

# NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2013



Paul Smits

E-Health vol mogelijkheden om  
farmacotherapie te individualiseren



Dinko Valerio

“Ik verbaas me elke dag hoezeer  
biotechnologie in ontwikkeling is”

## Galenus Geneesmiddelenprijs 2013

Adcetris® Takeda Nederland BV | Gilenya® Novartis Pharma B.V. | Xalkori® Pfizer bv | XGEVA® Amgen B.V. |  
Zelboraf® Roche Nederland BV

# Inhoud

## **Personalized Healthcare in de brede zin des woords 3**

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

## **Samenstelling jury Galenusprijzen 2013 4**

## **Winnaars Galenusprijzen 5**

## **Interview met prof. dr. D. Valerio 6**

Een feilloos geloof in de grote doorbraak



## **Galenus Geneesmiddelenprijs 2013 – kandidaten**

- **Adcetris®** ..... 10  
Veelbelovende tumorgerichte therapie tegen lymfeklierkanker
- **Gilenya®** ..... 11  
De eerste orale medicatie bij Multiple Sclerose
- **Xalkori®** ..... 12  
Een unieke behandeloptie bij NSCLC met ALK-translocatie
- **XGEVA®** ..... 13  
RANKL-inhibitor ter preventie van botcomplicaties
- **Zelboraf®** ..... 14  
Voor BRAF-positieve melanoompatiënten: the power of personalization

ISSN: 2210-4518  
Oplage: 6.000 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.  
Ph. de l'Orme, tel.: 0172-47 61 91

CONTACTGEGEVENS  
© 2013, 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 verveelvoudigd, 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 3

Column

## *Personalized Healthcare in de brede zin des woords*

O nlangs bracht de European Science Foundation het rapport *Personalized Medicine for the European citizen – Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM)* uit (zie ook [www.esf.org/publications/forward-looks.htm](http://www.esf.org/publications/forward-looks.htm)). Een krachtig pleidooi voor preventie, diagnostiek en therapie op maat gesneden voor ieder individu. En dat voor het gehele veld van de gezondheidszorg! Dus niet alleen belicht vanuit een genetisch of farmacologisch perspectief, maar juist ook met een evenwichtige nadruk op klinisch fysiologische, biologische, psychologische, sociale en maatschappelijke context. Informatie vanuit al deze gezichtsvelden kan worden gebruikt om de preventie, diagnostiek en therapie te individualiseren. Juist die breedte van het concept van *Personalized Healthcare* maakt het genoemde rapport sterk en onderscheidend. Het rapport geeft tevens aan wat er in de komende 10 jaar op wetenschappelijk en klinisch gebied nodig is om die ambitie te realiseren. Dit heeft vooral betrekking op de volgende vier gebieden: 1) data handling, 2) models and decision-making processes, 3) interdisciplinarity, participation and translational research, en 4) infrastructure and resources (biobanks etc.). *Personalized Medicine* werd tot op heden vooral belicht vanuit het perspectief van genetische polymorfismen. Voor de farmacologie vertaalt dat zich in interindividuele verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek. Daar zijn vele mooie voorbeelden van die de balans tussen werking en bijwerking van een geneesmiddel sterk verbeteren. Deze gedachtegang is bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen niet meer weg te denken. De gezondheidszorg zal daar nog vele vruchten van plukken. Mooie

voorbeelden die in het rapport worden genoemd zijn onder meer het geneesmiddel vemurafenib voor de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom met een zogenaamde BRAF-V600-mutatie (40% van de populatie) of het geneesmiddel ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose met een bepaalde CFTR-mutatie (5% van de betreffende populatie). Krachtige farmacodynamische concepten! Dit in combinatie met op maat gesneden farmacokinetiek zal de winst van het individualiseren van farmacotherapie enorm doen toenemen. Ook binnen de farmacotherapie kan het begrip *Personalized Healthcare* breder worden geïnterpreteerd. Begrippen als shared decision making en participatory healthcare zijn juist ook bij het voorschrijven van geneesmiddelen van groot belang. Daarnaast biedt e-Health legio mogelijkheden om farmacotherapie ook op andere gebieden dan farmacokinetiek en -dynamiek te individualiseren. Denk daarbij aan het individualiseren van controles op het gebied van therapietrouw. Hetzelfde geldt ten aanzien van het correcte gebruik van geneesmiddelen. Het percentage geneesmiddelengebruikers dat beschikt over een smartphone neemt met het jaar toe. Daarmee is een groot deel van de patiënten direct bereikbaar voor innovatieve farmacotherapeutische e-Health-modules.

De grote uitdaging van het concept van *Personalized Healthcare* is om dat onderbouwd te kunnen doen. In de farmacotherapie is de beweging van mechanism-based medicine naar evidence-based medicine nagenoeg binnen alle disciplines gemaakt, maar nu is het de kunst om de volgende stap naar person-based medicine te maken zonder de onderbouwing en bewijsvoering



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. P.A.B.M. Smits  
Voorzitter jury Nederlandse  
Geneesmiddelprijzen

te verliezen. Daarvoor zijn nieuwe statistische methoden nodig zoals de  $n=1$  study, de rotation-study of de Individual Patient Data Meta-analysis. Daarnaast dienen gegevens uit biobanken, farmaceutische databanken en elektronische patiëntendossiers voor de volle 100% te worden ontsloten en onderling te kunnen worden uitgewisseld.

Ook dit jaar hebben zich weer een aantal bijzonder interessante geneesmiddelen voor de Galenusprijs 2013 aangemeld. Een aantal hiervan zal vanuit het onderliggende rationele concept zeker gaan bijdragen aan het realiseren van *Personalized Healthcare* in de brede zin des woords. De Galenusprijs ondersteunt daarmee breed gedragen stappen voorwaarts in de gezondheidszorg.

Prof. dr. Paul A.B.M. Smits, internist-farmacoloog  
Thans decaan / vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud te Nijmegen



NEDERLANDSE  
**GALENUS**  
**PRIJS**  
2 0 1 3

## Jury Galenusprijzen 2013

**Professor dr. P. Smits (Juryvoorzitter)**

Hoogleraar Klinische Farmacologie  
Decaan / vicevoorzitter Raad van Bestuur  
Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Professor Smits heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale Galenusprijs jury

**Professor dr. J.R.B.J. Brouwers**

Hoogleraar Farmacotherapie  
Rijksuniversiteit Groningen

**Professor dr. M. Danhof**

Hoogleraar Farmacologie en Wetenschappelijk Directeur Leiden-Amsterdam Center for Drug Research  
Universiteit Leiden

**Professor dr. A.H.J. Danser**

Hoogleraar Farmacologie  
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

**Drs. J.M.M. Hansen**

Hoofdinspecteur voor geneesmiddelen en medische technologie bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Den Haag

**Dr. A.D. Kraneveld**

Faculteit Bètawetenschappen, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Divisie Farmacologie  
Universiteit Utrecht  
Voorzitter FIGON

**Professor dr. H.G.M. Leufkens**

Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen  
Den Haag

**Professor dr. H. Schmidt**

Head of Pharmacology / Prof of Pharmacology & Personalised Medicine  
Faculty of Medicine, Health & Life Science  
Universiteit Maastricht

**Professor dr. M.J. Smit**

Hoogleraar Target and Systems Biochemistry  
Afd. Medicinal Chemistry  
Vrije Universiteit Amsterdam

**Professor dr. J. Verhoef**

Hoogleraar Medische Besmettingsleer, in het bijzonder Klinische Microbiologie en Infectieziekten  
UMC Utrecht

## 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 <sub>2c</sub> -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
2012	prof. dr. L.J. de Windt	MUMC	Gene regulatory mechanisms in heart failure

## Winnaars van de Galenus Geneesmiddelenprijs

Jaar	Productnaam	Indicatie	Bedrijf
1993	Ilomedine	perifeer vaatlijden	Schering Nederland
1994	Recombinate	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
2012	Removab	maligne ascites	Fresenius-biotech





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

Interview

Een feilloos geloof in de grote doorbraak

## “In de biotechnologie schuilt een doorbraak van de orde van Google of Facebook”



Prof. dr. D. Valerio

**O**ndernemende biotechbedrijven kunnen in hun ontwikkeling met hulp van de juiste investeerder ver komen. Maar in de laatste fase voor markt-introductie ontkomen ze er toch niet aan zich te laten opkopen door een grote farmaceut. Dinko Valerio – die zelf aan de basis stond van de biotechbedrijven Crucell en Galapagos en nu via Aescap andere bedrijven helpt – ergert zich hieraan. Dit jaar verzorgt hij de Galenusprijslezing. En wees niet verbaasd als daarin het woord ‘revolutie’ opduikt. Er komt verandering, gelooft hij.

Een keurige heer in een al even keurig kantoor aan de Amsterdamse Zuidas. Maar tegelijkertijd ook een vechter met jeugdige elan die heilig gelooft in het succes dat om de hoek ligt en die met passie de revolutie predikt. Hij is er volledig van overtuigd dat tussen de 11 biotechbedrijven die Aescap – het investeringsbedrijf waarin hij partner is – op dit moment ondersteunt er een paar zitten die heel groot gaan worden. “Een nieuwe blockbuster in de orde van grootte van Google of Facebook is waarschijnlijk niet voor alle 11 die bedrijven weggelegd”, zegt hij, “maar voor een paar ervan zie ik die mogelijkheid wel degelijk.” En met overweldigende logica laat hij hierop volgen: “Zulk irrealistisch optimisme hebben ondernemers nu eenmaal altijd. Als je je er vooraf al bij neerlegt dat er toch niets zal veranderen, begin je geen nieuw bedrijf. Ik heb de karaktereigenschap om door muren heen te breken. En ik raak nooit gedemotiveerd als dit niet direct lukt, daar word ik juist alleen maar meer geïnspireerd van. Onze grootste doorbraak moet nog komen, dat weet ik gewoon zeker als ik kijk naar wat een paar van die 11 bedrijven aan het bekostigen zijn. Wat mij daaraan boeit, is niet alleen het eindresultaat

waar ze naartoe werken, maar ook het spannende avontuur van de weg ernaartoe. Het zijn allemaal jongensboeken.”

### Complexe materie

Valerio's carrière leest ook als een jongensboek. Aan de Universiteit Leiden cum laude gepromoveerd in moleculaire genetica. Na uitstapjes als *visiting scientific specialist* bij Genetech in San Francisco en post-doctoral fellow bij het Salk Institute in San Diego in 1992, als

---

*Ik heb de karaktereigenschap om door muren heen te breken*

---

hoogleraar genterapie weer neergestreken in Leiden. Oprichter van Crucell nv en medeoprichter van Galapagos Genomics nv. En tegenwoordig via Aescap actief om biotech-startups een stap verder te helpen in hun ontwikkeling. En het

is niet voor niets dat Aescap zich volledig op het onderwerp biotech heeft vastgebeten, stelt Valerio. “Investeringsmaatschappijen die zich niet in deze materie verdiepen, investeren niet in biotech omdat dit veel specialisatie vergt. Biotech is heel complex voor de financiële wereld omdat de waarde van geneesmiddelenontwikkeling niet met traditionele middelen te meten is. In mijn Crucell-tijd vertelde ik wel eens enthousiast aan de media dat we een aanknopingspunt hadden gevonden voor geneesmiddelenontwikkeling dat dermate interessant was dat we er ons verder op wilden richten. En de berichtgeving daarover verscheen dan in de financiële bladen onder de kop ‘Leegloop kas Crucell tandje hoger’. Dat tekent het onbegrip voldoende. Gelukkig is er wereldwijd een serieus aantal investeringsbedrijven dat wél verstand heeft van biotech.”

En gelukkig voor Valerio had zijn huidige zakenpartner Michiel de Haan in zijn tijd bij Atlas Venture als eerste investeerder het goede idee om te investeren in Crucell, kort nadat Valerio dit bedrijf had opgericht. “Hij heeft daardoor jarenlang goed geld verdiend voor zijn investeerders”, zegt Valerio. “En hij stond aan de wieg van meer biotechsuccessen in Europa.”

#### Op zoek naar ondernemers

Biotechbedrijven die op zoek gaan naar een investeringsbedrijf, hebben keuze uit twee smaken: financieel of ondernemend ingesteld. Valerio rekent Aescap nadrukkelijk tot de tweede categorie. “Doorslaggevend in onze afweging of we wel of niet in een bedrijf investeren is dus de ondernemingszin van degene die dit bedrijf heeft opgezet”, zegt hij. “Financieel gedreven investeerders zijn geïnteresseerd in de exit: het moment waarop ze op hun investering kunnen incasseren. Ze zijn gericht op beheersing en op het meetbaar maken van waar het biotechbedrijf mee bezig is. Ondernemers zijn veel meer gericht op de stip op de horizon. Ze zien hoe groot de

## Dinko Valerio

Toen Dinko Valerio in 1993 IntroGene oprichtte – het bedrijf dat nu bekend is onder de naam Crucell – had hij al een internationale wetenschappelijke carrière achter de rug die hem in San Francisco, San Diego en Leiden had gebracht. In samenwerking met de Universiteit Leiden kon Crucell de ontwikkeling voltooiën die het bedrijf zijn eerste succes zou bezorgen: de nu wereldwijd veelgebruikte cellijn PER.C6. In 1999 bedacht Valerio dat PER.C6 met andere – in het verlengde hiervan liggende – technologieën mogelijkheden bood die ver buiten het verlengde van Crucell lagen. Toen nam Crucell het initiatief voor een nieuw biotechbedrijf: Galapagos genomics. Onno van der Stolpe, tot dat moment lid van het Crucell managementteam, werd benoemd als directeur. De beursgang van Crucell in oktober 2000 – net voor het uiteenspatten van de internetbubble – leverde het bedrijf 144 miljoen euro op. Crucell maakte een succesvolle transitie van een technologiebedrijf naar een bedrijf dat zich richt op infectieziekten, maar had wel te lijden onder de malaise in de financiële wereld van begin deze eeuw. Valerio trok zich in 2004 terug uit Crucell, dat in 2011 door Johnson & Johnson werd overgenomen. Sinds 2007 is Valerio partner in investeringsmaatschappij Aescap Venture.

droom is en willen samenwerken om die te laten uitkomen. Naar mijn idee is dit de manier waarop je het meest succesvol kunt zijn in deze branche. Michiel leerde ons: ‘Je kunt nooit meer verliezen dan het geld dat je erin stopt, maar je kunt wel enorm veel meer dan erin ging winnen’. Dus richten wij ons

het tweede plaatje van de Powerpoint-presentatie laten zien hoe snel de exit in het verschieft ligt. Een ondernemer is niet geïnteresseerd in zo snel mogelijk stoppen met ondernemen.”

Tegelijkertijd is Valerio realistisch genoeg om te beseffen dat een aantal initiatieven struikelen voordat ze de eindstreep halen. Dus moet een investeringsmaatschappij voldoende kritische massa hebben, stelt hij, en voldoende breedte aan bedrijven in zijn portfolio. Aescap stapt altijd graag op een vroeg moment in. Valerio legt uit waarom: “Een dergelijk bedrijf komt tot stand op basis van de aanname dat een bepaald idee tot een succesvol product zal leiden. Vaak blijkt gaandeweg dat dit oorspronkelijke plan niet gaat werken, en dan moet het businessplan worden aangepast. Dit vraagt om investeerders die aangeven wanneer het tijd is om bij te sturen. En het vraagt om ontwikkelaars die ook het lef hebben om dit te doen en om niet – zoals in de wetenschap gebruikelijk is – in weerwil van de feiten 10 of 20 jaar te blijven voortmoderen op basis van een idee.”

---

*Ik verbaas me  
elke dag hoezeer  
biotechnologie in  
ontwikkeling is*

---

op de bedrijven waarvan we denken dat ze de grote winnaars zullen worden. En dat zijn dus niet de bedrijven die op zoek naar investeerders al in

## Ondernemer of wetenschapper

Hoewel Dinko Valerio de wetenschap heeft verruild voor het ondernemerschap zegt hij: “De zuivere wetenschapper die puur is geïnteresseerd in wat we vandaag nog niet weten, zit nog steeds heel diep in mij. Ik ben alleen misschien wat oppervlakkiger en wat breder geïnteresseerd dan die zuivere wetenschapper. Tegelijkertijd lijkt ondernemen – iets bouwen wat er nog niet is – heel sterk op wat de wetenschapper doet. De twee segmenten vloeien dus in elkaar over. En in beide segmenten moet je precies weten wat er gaande is en op zoek zijn naar de volgende stap in het proces. Er zijn dus meer overeenkomsten dan verschillen. Bovendien word ik door de contacten die ik dankzij Aescap heb de hele dag gevoed met wetenschap, dus ik hoef die niet te missen. Ik heb alleen meer rust gekregen om anderen die wetenschap te laten bedrijven in plaats van het zelf te doen, dat zal de leeftijd zijn denk ik.”

### De laatste horde

Hoewel biotechnologie een enorme ontwikkeling heeft doorgemaakt sinds Genetech in de jaren 70 begon met het kloneren van insuline, ligt nog veel meer in het verschiet. “Ik verbaas me nog elke dag over wat allemaal wordt ontdekt en over hoezeer biotechnologie nog in ontwikkeling is”, zegt Valerio. “In eerste instantie kwam biotechnologie in feite neer op het opknippen en aan elkaar plakken van DNA. Galapagos creëerde een totaal nieuw uitgangspunt door puur op basis van small molecules te gaan werken. Nu is dit een van de weinige biotechbedrijven met een enorme schat aan geotrooieerde targets en een pijplijn die zijn weerga niet kent.”

Toch is het nog steeds verre van eenvoudig voor biotechbedrijven om vanuit die pijplijn tot daadwerkelijk marktklare producten te komen. Dit lukt veelal niet zonder het bedrijf uiteindelijk te verkopen aan een van de grote farmaceutische bedrijven. Valerio is hier verbolgen over: “We leven helaas in een wereld waarin de laatste horde van klinische studies en markttoestemming krijgen zó groot is dat die zonder het kapitaal van de farmareuzen niet te financieren is. Het gaat in deze fase om investeringen van 100 miljoen euro of meer. De

farmareuzen zijn niet alleen vermogend genoeg om dit te kunnen dragen, maar hebben er ook belang bij om die laatste horde voor productintroductie zó hoog te houden dat zij de enige partij zijn die

---

*Doorslaggevend is de ondernemingszin van degene die een bedrijf heeft opgezet*

---

dit mogelijk kan maken. En de overheid helpt hen hierbij doordat ze de regels voor bewijsvoering uit klinische studies dermate heeft verscherpt dat voor het verkrijgen van markttoestemming inderdaad heel veel geld moet worden uitgegeven. Ook als al voor iedereen duidelijk is dat het geneesmiddel gewoon werkt en goed en veilig is. Omdat de overheid hiervoor alleen te maken heeft met het handje vol farmareuzen

dat we in deze oligopolie kennen, is het een soort gegeven geworden dat dit nu eenmaal de enig mogelijke weg is. En daarom móeten biotechbedrijven zichzelf dus in de cruciale fase verkopen aan een farmareus.”

### Revolutie

Valerio kan zich oprecht boos maken over deze gang van zaken. “Het vervelende aan het in stand houden van dit systeem is dat we hierbij totaal uit het oog verliezen dat we die geneesmiddelen niet ontwikkelen om farmaceutische bedrijven maar patiënten te helpen. En die patiënten laten zich – net als de dokters – willoos leiden door dit systeem. Ik hoop dus op een revolutie, ik hoop dat er een moment komt waarop mensen zich realiseren wat er gebeurt en dat ze dan ook gaan nadenken over de vraag hoe het anders kan.”

Geloof hij dat die revolutie er komt? “Nou en of”, zegt hij gedreven. “En ik ben niet de enige. Ronald Brus, die indertijd mijn opvolger was bij Crucell, vindt het net als ik te gek voor woorden dat een dokter een geneesmiddel niet kan voorschrijven waarvan hij weet dat het werkt, omdat de overheid en de farmareuzen eerst nog jaren de tijd willen nemen en miljoenen euro’s willen uitgeven om het bewijs dat het werkt en veilig is waterdicht te krijgen. Hij is bezig met een razend interessant initiatief om hierin verandering te brengen, mytomorrows.” Tot die tijd kan ook Aescap niet anders dan biotechbedrijven klaarstomen voor overname door een farmareus.

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

Adcetris® Takeda Nederland BV

---

Gilenya® Novartis Pharma B.V.

---

Xalkori® Pfizer bv

---

XGEVA® Amgen B.V.

---

Zelboraf® Roche Nederland BV

---



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

In 2011 is brentuximab vedotin (Adcetris®) versneld geregistreerd in de VS en in 2012 door de EMA goedgekeurd. Het innovatieve antikankermiddel is specifiek gericht tegen CD30+ tumoren en effectief tegen Hodgkin-lymfom en systemisch anaplastisch grootcellig lymfom.<sup>1,2</sup>

# Adcetris®: veelbelovende tumorgerichte therapie tegen lymfeklierkanker

Adcetris is een zogenaamd antilichaam-geneesmiddel conjugaat. Aan de basis van de ontwikkeling stond de ontdekking van een celdelingremmend middel dat ontdekt is in de zeeslak *Dolabella auricularia*. Dit heeft geleid tot de productie van monomethyl auristatin E (MMAE), een middel met sterke antitumoractiviteit.<sup>3</sup>

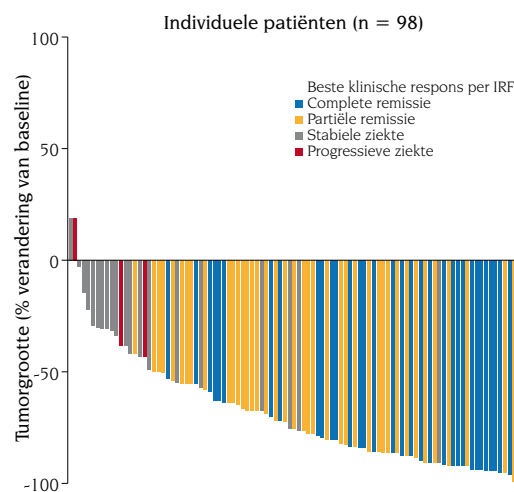
## Innovatief werkingsmechanisme

Adcetris bestaat uit drie componenten; een anti-CD30-antilichaam, een linker, en het cytotoxische middel MMAE. Het antilichaam bindt aan CD30, een eiwit dat zich onder andere bevindt op het oppervlak van Reed-sternbergcellen, welke kenmerkend zijn voor het 'klassieke' Hodgkinlymfom. Na binding wordt het opgenomen in de tumorcel waar het MMAE wordt afgesplitst en bij vrijkomst de celdeling remt wat leidt tot apoptose van de tumorcel.<sup>4</sup>

## Betekenis voor patiënten

In Nederland bedroeg de incidentie van HL in 2010 circa 400 patiënten.<sup>5</sup> Meer dan 95% van de patiënten heeft het 'klassieke' Hodgkinlymfom. De eerstelijnsbehandeling is combinatiechemotherapie. Hierbij is het genezingspercentage 75-90% afhankelijk van het stadium van de ziekte. Bij ziekteprogressie wordt tweedelijns combinatiechemotherapie gegeven eventueel gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.

Bij een deel van de patiënten (circa 10%, 40 patiënten per jaar) komt de ziekte terug (recidief) of reageert de tumor niet op de behandeling (refractair). Deze patiënten hebben een slechte prognose en er is een grote *unmet medical need*. Adcetris heeft bij deze uitgebreid voorbehandelde patiënten indrukwekkende responspercentages laten zien. Bij HL werd er bij 74% van de patiënten respons gezien, waarvan 34% complete remissie (CR) en 40% partiële remissie (PR). Bij vrijwel alle patiënten (94%) werd afname van de tumorlast waargenomen (zie *figuur*). De mediane totale overleving



Figuur. Percentage verandering in tumor grootte ten opzichte van basislijn (Y-as) voor iedere individuele patiënt (X-as)

(OS) was 29,5 maanden ten tijde van data-analyse eind 2012.<sup>6</sup>

## Conclusie en toekomstverwachtingen

Adcetris is een nieuwe tumor 'targeted therapy' met hoge effectiviteit en een gunstig veiligheidsprofiel, geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een gerecidiveerd of refractair HL en systemisch anaplastisch grootcellig lymfom (sALCL). Bij deze sterk voorbehandelde patiënten zijn met Adcetris veelbelovende verbeteringen gezien op de totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en tumorreductie en is het een daadwerkelijke aanwinst in de behandeling. Het wordt momenteel uitgebreid onderzocht in andere indicaties.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, [info@vanzuidencommunications.nl](mailto:info@vanzuidencommunications.nl)

 **Adcetris®**  
brentuximab vedotin



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

# Gilenya<sup>®</sup>, de eerste orale medicatie bij Multiple Sclerose

Sinds maart 2012 is er voor MS-patiënten in Nederland voor het eerst een oraal geneesmiddel beschikbaar, Gilenya<sup>®</sup>.

Gilenya is zeer effectief, kostenbesparend ten opzichte van tweedelijnsmedicatie,<sup>12</sup> en kan patiënten een betere kwaliteit van leven geven.

Multiple Sclerose (MS) is een chronische auto-immune aandoening, waarbij ontstekingen in het centrale zenuwstelsel (CZS) leiden tot beschadiging van zenuwbanen en zenuwcellen. Hierdoor treden in toenemende mate stoornissen van neurologische functies op. MS is de meest voorkomende oorzaak van niet-traumatische invaliditeit bij jongvolwassenen. De diagnose wordt meestal gesteld op 20-40 jarige leeftijd en is levenslang. MS kan leiden tot zeer uiteenlopende klachten waaronder spierzwakte (in het ernstigste geval verlamming), oogklachten, gevoelsklachten, coördinatiestoornissen, incontinentie, cognitieve stoornissen, seksuele stoornissen, spraakstoornissen en vermoeidheid. Bij de meeste MS-patiënten gaan de klachten aanvalsgewijs, de patiënt heeft zogenaamde 'schubs' (relapsing-remitting MS, RRMS). Hoewel een patiënt na een schub vaak herstelt, houdt hij daar ook geregeld uitvalsverschijnselen aan over. Ongeveer 50% van de MS-patiënten heeft binnen 15 jaar hulp nodig bij het lopen.<sup>1-3</sup> Huidige ziektemodulerende therapieën zijn gericht op het remmen van het immuunsysteem en moeten d.m.v. injecties (subcutaan of intramusculair) worden toegediend, variërend van om de dag tot 1x per week, of 1x in de 4 weken per infuus. In Nederland hebben circa 16.000 personen MS, wereldwijd ongeveer 2,5 miljoen.<sup>4</sup>

## Nieuw werkingsmechanisme

In 2012 is Gilenya (fingolimod), een nieuw medicijn voor RRMS met een compleet nieuw werkingsmechanisme en hoge effectiviteit, op de markt gekomen. Groot voordeel is dat Gilenya oraal kan worden ingenomen (1 dd) en effectiever is dan de eerstelijnsmedicatie. Twee grote fase-III-trials toonden aan dat bij gebruik van 0,5 mg Gilenya het aantal schubs per jaar afnam met 52% vergeleken met eerstelijnsmedicatie en met 54% vergeleken met placebo. Ook waren er minder ontstekingen en minder schade in de hersenen, minder afname van hersenweefsel, en nam het risico op progressie van de ziekte af.<sup>5,6</sup>

Gilenya is een sfgosine 1-fosfaat receptor (SIP)-modulator. SIP-receptoren bevinden zich op lymfocyten, maar ook op zenuwcellen, endotheelcellen en hartspiercellen. Gilenya internaliseert de SIP-receptor waardoor specifieke, schadelijke afweercellen worden vastgehouden in de lymfeknopen. Zo kunnen deze het CZS niet infiltreren om daar weefselschade te veroorzaken. Dit effect is reversibel.<sup>7</sup> Naast anti-inflammatoire heeft Gilenya ook neuroprotectieve en zelfs mogelijk regenererende eigenschappen, wat al is aangetoond in preklinische studies.<sup>8,9</sup>

## Veiligheid

Gilenya is bij ruim 4000 MS-patiënten bestudeerd en daarvoor ook al getest, tot 10x hogere dosering, tijdens niertransplantatiestudies.<sup>10</sup> Hierdoor is veel bekend over de bijwerkingen. Deze zijn vaak gerelateerd aan het werkingsmechanisme, dosisafhankelijk en reversibel. De meest voorkomende zijn: hoofdpijn, verhoging van leverenzymen, griepachtige verschijnselen, diarree, rugpijn en hoest. Andere bijwerkingen zijn tijdelijke verlaging van de hartslag bij de eerste inname (meestal zonder symptomen), lichte bloeddrukverhoging, macula-oedeem en milde luchtwegvernauwing.<sup>11</sup>

## Registratie

In 2011 is Gilenya door de EMA geregistreerd als tweedelijnsbehandeling voor RRMS. De FDA heeft Gilenya toegelaten op de Amerikaanse markt als eerstelijnsbehandeling voor RRMS.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, [info@vanzuidencommunications.nl](mailto:info@vanzuidencommunications.nl)





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

Sinds de registratie van Xalkori® (crizotinib) op 23 oktober 2012 is er een unieke behandeloptie beschikbaar voor de behandeling van volwassenen met eerder behandeld ALK-positief, gevorderd/gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).

# Xalkori®: een unieke behandeloptie bij NSCLC met ALK-translocatie

Als één van de meest gediversifieerde bedrijven in de gezondheidszorg zet Pfizer zich in voor het verbeteren van gezondheid, een betere toegang tot gezondheidszorg en welzijn in elke levensfase. De ontwikkeling in nauwelijks 3 jaar tijd (!) van Xalkori (crizotinib) is hier een uitstekend voorbeeld van. Xalkori maakt als eerste specifiek op ALK gerichte tyrosinekinaseremmer (TKI) doelgerichte behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC-) patiënten met een ALK-translocatie mogelijk.<sup>1</sup>

## Epidemiologie longkanker

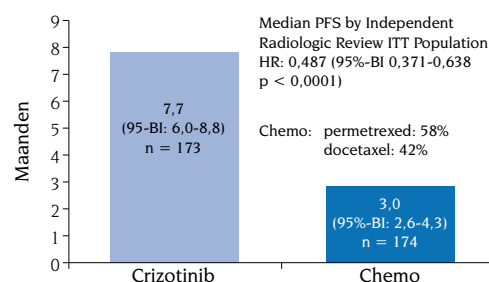
Per jaar wordt bij ruim 10.000 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd. Bij ongeveer 85% van de patiënten met longkanker gaat het om een NSCLC; in ruim driekwart van de gevallen is de tumor al bij diagnose lokaal gevorderd of zelfs gemetastaseerd. Hierdoor is de algehele overleving na diagnose slechts ongeveer acht maanden.<sup>2</sup> In 2007 werd door Soda et al. voor NSCLC een nieuwe mutatie beschreven die zorgt voor de vorming van een potente oncogene driver.<sup>3</sup> Deze EML4-ALK-translocatie wordt gemiddeld bij 6% van de adenocarcinomen gezien.<sup>4</sup>

## Moleculaire diagnostiek

Voor de patiënt is het belangrijk dat de NSCLC moleculair biologisch in kaart wordt gebracht, dit omdat voor NSCLC met een specifieke drivermutatie specifieke behandelingen beschikbaar zijn.<sup>5</sup> Op basis van een KRAS-, EGFR- en EML4-ALK-bepaling kan voor de patiënt die behandeling worden toegepast die het beste aangrijpt op de tumor. Xalkori is op dit moment het enige beschikbare geneesmiddel dat specifiek de oncogene driver remt die ontstaat na een ALK-translocatie.

## Producteigenschappen

Tijdens ESMO 2012 in Wenen zijn de eerste resultaten van de crizotinib tweedelijns fase-III-studie gepresenteerd. De behandeling met crizotinib bleek te resulteren in een ruime ver-



CHMP assessment report Xalkori EMA/  
CHMP/497137/2012<sup>6</sup>

dubbeling van de progressievrije overleving (PFS), de primaire uitkomstmaat van deze studie, vergeleken met de standaardbehandeling pemetrexed/docetaxel.

De meeste bijwerkingen die tijdens een behandeling met Xalkori optreden zijn visusstoornissen, misselijkheid, diarree, braken, oedeem, obstipatie en vermoeidheid. Het gaat hier met name om graad 1 of 2 bijwerkingen. Dosisverlagingen in verband met ongewenste voorvallen kwamen nauwelijks voor. Het percentage behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen, dat resulteerde in permanente stopzetting van de behandeling was slechts 2-4% in de crizotinib-studies.<sup>7</sup>

## Registratie Xalkori

Op 23 oktober 2012 is Xalkori goedgekeurd voor de behandeling bij volwassenen met eerder behandeld ALK-positief, gevorderd/gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, [info@vanzuidencommunications.nl](mailto:info@vanzuidencommunications.nl)







NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

XGEVA® (denosumab 120 mg) is de eerste RANKL-inhibitor geregistreerd voor de preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren, geproduceerd door Amgen B.V.<sup>1</sup>

# XGEVA®: RANKL-inhibitor ter preventie van botcomplicaties

## Vicieuze cirkel van botdestructie<sup>2,3</sup>

Bij patiënten met botmetastasen kan tumorcelinvasie de balans tussen botaanmaak en botafbraak verstoren. Tumorcellen produceren factoren die de osteoblasten (botaanmakende cellen) aanzetten tot verhoogde expressie en secretie van RANKL. Door binding van RANKL aan de RANK-receptor op de osteoclasten (botafbrekende cellen) wordt de vorming, functie en overleving van osteoclasten gestimuleerd. De hierdoor verhoogde botresorptie resulteert in het vrijkomen van groeifactoren uit de botmatrix die de tumorgroei en activiteit verder stimuleren. De RANKL-RANK-pathway speelt dus een belangrijke rol in de zogenaamde 'vicieuze cirkel' van botdestructie bij patiënten met botmetastasen.

## Botcomplicaties

Patiënten met gevorderde borst- of prostaat-kanker krijgen in 60 tot 75% van de gevallen te maken met botmetastasen. Bij patiënten met longkanker is dit in ongeveer 40% van de gevallen.<sup>4</sup> Een groot gedeelte van de patiënten met botmetastasen krijgt te maken met botcomplicaties, wanneer er geen preventieve behandeling wordt ingezet.<sup>5-7</sup>

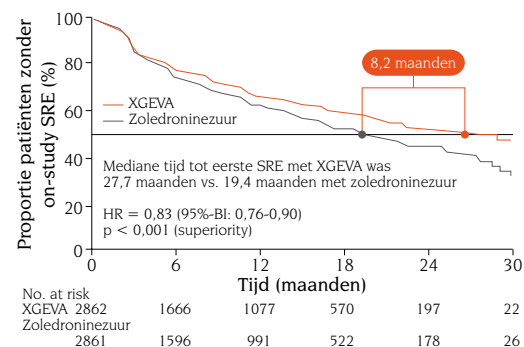
'Botcomplicaties' is een verzamelnaam voor complicaties die kunnen optreden bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van solide tumoren.<sup>8,9</sup>

- Pathologische fractuur
- Bestraling van het bot
- Chirurgie van het bot
- Ruggenmergcompressie

Botcomplicaties veroorzaken een aanzienlijke morbiditeit, verlies aan kwaliteit van leven en een verhoogde mortaliteit bij patiënten met gevorderde kanker en botmetastasen.<sup>9</sup>

## XGEVA (denosumab 120 mg)<sup>10-13</sup>

XGEVA is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat één keer per 4 weken subcutaan wordt toegediend. XGEVA bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan RANKL waardoor de vicieuze cirkel van botafbraak wordt doorbroken.



Tijd tot eerste botcomplicatie in de geïntegreerde analyse van drie direct vergelijkende fase-III-studies bij solide tumoren en multiple myeloom<sup>13</sup>

De effectiviteit en veiligheid van XGEVA zijn geëvalueerd in drie registratiestudies (bij borstkanker, prostaat-kanker en andere solide tumoren en multipel myeloom) waarbij in totaal meer dan 5700 patiënten zijn geïncludeerd. In een vooraf geplande geïntegreerde analyse van deze drie studies vertoont XGEVA een superieur significante effectiviteit in het reduceren van het risico op een eerste botcomplicatie met 17% en het risico op een eerste en daaropvolgende botcomplicatie met 18% in vergelijking met zoledroninezuur. Bij patiënten met botmetastasen stelt XGEVA het optreden van een eerste botcomplicatie uit met 8,2 maanden in vergelijking met zoledroninezuur (zie *figuur*). Het veiligheidsprofiel van XGEVA en zoledroninezuur is vergelijkbaar. Het unieke werkingsmechanisme, de bewezen superieure effectiviteit, het gunstige bijwerkingprofiel en de subcutane toediening maken van XGEVA een innovatieve behandeling ter preventie van botcomplicaties voor patiënten met botmetastasen ten gevolge van solide tumoren.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, info@vanzuidencommunications.nl

**XGEVA®**  
(denosumab)





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 1 3

Roche introduceert opnieuw een voorbeeld van Personalised Healthcare. Zelboraf® (vemurafenib) is het eerste geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF<sup>V600</sup>-mutatie.

# Zelboraf® voor BRAF-positieve melanoompatiënten: the power of personalization

## Gemetastaseerd melanoom

Jarenlang werd bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom geen vooruitgang geboekt. De introductie van een immunotherapie was een eerste stap voorwaarts, verdere vooruitgang kwam er door uit te gaan van het genetische profiel van het melanoom. Ongeveer de helft van de melanomen heeft een mutatie in het BRAF-eiwit<sup>1</sup> die zorgt voor excessieve proliferatie van de melanoomcellen. Deze mutatie wordt gezien als een slechte prognostische factor voor de ontwikkeling van metastasen en overleving.<sup>2</sup>

## Personalised Healthcare

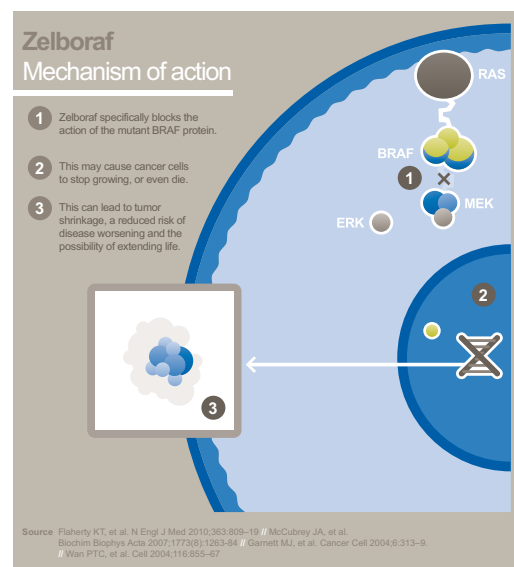
Gedreven door hun visie op personalised healthcare werken de divisies Diagnostics en Pharmaceuticals van Roche samen aan innovaties in de gezondheidszorg. In dit project gingen de ontwikkeling van een moleculaire diagnostische test (cobas 4800 BRAF-assay) en een geneesmiddel (Zelboraf) hand in hand.

## Zelboraf

In de fase-III-studie werden patiënten vooraf geselecteerd met de genoemde BRAF<sup>V600</sup>-mutatie. Patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met het orale Zelboraf of met de standaard intraveneuze chemotherapie dacarbazine. Het verschil tussen de behandelingen werd snel duidelijk. Daarom werd besloten de studie vroegtijdig open te breken en alle patiënten toe te staan over te stappen naar de behandeling met Zelboraf. Patiënten die Zelboraf kregen hadden vaker een respons (48 vs. 6%).<sup>3</sup> De progressievrije overleving nam toe van 1,6 maanden met dacarbazine naar 6,9 maanden met Zelboraf (HR: 0,38).<sup>3</sup> De totale overleving bedroeg 13,6 maanden (HR: 0,76)<sup>3</sup> in de Zelboraf-arm en 9,7 maanden in de dacarbazine-arm. Vaak voorkomende bijwerkingen bij Zelboraf zijn: gewrichtspijn, huidtoxiciteit en vermoeidheid.

## Melanoomzorg in Nederland

Op het moment waarop de studie werd opengebroken, werd wereldwijd een studie opge-



zet naar het veiligheidsprofiel van Zelboraf. 10 Nederlandse ziekenhuizen hadden een substantiële bijdrage aan deze studie. Vanuit de NVMO bestond een sterke behoefte om de zorg voor de 800 patiënten met gemetastaseerd melanoom te concentreren in een geselecteerd aantal ziekenhuizen. Dit heeft geresulteerd in een snelle vergoedingsregeling waarin een door het Ministerie van VWS geoormerkt budget is gecreëerd voor de behandeling met Zelboraf in 14 door de NVMO aangewezen melanoomcentra. Patiënten worden geregistreerd en gevolgd in een landelijk patiëntenregister dat met hulp van meerdere partijen tot stand is gekomen en nu door het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) wordt bijgehouden om onder meer de effecten van Zelboraf vast te leggen.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, [info@vanzuidencommunications.nl](mailto:info@vanzuidencommunications.nl)

Positief voor BRAF  
**Zelboraf**®  
vemurafenib

#### Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Zelboraf®

**Samenstelling:** elke filmomhulde tablet Zelboraf bevat 240 mg vemurafenib (als een gecombineerde neerslag van vemurafenib en hypromelloseacetaatsuccinaat). **Indicatie:** Vemurafenib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF<sup>V600E</sup>-mutatie. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** de aanbevolen dosering van vemurafenib is 960 mg (4 tabletten van 240 mg) tweemaal daags (gelijk aan een totale dagelijkse dosis van 1.920 mg). Vemurafenib mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen, maar consequente innamen van beide dagelijkse doses op een lege maag moet worden vermeden. De behandeling met vemurafenib dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring met het gebruik van oncologische geneesmiddelen. Behandeling met vemurafenib moet voortgezet worden tot progressie van de ziekte of tot het optreden van onacceptabele toxiciteit. **Waarschuwingen:** alvorens vemurafenib te gebruiken, moeten patiënten een bevestiging hebben dat de tumor positief is voor de BRAF<sup>V600E</sup>-mutatie, door middel van een gevalideerde test. Bij patiënten bij wie zich een ernstige overgevoeligheidsreactie of ernstige dermatologische reactie ontwikkelt, moet de behandeling met vemurafenib gestaakt worden. Behandeling met vemurafenib wordt niet aanbevolen bij patiënten met niet-corrigeerbare elektrolytenafwijkingen (inclusief magnesium), lang QT-syndroom, of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen. Elektrocardiogram (ECG) en elektrolyten (inclusief magnesium) moeten bij alle patiënten gecontroleerd worden voorafgaand aan de behandeling met vemurafenib, één maand na aanvang van de behandeling en na een doseringsaanpassing. Voltolcontroles worden aanbevolen, vooral bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Patiënten dienen routinematig gecontroleerd te worden op oogandoeningen. Het wordt aanbevolen om alle patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling een dermatologisch onderzoek te laten ondergaan en om de patiënten tijdens de behandeling routinematig te controleren. Alle verdachte huidlaesies dienen weggehaald te worden, dermatopathologisch onderzocht en behandeld te worden volgens de lokale standaardwerkwijze. De arts dient de patiënt maandelijks te onderzoeken op pleaveiscelcarcinoom van de huid gedurende de behandeling en tot zes maanden daarna. Patiënten dienen een hoofd- en hals/nekonderzoek te ondergaan, bestaande uit ten minste een visuele inspectie van het mondslimvlies en een lymfeklierpalpatie voorafgaand aan de start van de behandeling en elke 3 maanden tijdens de behandeling. Daarnaast dienen patiënten een CT-scan van de thorax te ondergaan voorafgaand aan de behandeling en elke 6 maanden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de behandeling, na afloop van de behandeling en bij klinisch indicatie, een anaal onderzoek en een bekkenonderzoek (bij vrouwen) te verrichten. Controle op niet-pleaveiscelcarcinoom van de huid dient voortgezet te worden tot 6 maanden na het staken van de behandeling met vemurafenib of tot de start van een andere antitumorbehandeling. Alle patiënten moeten geadviseerd worden om blootstelling aan de zon te vermijden tijdens het gebruik van vemurafenib. Tijdens het gebruik van het geneesmiddel moeten patiënten geadviseerd worden om beschermende kleding te dragen en een breedspectrum Ultraviolet A/Ultraviolet B zonnebrandcrème en lippenbalsem (Factor  $\geq 30$ ) te gebruiken wanneer zij buiten zijn als bescherming tegen zonnebrand. Leverenzymen (transaminasen en alkalische fosfatase) en bilirubine moeten gecontroleerd worden voor de start van de behandeling en maandelijks tijdens de behandeling, of indien klinisch geïndiceerd. Vemurafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en deze patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden. Vemurafenib kan de plasmablootstelling verhogen van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP1A2 en de plasmablootstelling verlagen van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, inclusief orale anticonceptiva. Voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden via CYP1A2 of CYP3A4 dient een doseringsaanpassing overwogen te worden op grond van hun therapeutische vensters, voordat zij in combinatie met vemurafenib gebruikt worden. Het is mogelijk dat de farmacokinetiek van vemurafenib beïnvloed kan worden door geneesmiddelen die P-gp remmen of beïnvloeden (bijv. verapamil, claritromycine, ciclosporine, ritonavir, kinidine, dronedarone, amiodaron, itraconazol, ranolazine). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van P-gp, glucuronidatie, CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne of sint-janskruid (hypericine)) dient zo mogelijk vermeden te worden. Vemurafenib remt CYP2C8 *in vitro*. De relevantie van deze bevinding *in vivo* is onbekend, maar een risico op een klinisch relevant effect op gelijktijdig toegediende CYP2C8 substraten kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 6 maanden na de behandeling. **Bijwerkingen:** zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn: pleaveiscelcarcinoom van de huid, keratosis sebhorrhoica, papilloom van de huid, verminderde eetlust, hoofdpijn, dysgeusie, hoest, diarree, braken, misselijkheid, obstipatie, lichtgevoeligheidsreactie, actinische keratose, uitslag, maculopapulaire uitslag, papulaire uitslag, pruritus, hyperkeratose, erytheem, alopecia, droge huid, zonnebrand, spier- en gewrichtspijn, pijn in de extremiteiten, skeletspierpijn, rugpijn, vermoeidheid, koorts, perifeer oedeem, asthenie en een toename GGt. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn: folliculitis, basaal-celcarcinoom, nieuw primair melanoom, paralyse 7<sup>e</sup> hersenzenuw, duizeligheid, uveïtis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erythema nodosum, keratosis pilaris, artritis, toename ALAT, toename alkalische fosfatase, toename bilirubine, gewichtsverlies en QT verlenging. Andere bijwerkingen zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en zeldzame gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom. **Afleverstatus:** U.R. **Datum:** 02/2013 (v2). Uitgebreide productinformatie is beschikbaar op [www.roche.nl](http://www.roche.nl) of kan worden aangevraagd bij Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie [www.rocheoncology.nl](http://www.rocheoncology.nl).

Positief voor BRAF<sup>V600E</sup>  
**Zelboraf®**  
vemurafenib

#### Verkorte productinformatie Xalkori (februari 2013). De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

**Samenstelling:** Xalkori bevat als werkzame bestanddeel crizotinib en is verkrijgbaar als 200 en 250 mg harde capsules, met respectievelijk 200 en 250 mg crizotinib. **Indicatie:** Xalkori is geïndiceerd voor de behandeling bij volwassenen met eerder behandeld ALK (anaplastisch lymfoom kinase)-positief, gevorderd/gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). **Farmacotherapeutische groep:** Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmer. ATC-code: LO1XE16. **Dosering:** De behandeling met Xalkori dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. ALK-test. Om patiënten voor behandeling met Xalkori te selecteren is een nauwkeurige en gevalideerde ALK-test nodig. De beoordeling op ALK-positieve NSCLC dient te worden uitgevoerd door laboratoria die aantoonbare vaardigheid hebben met de specifieke technologie die wordt toegepast. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Ernstige leverinsufficiëntie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Levertoxiciteit. Er is geneesmiddelgeïnduceerde levertoxiciteit met fatale afloop opgetreden. Deze gevallen hebben zich tijdens behandeling met Xalkori bij minder dan 1% van de patiënten in klinische onderzoeken voorgedaan. Xalkori mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Leverfunctietests inclusief ALAT, ASAT en totaal bilirubine dienen tweemaal per maand gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee maanden van de behandeling, daarna eenmaal per maand en indien klinisch aangewezen, met vaker herhaling van de testen op verhoging tot graad 2, 3 of 4. Pneumonitis. Xalkori is in klinische onderzoeken bij 1% van de patiënten in verband gebracht met ernstige, levensbedreigende of fatale behandelingsgerelateerde pneumonitis. Al deze gevallen deden zich binnen 2 maanden na aanvang van de behandeling voor. Patiënten met longklachten die wijzen op pneumonitis dienen gecontroleerd te worden. De behandeling met Xalkori dient gestaakt te worden als pneumonitis wordt vermoed. Andere oorzaken van pneumonitis dienen uitgesloten te worden en Xalkori dient permanent gestopt te worden bij patiënten bij wie behandelingsgerelateerde pneumonitis is vastgesteld. Verlenging van het QT-interval. Xalkori dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die een voorgeschiedenis van of aanleg voor QTc-verlenging hebben, of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Als Xalkori bij deze patiënten wordt gebruikt, dient regelmatige controle met elektrocardiogrammen en elektrolytenbepaling te worden overwogen. Effecten op het gezichtsvermogen. In het geval van een visusstoornis dient oogheelkundig onderzoek overwogen te worden indien de klacht aanhoudt of verergerd. Histologie van niet-adenocarcinoom. Beperkte informatie is beschikbaar bij patiënten met een ALK-positief NSCLC met histologie van niet-adenocarcinoom. Het klinische voordeel kan minder zijn bij deze subpopulatie. Hiermee moet rekening worden gehouden voordat beslissingen over een individuele behandeling worden genomen. **Interacties:** Het gelijktijdige gebruik van crizotinib en sterke CYP3A4-remmers/inductoren en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte dient te worden vermeden. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (> 1/10): neutropenie, verminderde eetlust, neuropathie, duizeligheid, dysgeusie, visusstoornissen, braken, misselijkheid, diarree, obstipatie, vermoeidheid, oedeem, alanineaminotransferase verhoogd. Vaak (1/10, > 1/100): leukopenie, lymfopenie, anemie, hypofosfatemie, bradycardie, pneumonitis, slokdarmgerelateerde aandoening, dyspepsie, huiduitslag, QT-verlenging op elektrocardiogram, aspartaataminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in bloed verhoogd. Soms (1/100, > 1/1.000): niercyste. **Afleveringsstatus:** U.R. **Verpakking:** Xalkori 200 mg en 250 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 10 harde capsules. Elke doos bevat 60 harde capsules. **Registratienummers:** EU/1/12/793/001-004. **Vergoeding en prijzen:** Vanaf april 2013 zijn de kosten voor Xalkori declarabel voor ziekenhuizen via de add-on regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index taxen. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Registratiehouder:** Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

**Pfizer** Oncology

**XALKORI**  
CRIZOTINIB

