandeld. Dat deze immuuntherapie nog vele beloftes in zich heeft, duiden de case-reports met zeer opmerkelijke successen, waar onder andere patiënten die – na te zijn gestart met Removab – weer in staat waren een antitumorbehandeling te ondergaan.

Removab®
CATUMAXOMAB



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Soliris®: de eerste en enige geregistreerde therapie voor aHUS

aHUS: een zeer zeldzame, chronische ziekte met voorheen een zeer slechte prognose, ondanks alle mogelijke ondersteunende therapie. Eindelijk is er nu voor kinderen en volwassenen met aHUS een effectieve en veilige therapie beschikbaar met Soliris®.

Alexion Pharmaceuticals is een biofarmaceutisch bedrijf dat zich richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor patiënten die leven met zeer zeldzame, levensbedreigende en progressieve aandoeningen waarbij er hoge behoefte is aan behandelingsmogelijkheden. De wetenschappers van Alexion hebben als een van de eersten in de wereld het therapeutische potentieel ontdekt van het remmen van het terminale deel van het complementsysteem. Complement maakt deel uit van ons immuunsysteem, echter dysregulatie van complement speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van verscheidene ernstige doch zeer zeldzame aandoeningen waaronder aHUS.

Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)

aHUS is een zeer zeldzame, levensbedreigende genetische ziekte die zowel kinderen als volwassenen treft. Het progressieve karakter van aHUS kenmerkt zich door toenemende schade aan vitale organen en kan leiden tot onder andere neurologische schade, cardiovasculair lijden, ernstig nierfalen, ernstige beperkingen in kwaliteit van leven en vroegtijdig overlijden. aHUS ontstaat door genetische mutaties in complementregulerende eiwitten waardoor er systemisch ongecontroleerde complementactivatie plaatsvindt. Het gevolg hiervan is endotheelschade en ischemie door thrombusvorming voornamelijk in de microvasculatuur van organen en weefsels. Genetisch onderzoek heeft laten zien dat bij 30-50% van de patiënten de genetische mutaties vooralsnog onbekend zijn. Echter, de prognose bij alle patiënten met aHUS is vergelijkbaar.

Ondanks de tot nu toe beste ondersteunende therapie, waaronder plasmawisseling/-infusie, heeft 50% van de patiënten dialyse nodig, is er permanente nierschade of overlijden binnen het jaar van diagnose. Voor de meest voorkomende genetische mutatie is dit zelfs 65%. Eindstadium nierfalen of overlijden komt voor

bij 33-40% van de gevallen bij de eerste klinische manifestatie van aHUS. Voor de meeste patiënten met eindstadium nierfalen is dialyse meestal de enige optie voor vervanging van de nierfunctie, aangezien er een hoog risico bestaat op recidieven met uiteindelijk verlies van het transplantaat na een niertransplantatie.

Opmerkelijke klinische verbeteringen

De veiligheid en effectiviteit van Soliris bij aHUS is onderzocht in twee prospectieve studies bij adolescenten en volwassenen en één retrospectieve studie bij kinderen. Hieruit is gebleken dat Soliris in staat is het terminale complementsysteem snel en langdurig te blokkeren ongeacht de genetische status van de patiënt. Dit resulteerde in opmerkelijke klinische verbeteringen nooit eerder gezien in aHUS-studies. Plasmawisseling/-infusie kon bij alle patiënten permanent worden gestaakt. Zeer opmerkelijk was ook de verbetering in nierfunctie, zo konden vier van de vijf patiënten stoppen met dialyse. In de studie bij kinderen was dit vier op de zes patiëntjes. Verder is gebleken dat Soliris veilig is en aHUS-patiënten een significante en klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven biedt. Voor het eerst is nu een therapie beschikbaar voor patiënten met aHUS.

ulizuma



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Bristol-Myers Squibb introduceerde in 2011 Yervoy®, een humaan monoklonaal antilichaam dat door een uniek werkingsmechanisme voor het eerst een klinisch aantoonbaar effect laat zien bij de behandeling van gevorderd melanoom.

Yervoy®: een nieuwe behandeling van gevorderd melanoom

Ipilimumab-monotherapie (Yervoy) is de eerste behandeling voor volwassen patiënten met eerder behandeld gevorderd melanoom die een langdurig, statistisch significant en klinisch relevant overlevingsvoordeel laat zien ten opzichte van de controle-arm. Bovendien leidt een behandeling met Yervoy tot bijna een verdubbeling van het percentage patiënten in leven na een en twee jaar.

Dit klinische effect werd nog voor geen enkele andere behandeling voor gemetastaseerd melanoom aangetoond.

Systemische behandeling

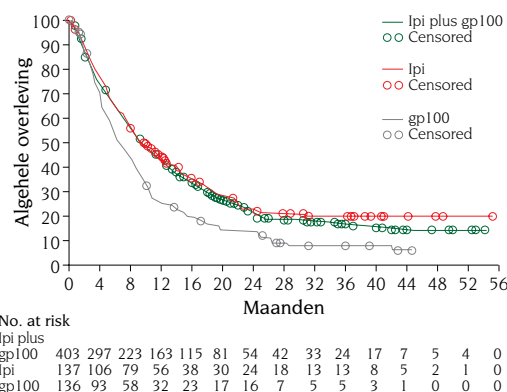
De incidentie van melanoom groeit wereldwijd en is in Nederland in de laatste 10 jaar bijna verdubbeld. Gemetastaseerd melanoom heeft daarnaast een zeer slechte prognose, waarbij de mediane levensverwachting niet veel langer is dan zes maanden, en slechts 10% van de patiënten twee jaar na diagnose nog leeft.¹ Voorheen was er geen behandeling die de overleving verlengt, en werden patiënten vooral in onderzoeksverband behandeld. Met de registratie van Yervoy is er een systemische behandeling met een aantoonbaar klinisch effect op de overleving beschikbaar gekomen.

Een nieuwe aanpak

Yervoy is een volledig humaan, anti-cytotoxisch T-lymfocytantigeen-4 (anti-CTLA-4) monoklonaal antilichaam. In tegenstelling tot eerdere systemische behandelmethoden, richt Yervoy zich niet direct op de tumor, maar stimuleert het de adaptieve T-celrespons en bewerkstelligt daarmee tumorcel dood.²⁻⁴

Een klinisch aantoonbaar effect

Nadat in verschillende fase-II-studies was aangetoond dat de behandeling van gevorderd melanoom met Yervoy zowel de algehele als progressievrije overleving verbeterde, werden in 2010 de eerste resultaten van de fase-III-registratiestudie gepubliceerd.⁵ In een populatie van 676 patiënten met een eerder behandeld,



Figuur. Kaplan-Meierschatting voor algehele overleving in de MDX010-20-studie

niet operabel gevorderd melanoom resulteerde behandeling met Yervoy in combinatie met het gemodificeerde melanoomeiwit gp100, of Yervoy met placebo, in een mediane overlevingswinst van bijna vier maanden ten opzichte van behandeling met gp100 en placebo. Twee jaar na aanvang van de behandeling was van de patiënten behandeld met Yervoy nog ruim 20% in leven, tegen 14% van de patiënten die gp100 en placebo kregen toegediend (zie *figuur*). Bijwerkingen bleken vooral gerelateerd aan een verhoogde algemene immuunactiviteit, met huiduitslag en gastro-intestinale problemen als meest voorkomende bijwerkingen.

Yervoy heeft zijn klinische waarde voor de tweedelijsbehandeling van gevorderd melanoom bewezen. Met Yervoy is er daarom eindelijk een beter toekomstperspectief voor een groep patiënten voor wie tot voorheen geen effectieve behandelmethode beschikbaar was.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).

Mede mogelijk gemaakt door BMS.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 2

Janssen is trots op de introductie van Zytiga®. De combinatie van overlevingsvoordeel, verbetering van de kwaliteit van leven, milde bijwerkingen en praktische orale inname maakt dit een belangrijke nieuwe optie voor patiënten met eindstadium prostaatkanker.

Zytiga® vormt nieuwe optie bij eindstadium prostaatkanker

Zytiga (abirateronacetaat) wordt gebruikt met prednison bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die progressief zijn, op of na een behandeling met docetaxel. Deze patiënten zijn niet meer te genezen waardoor de nadruk ligt op de verlenging van het leven en verbetering van de levenskwaliteit. In deze fase van de ziekte reageert de tumor onvoldoende op de klassieke hormonale therapieën die de productie van testosteron niet volledig remmen omdat ze met name ingrijpen op de testosteronproductie door de testes. De tumorcellen kunnen na verloop van tijd gevoeliger worden voor androgenen. Testosteron – geproduceerd in de bijnieren en de tumor zelf – stelt de tumor in staat om te groeien en verder uit te zaaien.

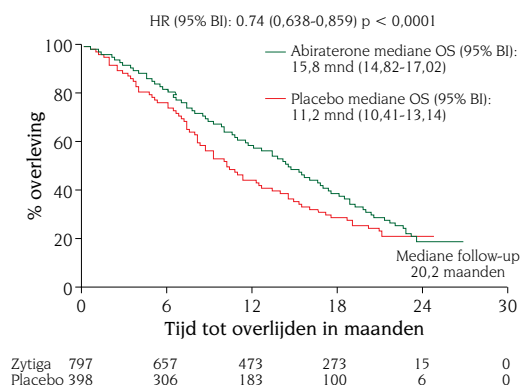
Zytiga is een krachtige en selectieve remmer van het CYP17-enzym. Hierdoor vindt niet alleen een sterke remming van de androgeenproductie plaats in de testes, maar ook in bijnieren en de tumor zelf.

Effectiviteit

De effectiviteit van abirateronacetaat werd onderzocht in een fase-III-studie waarin meer dan 1000 patiënten werden geïncubeerd.^{1,2} Op basis van een interimanalyse werd het registratiedossier ingediend. De overtuigende resultaten – een verbetering van de overleving met 3,9 maanden ten opzichte van de standaardbehandeling – waren de aanzet voor zowel de FDA als de EMA om een verkorte registratieprocedure te doorlopen.

Overleving

In de finale analyse werd een significante en indrukwekkende overlevingswinst van 4,6 maanden versus de standaardbehandeling placebo + prednison aangetoond.^{2,3} Ook op secundaire eindpunten – tumor- en PSA-respons, tijd tot optreden van een botcomplicatie en pijnrespons – scoorde Zytiga consistent beter. De levenskwaliteit van de patiënten in de Zytiga-groep was significant hoger.



Mediane overlevingswinst van Zytiga 4,6 maanden

Bijwerkingen

Zytiga heeft een mild bijwerkingprofiel. Aangezien het geen cytotoxisch middel is, wordt Zytiga goed getolereerd door de patiënten. De belangrijkste graad 3 en 4 bijwerkingen die vaker voorkwamen in de abirateronacetaatgroep waren hypokaliëmie (4 versus 1%) en hypertensie (1 versus < 1%). Het aantal patiënten dat overleed als gevolg van een bijwerking was vergelijkbaar tussen de abirateronacetaatgroep en de placebogroep (12 versus 15%, niet significant).

Door het gunstige bijwerkingprofiel en de patiëntvriendelijke orale inname is Zytiga breed toepasbaar bij deze oudere en zorgbehoevende patiëntenpopulatie.

Referentie

1. De Bono JS, et al. NEJM. 2011;364:1995-2005.
2. SPC Zytiga 5/9/2011.
3. EPAR Zytiga 21/07/2011.



