Speciale editie

Augustus/september 2016

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Is er behoefte aan genderspecifieke geneesmiddelen?

Geneesmiddelonderzoek vraagt om ontmoetingsplaatsen

Galenus Geneesmiddelenprijs 2016

BLINCYTO® Amgen B.V. | Cosentyx® Novartis Pharma B.V. | Holoclar® Chiesi Pharmaceuticals B.V. | Keytruda® MSD BV | Lynparza® AstraZeneca BV | Nucala® GlaxoSmithKline B.V. | Repatha® Amgen B.V.

NOVARTIS

Zo gaaf kan een innovatie eruit zien

- De eerste selectieve IL-17A inhibitor die volledig humaan is voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis[1]
- Cosentyx bereikt bij 7/10 patiënten PASI 90 en bij 4/10 PASI 100[1,2,3]
- Net als ieder geneesmiddel heeft Cosentyx ook bijwerkingen waaronder bovenste luchtweginfecties[1]

PSORIASIS: HET DOEL IS DUIDELIJK

EEN GAVE HUID

Cosentyx®
secukinumab
first-line systemic

Productinformatie zie elders in dit blad. 1607COS589825

ISSN: 2210-4518
Oplage: 12.500 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.
tel.: 0172-47 61 91

CONTACTGEGEVENS
© 2016, Stichting Galenusprijs Nederland,
p/a Ph.A. de l'Orme
Koningin Emmalaan 35
1191 BL Ouderkerk aan de Amstel
www.galensuprijs.nl
bestuur@galenusprijs.nl

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. Meningen 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.

Inhoud

Genderspecifieke geneesmiddelen? 4
Column door prof. dr. A.H.J. Danser,
Juryvoorzitter en hoogleraar Farmacologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Winnaars Galenusprijzen 5

Programma uitreiking Galenusprijzen 4 oktober 2016 6

Interview prof. dr. A. Cohen 7

Interview prof. dr. K. Poelstra 9

Interview dr. M. Timmers 11

Jury Galenusprijzen 13

Reglement 14

Galenus Geneesmiddelenprijs 2016 – kandidaten

- **BLINCYTO®** 16
  BiTE®-technologie biedt nieuw immuno-oncologisch platform
- **Cosentyx®** 17
  Een innovatief werkingsmechanisme
- **Holoclar®** 18
  Het eerste geregistreerde medicinale product gebaseerd op stamcellen
- **Keytruda®** 19
  Een nieuw tijdperk voor de behandeling van gevorderd melanoom
- **Lynparza®** 20
  Gerichte behandeling eindelijk realiteit voor de BRCAm-patiënt
- **Nucala®** 21
  Wetenschappelijke zoektocht naar de juiste patiënt
- **Repatha®** 22
  Een biotechnologische innovatie voor de bestrijding van een verhoogd cholesterol

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Column

Genderspecifieke geneesmiddelen?

Reageren vrouwen anders op geneesmiddelen dan mannen? Hebben vrouwen andere geneesmiddelen nodig dan mannen? Minister Schippers trekt 12 miljoen uit voor 'genderspecifieke zorg'. Wat is het probleem? Veel klinisch onderzoek in het verleden, met name op cardiovasculair terrein (waaruit de meeste voorbeelden bekend zijn) is gedaan bij mannen. Ook onderzoek bij proefdieren wordt vaak bij mannelijke dieren gedaan. Dat laatste heeft te maken met de extra variatie die de hormonale cyclus kan induceren, al is uiteraard de aanname altijd geweest dat wat je bij mannen vindt ook voor vrouwen geldt. Zodoende heb je (veel) minder proefdieren nodig om een vraag te beantwoorden. Zou het onderzoek bij vrouwen of vrouwelijke dieren geschieden, dan moet rekening worden gehouden met de cyclus (of zelfs zwangerschap), hetgeen inhoudt dat waarschijnlijk op meerdere momenten en/of leeftijden geëxperimenteerd moet worden. Dat het klinische cardiovasculaire onderzoek bij mannen is gedaan heeft een vergelijkbare (economische) reden: de problematiek (myocardinfarcten bijvoorbeeld) komt meer voor bij mannen in de leeftijdrange die meedoet aan trials, en dus is het efficiënter om een studie bij mannen te doen dan bij vrouwen. Als een aandoening weinig voorkomt zijn immers veel meer patiënten nodig om tot een significante conclusie te komen. Zodoende halen we onze gegevens over de effectiviteit van aspirine rond het infarct uit studies bij mannen. Overigens komen de significante getallen over het gebruik van aspirine bij herseninfarcten juist uit studies bij vrouwen, omdat dit bij hen vaker voorkomt. Ook bij onderzoek naar geneesmiddelen voor ziektes die meer bij vrouwen voorkomen (depressie, migraine) is het percentage vrouwen in de trials (veel) groter. Er zijn op dit moment geen aanwijzingen dat die bevindingen uiteindelijk niet gelden voor mannen.

De vraag is wat er dan nu precies uitgezocht moet gaan worden voor de beschikbare 12 miljoen. Anno 2016 worden vrouwen gemiddeld ouder dan mannen en is hun geneesmiddeleninname groter, ook als gecorrigeerd wordt voor hun langere levensduur. Gebruiken zij deze middelen onterecht? Moeten er nieuwe, vrouwspecifieke middelen komen? Een bijkomend recent inzicht is dat het ook nog uitmaakt of het onderzoek door vrouwen of mannen wordt gedaan: muizen en ratten vertoonden een veel grotere stressrespons wanneer zij door mannelijke onderzoekers werden onderzocht. Als we dit terugvertalen naar de onderzoekspraktijk moet er dus in het ideale geval onderzoek worden gedaan door mannelijke en vrouwelijke onderzoekers bij mannen en vrouwen, en in de laatste groep rekening houdend met de hormooncyclus, zwangerschap en/of menopauze. Dit vermenigvuldigt het aantal mogelijkheden enorm en is dus per definitie onbetaalbaar. Ook is een forse toename in het proefdiergebruik ongewenst.

Er is een aantal voor de hand liggende man/vrouw-verschillen die theoretisch aanleiding kunnen geven tot het bereiken van verschillende geneesmiddelconcentraties in relevante compartimenten, zodat bijvoorbeeld vrouwen een iets groter risico op bijwerkingen of interacties kunnen hebben. Maar deze verschillen treden ook op tussen individuen met wijd uiteenlopende gewichten en leeftijden, en zijn in het algemeen geen aanleiding om iedereen een andere dosis te geven (al valt daar in het personalized medicine-tijdperk natuurlijk wel wat voor te zeggen!). Bovendien hebben deze farmacokinetische verschillen niets te maken met de vraag of vrouwen andere geneesmiddelen moeten gebruiken. Voor 12 miljoen kunnen we geen grote trials opnieuw doen bij vrouwen: daarvoor zijn 10-tallen zo niet 100-den miljoenen nodig.

Prof. dr. Jan Danser
Voorzitter jury Nederlandse Galenusprijzen

Resteert het punt of de onderliggende ziekteprocessen bij vrouwen echt zodanig verschillen van mannen dat zij anders behandeld moeten worden. Daar kan hopelijk de komende jaren duidelijkheid over komen, gebruikmakend van dit extra budget. Mochten er significante verschillen zijn, dan is er straks wellicht behoefte aan nieuwe geneesmiddelen, en zal een veelvoud van 12 miljoen nodig zijn om dit mogelijk te maken, vooral als deze getest moeten worden in een vrouwelijke populatie bij wie de betreffende aandoening significant minder voorkomt dan bij mannen.

De Jury van de Galenusprijs kijkt op dit moment nog niet met een genderspecifieke bril naar de inzendingen. Mogelijk zal dat in de toekomst een nieuw criterium worden?

Prof. dr. Jan Danser, hoogleraar Farmacologie
Erasmus MC te Rotterdam

Winnaars van de Galenus Researchprijs

Jaar	Naam	Instelling	Onderzoek
1994	Dr. A.H. Schinkel	NKI / AvL	P-glycoproteïnen als bewaker voor wat er in en uit de cel kan, met name 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	VU	Spontaan actieve receptoren en implicaties voor geneesmiddelenonderzoek
2003	Prof. dr. K. Poelstra	RUG	Endotoxinedetoxificatie en drug targetting
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	Prof. dr. G.A. Rongen	Radboudumc	Translationeel onderzoek naar ischemische preconditionering
2006	Prof. dr. M. van Eck	Universiteit Leiden	Rol van cholesterol bij de ontwikkeling van arteriosclerotische laesies
2007	Prof. dr. B.Ch. Oostenbrink	VU	Computersimulaties van geneesmiddel-eiwitinteracties. Structuur, flexibiliteit en vrije bindingsenergie
2008	Dr. O.C. Meijer	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	Radboudumc	De rol van de ABC-transporters bij acute nierschade door geneesmiddelen
2011	Prof. dr. I. de Esch	VU	Fragment-based drug discovery: small becomes big in medicinal chemistry
2012	Prof. dr. L.J. de Windt	MUMC	Gene regulatory mechanisms in heart failure
2013	Dr. E. Mastrobattista	Universiteit Utrecht	Biomimetische dragersystemen voor biotherapeutica
2014	Dr. T. Würdinger	VUmc	Identificatie van drug targets en markers in tumoren en bloed
2015	Dr. A. Huitema	NKI	Individualiseren dosering geneesmiddelen op het gebied van populatiefarmacokinetiek en -dynamiek

Winnaars van de Galenus Geneesmiddelenprijs

Jaar	Productnaam	Indicatie	Bedrijf
1993	lomedine	perifeer vaatlijden	Schering Nederland
1994	Recombinate C	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
2013	Adcetris	hodgkin lymfoom / aLCL	Takeda Nederland BV
2014	Kalydeco	cystische fibrose	Vertex Pharmaceuticals
2015	Sirturo	geneesmiddelenresistente tuberculose	Janssen Cilag

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Uitreiking van de Galenusprijzen 2016

Datum: 4 oktober 2016 tijdens de DMD/FIGON-dagen
Locatie: De Reehorst - Bennekomseweg 24 - Ede

Programma 4 oktober 2016

15.30 uur	Ontvangst
16.00 uur	Welkom en inleiding door prof. dr. Jan Danser, juryvoorzitter Galenusprijs Nederland; jurylid Internationale Galenusprijs

Minisymposium
The long and winding way from brainwave to drug and cure

16.05 uur	"**From Brainwave to Business**" - Prof. dr. Klaas Poelstra, Groningen Research Institute of Pharmacy, RU Groningen
16.30 uur	"**Bringing history to the future: Trojan Horses in oncology – Development of anti-HER2 ADC SYD985**" - Dr. Marco Timmers, CSO, Synthon, Nijmegen
16.55 uur	Galenuslezing "**Bad shoes, a heavy load and a bad mood makes every road long. A search for vision**" - Prof. dr. Adam Cohen, CEO Center for Human Drug Research, Universiteit Leiden

Uitreiking Galenusprijzen 2016

17.25 uur	Motivatie toekenning Galenus Researchprijs 2016 door prof. dr. Jan Danser. Gevolgd door de uitreiking van de Galenus Researchprijs 2016 door prof. dr. Adam Cohen
17.30 uur	Presentatie "Treatment of diabetic complications gets personal: One size does not fit all" door prof. dr. Hiddo Lambers Heerspink, winnaar Galenus Researchprijs 2016
17.45 uur	Presentatie kandidaten Galenus Geneesmiddelenprijs 2016 en bekendmaking genomineerden en winnaar Galenus Geneesmiddelenprijs 2016, door prof. dr. Jan Danser, gevolgd door de uitreiking van de Galenus Geneesmiddelenprijs 2016 door dr. Marco Timmers
17.55 uur	Presentatie door woordvoerder van het winnende geneesmiddel (Galenus Geneesmiddelenprijs 2016)
18.10 uur	Afsluiting
tot 19.30 uur	Receptie aangeboden door Stichting Galenusprijs Nederland

Wij nodigen u van harte uit om aanwezig te zijn bij de uitreiking. Toegang alleen mogelijk na aanmelden via www.galenusprijs.nl

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Interview Galenuslezing

Adam Cohen: “Geneesmiddelonderzoek vraagt om ontmoetingsplaatsen”

Prof. dr. Adam Cohen

Adam Cohen, directeur van het Center for Human Drug Research (CHDR) in Leiden, verzorgt dit jaar de Galenuslezing. Hij vindt dat de farmaceutische industrie lijdt aan wat hij ‘de methodeparadox’ noemt: aan de ene kant sterk gericht op innovatie, maar aan de andere kant erg onprofessioneel in het meten van de meerwaarde van die innovatie. Het CHDR ziet daarom toegevoegde waarde in het bieden van methodologieën en van een ontmoetingsplaats om ze te benutten.

Het Leidse Center for Human Drug Research (CHDR) heeft een duidelijke visie op de toekomst van de medicijnontwikkeling. Het tijdperk waarin een dinosaurusachtige organisatie in zijn eentje de medicijnen kan ontwikkelen die voor de toekomst nodig zijn, is voorbij. De toekomst van medicijnontwikkeling ligt in clusters van specialisten die lean en effectief bij elkaar komen op momenten dat dit nodig is. Adam Cohen, sinds 25 jaar directeur van CHDR, zegt: “Dit is precies hoe wij hier dagelijks werken. De verleiding is groot om te zeggen dat de oprichter, Douwe Breimer, dit in 1986 voorzag toen hij het bedrijf opzette, maar de eerlijkheid gebiedt mij te zeggen dat dit een beetje toevallig tot stand gekomen is. Maar Breimer had wel het idee een werkplaats voor geneesmiddelonderzoek bij mensen op te zetten, omdat hij merkte dat hij binnen het LUMC te weinig ruimte had voor dergelijk onderzoek. Hij had gezien dat we zoiets bij het Engelse Wellcome, waar ik toen werkte, wel hadden. Ter grootte van een start-up weliswaar, maar wel met topresearchers waaronder vier Nobelprijswinnaars en met goede integratie tussen kliniek en laboratorium. Ik was inmiddels gewend geraakt aan dat soort ontmoetingsplaatsen, dus toen ik hier in Leiden kwam verbaasde ik me over het feit dat iedereen met zijn eigen onderzoek bezig was. Gelukkig wel onafhankelijk en dus niet voor de levensvatbaarheid gebonden aan een publicatie-index. We hebben in al die jaren dat ik hier zit meermalen de keus gehad tussen operationeel en inhoudelijk werken en gelukkig hebben we altijd voor de inhoud gekozen.”

Methodeontwikkeling is bij uitstek iets waarin CHDR zich wil onderscheiden

Iets toevoegen

Een andere keuze die CHDR moest maken, was wel of niet precies doen wat de opdrachtgevers wilden. “We hebben al snel besloten dat we dat niet genoeg

vonden", zegt Cohen, "we vonden dat we iets moesten kunnen toevoegen, want anders zouden we ook nooit de mensen kunnen binnenhalen die we graag wilden hebben. Inmiddels hebben we hier 300 mensen, we hebben een goede financiële positie waarin we niet afhankelijk zijn van vreemd geld en we hebben voor het eerst een goed R&D-budget. We kunnen dus beter tot uitdrukking brengen wat we toevoegen, alleen geneesmiddelen toetsen is niet genoeg. We zien ook een rol voor onszelf in het centraliseren van kennis. De farmaceutische bedrijven praten graag over innovatie, een nieuw molecuul of geneesmiddel. Die innovatie moet worden getest om hem op waarde te kunnen schatten, maar dit gebeurt op een onbeschrijfelijk primitieve manier. Kijk bijvoorbeeld naar antidepressiva. Het effect daarvan wordt gemeten met de Hamilton-depressieschaal, een vragenlijst. Die kun je patiënten niet heel vaak laten afnemen, dus je kunt daarmee nooit een goed beeld krijgen van het effect van verschillen in dosering of van het verschil in werking tussen diverse middelen. En dat bij een ziektebeeld waarin vaak redelijk snel verbetering optreedt. En als je daar wat van zegt, krijg je als weerwoord: 'de FDA heeft een eerder middel goedgekeurd op basis van deze testmethode, dus gebruiken wij die ook'."

Methodeontwikkeling

Aan onderzoek naar goede meetmethoden is weinig aandacht besteed, concludeert Cohen. "Dat leidt tot bedroevende situaties", zegt hij. "Neem bijvoorbeeld de zes minuten looptest bij de ziekte van Duchenne. Zó onbetrouwbaar en variabel, als je daarbij bedenkt hoeveel wordt besteed aan trials dan schrik je. Nog veel erger was het met TGN-1412, zes proefpersonen in Engeland dood door een te hoge dosering, terwijl je gewoon dosisbepaling kunt doen op basis van iemands genenprofiel. En een onderzoekscommissie die zich over die zaak buigt, zegt dan: we zouden meer moeten meten wat een middel doet bij mensen. Nu juist een onderwerp waarover wij heel veel hebben gepubliceerd. Wat maar weer eens de toch wel wat cynische stelling onderstreept die je soms hoort: als je iets geheim wilt houden, moet je het publiceren."

Methodeontwikkeling is dus bij uitstek iets waarin CHDR zich wil onderscheiden. "De laatste jaren komen enorm veel nieuwe mogelijkheden op de markt om dit te faciliteren", zegt Cohen. "Neem bijvoorbeeld trials voor geneesmiddelen voor mensen met een huidziekte. Vroeger deden we die door mensen een dagboek te laten bijhouden. Nu doen we het met een app die eerst een foto van de huidlaesie maakt en vervolgens weer als het middel op de huid gesmeerd is.

Ophouden met naar onze voeten kijken en zeggen dat het allemaal zo lastig is

Met kunstmatige intelligentie is te zien of de patiënt dit wel echt doet, en dan zie je in een trial dat de compliance omhoog gaat van 50 naar 100%. Zonder dat je de patiënt voor die trial in het ziekenhuis hoeft op te nemen en er een verpleegkundige hoeft naast te zetten. Trial at home noemen we dat concept."

Efficiency in trials

Trials kunnen dus veel efficiënter, stelt Cohen. Ze zijn nu veelal multicenter, vaak zijn er meerdere landen bij betrokken wat problemen geeft door verschillen in medische cultuur en juridische bases. Cohen: "Er is een enorm systeem voor opgebouwd, waarbij vaak enkele van de betrokken ziekenhuizen het merendeel van de patiënten includeert en de rest slechts een paar. En niemand voelt zich eigenaar van het probleem. Als alternatief bieden wij het CHDR-monocenter: we laten alle patiënten hier naartoe komen en betrekken de artsen goed bij de trials die we hier uitvoeren. Juist in zo'n klein land als het onze uitstekend te doen. Mijn boodschap hierbij is: geen congressen houden waarin je bespreekt hoe je de regelgeving voor trials kunt vereenvoudigen, maar nieuwe oplossingen zoeken. Ophouden met naar onze voeten kijken en zeggen dat het allemaal zo lastig is. In onderwijs scoren we in internationaal perspectief uitstekend en er is ook genoeg ondernemerschap in Nederland. We zijn dus echt wel in staat om wat te bereiken, dat merk ik ook aan de kwaliteit van de mensen die hier komen binnenlopen."

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Interview Symposium

Klaas Poelstra: “Meer geld nodig voor wetenschappelijk onderzoek”

Prof. dr. Klaas Poelstra

Het winnen van de Galenusprijs kan een belangrijke impuls geven aan de carrière van een wetenschappelijk onderzoeker, stelt Klaas Poelstra (RUG). En iedere impuls is welkom voor jonge onderzoekers, want de kans om een onderzoekssubsidie in de wacht te slepen is buitengewoon klein.

Klaas Poelstra was zelf in 2003 winnaar van de Galenus Researchprijs voor zijn onderzoek naar het enzym alkalische fosfatase. Wat ziet hij als de belangrijke waarde van die prijs? “Dat is vooral het feit dat je de kans krijgt om aan een groter publiek te laten zien waarmee je bezig bent”, zegt hij. “Je staat *in the picture* en kunt daarmee ook aan niet-wetenschappers laten zien welke maatschappelijke bijdrage je met je onderzoek kunt leveren. Natuurlijk is dit werk niet altijd even eenvoudig uit te leggen, maar je hebt als wetenschapper de plicht om uit de ivoren toren te komen.”
En wat heeft het winnen van de prijs hem persoonlijk gebracht? “Heel erg veel”, zegt hij. “Het is echt een boost in mijn carrière geweest en die is nog versterkt door het feit dat ik in 2006 een Vici-grant kreeg. Ik heb inmiddels zo’n 20 aios opgeleid, ik heb een vaste positie aan de faculteit wiskunde en natuurwetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen en ik ben hoogleraar geworden. Dat is niet allemaal alleen aan die prijzen te danken natuurlijk, maar die hebben me zeker op weg geholpen.”
Poelstra vroeg patent aan op zijn ontdekking op het gebied van alkalische fosfatase en dat bleef niet zonder gevolg: het patent werd later vernieuwd en Pfizer heeft vorig jaar aangegeven er 600 miljoen dollar in te willen investeren. De fase IIa klinische trials zijn al succesvol afgerond en de grote klinische vervolgtrials starten nu.

Hoog competitieniveau

Dat Poelstra hiermee geluk heeft gehad beseft hij terdege. “Je begint met een leeg A4 voor je om een nieuw middel te ontwikkelen en dat lukt nog ook”, zegt hij, “dat is natuurlijk geweldig. Maar onderzoek is altijd hoog-competitief dus het is moeilijk om iets voor elkaar te krijgen en als dat al lukt gaat het

De echt grote hoeveelheden onderzoeksgeld krijg je ironisch genoeg pas als je bijna alles weet

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2016

in ieder geval heel erg traag. Je moet werkende weg alle achtergrondkennis opbouwen en loopt daarbij soms op de meest verrassende manieren vast. Om grote onderzoeksprojecten op te zetten heb je de farmaceutische industrie nodig, maar die is traag en probeert alle risico's te vermijden. Ze wil die eerst opgelost zien voordat ze wil meewerken. Dus moet je slimme proefoplossingen bedenken die je stap voor stap dichter bij je doel brengen, want de echt grote hoeveelheden onderzoeksgeld die je nodig hebt krijg je ironisch genoeg pas als je bijna alles al weet. Dit betekent dat je voor de periode tussen de universiteit en de farmaceutische industrie risico-investeerders nodig hebt. De afgelopen jaren – denk aan de economische crisis die we hebben gehad – waren die dun gezaaid. Gelukkig begint het nu wel weer wat gemakkelijker te worden."

Het kabinet onderstreept het belang van een kenniseconomie maar heeft er geen geld voor over

Geringe kans

Dit neemt niet weg dat het huidige onderzoeksklimaat voor jonge onderzoekers zwaar is, stelt Poelstra. "De honoreringskans voor subsidieaanvragen is buitengewoon laag in levenswetenschappen", vertelt hij, "soms pakweg 2%. Ook de kans op een Veni-, Vidi- of Vici-beurs is uiterst klein. Er is echt te weinig geld voor wetenschappelijk onderzoek en de grote bedragen worden aan een te beperkt aantal groepen toegekend. Als je eenmaal goed bevonden bent lukt het vaak wel om vervolgsubsidies te krijgen, maar als je nog aan het begin staat heb je het erg moeilijk."

Moet meer geld voor onderzoek beschikbaar komen? "Beslist", zegt Poelstra, "want nu worden top wetenschappelijke onderzoekers afgeserveerd. Zelfs als je een 10- hebt is er altijd wel iemand die een 10 heeft. Het gevolg is dat veel jonge onderzoekers uitwijken naar het buitenland. Op zich is dit nog niet zo erg, buitenlandervaring opdoen kan van enorme waarde zijn voor de ontwikkeling van je carrière. In Groningen is 50% van onze staf internationaal, dat is mooi. Maar het wordt een ander verhaal als de jonge mensen die naar het buitenland gaan vervolgens ook daar blijven. Als het kabinet het belang van een kenniseconomie onderstreept maar toch geen geld overheeft voor hen, dan klopt er iets niet in het verhaal. En dat terwijl we nu juist dankzij de ontwikkeling van biologicals in zo'n enorm boeiende tijd leven. We zien hierin interessante doorbraken op allerlei terreinen en we zien ook dat de aandacht ervoor zowel in onderwijs als in onderzoek sterk groeit. En daarvoor bestaat ook wel aandacht – ook van de overheid – maar we moeten niet uit het oog verliezen hoe kostbaar en tijdrovend onderzoek op dit gebied is."

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Interview Symposium

Marco Timmers (Synthon): “Inzetten op kennisbundeling”

Dr. Marco Timmers

Succes in geneesmiddelinnovatie staat of valt met samenwerking, stelt chief scientific officer biopharmaceuticals Marco Timmers van Synthon in Nijmegen. Wat dit betreft heeft Nederland een goede basis.

In hoeverre heeft Nederland een traditie van innovatie in de Nederlandse industrie? Timmers zegt dit een lastige vraag te vinden. “Je kunt die feitelijk alleen beantwoorden als je hem plaatst in de tijd”, zegt hij. “Van oudsher heeft Nederland die innovatieve rol zeker wel gehad. Zeker in de tweede helft van de vorige eeuw is een aantal academische instellingen echt vaandeldrager geweest op dit gebied. Ook bedrijven als Duphar en Organon waren al voor de Tweede Wereldoorlog actief en uit beide is heel veel innovatie gekomen. Maar we weten allemaal ook hoe het met ze afgelopen is. Veel van de mensen die er vandaan komen, zitten nu in een andere rol bij andere spelers.”

Timmers is hiervan zelf een voorbeeld, want ook hij was in het verleden aan Organon verbonden. Het bedrijf Synthon Biopharmaceuticals, waar hij nu leiding geeft aan de onderzoeksafdeling, is nog relatief jong, maar heeft naar zijn zeggen wel al het potentieel om op het gebied van oncologie en auto-immuunziekten geneesmiddelen te ontwikkelen die het verschil maken voor de patiënt. “Wat ons sterk maakt is dat we ons willen onderscheiden van de gangbare behandelingen”, zegt hij. “In biotechnologie zijn we inmiddels een middelgrote speler. We investeren veel van de winst die ons moederbedrijf Synthon met generieke geneesmiddelen maakt in R&D en kunnen het ons daarmee veroorloven in biotechnologie gericht te zijn op innovatie zonder te hoeven zoeken naar externe financiering. Bovendien beschikken we over goed opgeleide mensen die vanuit idealisme en overtuiging het soort onderzoek doen waarmee wij ons willen onderscheiden. Niet alleen op het gebied van de fundamentele biologie, maar juist ook door onze ervaring in het praktische vervolg daarvan in het proces van geneesmiddelenontwikkeling. Dit moet zich terugvertalen in een succesvolle portefeuille van nieuwe geneesmiddelen.”

Zeker in de farmaceutische R&D staat of valt succes met multidisciplinariteit

De status van die ontwikkeling is dat Synthon nu een eerste programma in

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2016

een klinische validatiefase heeft met een middel tegen diverse vormen van kanker. "De eerste indicatie is uitgezaaide HER2-positieve borstkanker", vertelt Timmers. "We zien dat patiënten het goed verdragen en dat het effectiviteit heeft bij patiënten die al waren uitbehandeld. Patiënten en behandelend artsen die aan dit onderzoek meedoen zijn enthousiast. We verwachten dat dit middel ook effectief zal zijn tegen bepaalde vormen van maag-, blaas- en endometriumkanker. Dit gaan we in vervolgstudies onderzoeken." Hiernaast is Synthon bezig met een pijplijn van zeven projecten, waarmee het over enkele jaren de kliniek in wil. "Daarin zit een aantal projecten waarmee we ons richten op andere vormen van kanker", zegt Timmers.

Kennis bundelen

Recent (28 mei 2016) stond *de Volkskrant* in het artikel 'Elk dorp een Silicon Valley' stil bij het gegeven dat iedere gemeente tegenwoordig zijn eigen kennisdelta lijkt te willen hebben. Is Timmers bang dat dit tot versnippering van kennis leidt? "Je ziet inderdaad veel science parks", zegt hij, "soms succesvol en soms minder. Persoonlijk geloof ik stellig in de meerwaarde van kennisbundeling. Zeker in de farmaceutische R&D staat of valt succes met multidisciplinariteit. Je hebt diversiteit aan expertise nodig om een geneesmiddel tot een succes te maken. De science parks in Leiden en Oss zijn hiervan succesvolle voorbeelden. Zelf hebben we ook voldoende verschillende disciplines in huis om snel stappen te kunnen zetten. Met 275 hoog gekwalificeerde medewerkers in onze biotechnologietak hebben we kritische massa om onze pijplijn uit te werken. Daarin onderscheiden we ons echt van een start-up waarin een handjevol mensen één idee uitwerkt. Wij hebben de luxe om verschillende programma's tegelijk op te pakken en kritisch te zijn op wat we uitwerken. Een single asset bedrijf kan zich dat niet veroorloven."

Gezonde basis

Timmers is van mening dat in Nederland zeker sprake is van een onderzoeksklimaat dat een goede voedingsbodem vormt voor succes. "Het kennisniveau is hoog", zegt hij. "En de kennis is gelukkig niet weggelopen toen bedrijven als Organon van de markt verdwenen. Ik denk dat zeker 80% van mijn oud-collega's nieuw werk heeft gevonden binnen Nederland. De kennis is alleen verspreid, en is deels ook naar onderwijsinstituten gegaan, maar dat is natuurlijk geen slechte ontwikkeling. In de harde wetenschap – moleculaire biologie en farmacologie – behoort Nederland tot de absolute wereldtop. Niet alleen via instellingen als het Hubrecht Instituut en het Nederlands Kanker Instituut, maar ook met de klinische centra binnen de academische ziekenhuizen. Het niveau van klinisch onderzoek en ook de logistiek is goed. Bovendien is er veel internationale samenwerking. Grenzen bestaan niet, we halen de kennis die we als bedrijf nodig hebben overal vandaan waar die beschikbaar is. We werken bijvoorbeeld ook met Amerikaanse bedrijven en universiteiten samen die geïnteresseerd zijn in onze technologieën."

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2016

Jury Galenusprijzen 2016

Prof. dr. A.H.J. Danser
Hoogleraar Farmacologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Professor Danser heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale Galenusprijsjury

Prof. dr. J. Burggraaf
Research Director, Centre for Human Drug Research (CHDR) and Professor Translational Drug Research at the Division of Pharmacology
Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)
Universiteit Leiden

Prof. dr. I.M. Hoepelman
Professor in Medicine, Infectious Diseases Specialist
Head Department of Internal Medicine & Infectious Diseases
University Medical Center, Utrecht

Dr. A.D. Kraneveld
Faculteit Bètawetenschappen, Departement Farmaceutische Wetenschappen,
Divisie Farmacologie
Universiteit Utrecht
Voorzitter FIGON

Prof. dr. H.G.M. Leufkens
Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Den Haag

Drs. J. Noordhoek
Directeur Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
Baarn

Prof. dr. F.G.M. Russel
Hoofd afdeling Farmacologie -Toxicologie, Directeur opleiding Biomedische Wetenschappen
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Prof. dr. H. Schmidt
Head of Pharmacology / Prof of Pharmacology & Personalised Medicine
Faculty of Medicine, Health & Life Science
Universiteit Maastricht

Prof. dr. M.J. Smit
Hoogleraar Target and Systems Biochemistry
Afdeling Medicinal Chemistry
Vrije Universiteit Amsterdam

Prof. dr. B. Wilffert
Hoogleraar Farmacotherapie en Klinische Farmacie
Head Department of Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care
RUG/UMCG

Reglement Galenusprijzen

De jury van de Galenusprijs kent jaarlijks twee prijzen toe:

1. De **Galenus Geneesmiddelenprijs**, bestaande uit een gouden medaille, beloont het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik
2. De **Galenus Researchprijs**, bestaande uit een gouden medaille en een geldprijs ter waarde van € 5.000, bekroont een onderzoeker die wetenschappelijk onderzoek heeft verricht dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Galenus Geneesmiddelenprijs 2016
Artikel 1
De **Galenus Geneesmiddelenprijs** beloont het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik dat tussen 1 januari 2015 en 31 december 2015 in Nederland in de handel werd gebracht. Het dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse dan wel een Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

Artikel 2
De aanmelding kan alleen online gebeuren via www.galenusprijs.nl (Aanmelden Galenusprijzen 2016);

1. Het dossier over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen moet het EPAR bevatten en mag maximaal 60 additionele A4-bladzijden beslaan;
2. Dit dossier moet ten minste de volgende elementen bevatten:
   - een motivatie waarin de indiener vermeldt waarom het betreffende geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt (innovatief/betekenisvol);
   - eventueel additionele informatie met betrekking tot preklinische en klinische evaluatie voor zover niet aanwezig in de EPAR;
   - relevante publicaties voor zover niet in de andere paragrafen opgenomen;
3. Het dossier moet uiterlijk op 20 mei 2016 per e-mail verzonden worden aan bestuur@galenusprijs.nl met de vermelding 'Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs 2016";
4. Papieren dossiers worden niet geaccepteerd.

Artikel 3
Kandidaat stellen voor de Galenus Geneesmiddelenprijs 2016 betekent tevens meewerken aan de samenstelling van de Galenusprijs special 2016.

Artikel 4
De winnaar van de Galenus Geneesmiddelenprijs komt tevens in aanmerking voor de mededinging aan de Internationale Galenusprijs die tweejaarlijks wordt uitgereikt.

Galenus Researchprijs 2016
Artikel 5
De **Galenus Researchprijs** bekroont een onderzoeker die wetenschappelijk onderzoek heeft verricht dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek. Daarbij gaat het om een onderzoek dat inzake omvang en relevantie aanzienlijk uitstijgt boven werk verricht in het kader van een promotie.

Artikel 6
Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs**:

- kunnen worden gekarakteriseerd als 'veelbelovende, jonge onderzoekers;
- hebben de Nederlandse nationaliteit of hebben het werk waarop de toekenning van de prijs wordt gebaseerd bij een Nederlandse instelling verricht;
- bezetten geen gewone leerstoel;
- kunnen ook als een researchteam worden aangemeld. De leider dient dan aan de hierboven genoemde voorwaarden te voldoen.

Artikel 7
Het onderzoek op basis waarvan de **Galenus Researchprijs** wordt toegekend, moet een researchprogramma omvatten. Verder moet het van fundamentele betekenis zijn.

Artikel 8

1. Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs** kunnen zich zelf aanmelden, dan wel door derden voorgesteld worden voorgesteld;
2. Indien een kandidaat zich zelf aanmeldt dient dit vergezeld te gaan met tenminste één aanbeveling van een derde;
3. De aanmelding kan alleen online gebeuren via www.galenusprijs.nl (Aanmelden Galenusprijzen 2016)
4. Een aanmelding of aanbeveling dient vergezeld te gaan van een curriculum vitae van de betrokkene, inclusief een lijst van publicaties;
5. Het dossier van de kandidaat dient vergezeld te gaan van een aanbeveling, een motivering van ten hoogste 3 pagina's A4 en een lijst van publicaties. Kopieën van (maximaal 5) sleutelpublicaties et cetera mogen eveneens meegestuurd worden. Ondersteunende brieven – door de aanmelder of anderen – worden aanbevolen;
6. De totale omvang mag niet meer dan 60 pagina's A4 zijn;
7. Het geheel moet uiterlijk op 20 mei 2016 per e-mail verzonden worden aan bestuur@galenusprijs.nl met de vermelding 'Kandidaat Galenus Researchprijs 2016';
8. Papieren dossiers worden niet geaccepteerd.

Algemeen
Artikel 9
De jurering van zowel de Galenus Researchprijs als de Galenus Geneesmiddelenprijs vindt plaats door de jury van de Galenusprijs.

Artikel 10
De beslissingen van de jury zijn onherroepelijk.

Artikel 11
De uitslag met betrekking tot de winnaar van de Galenus Researchprijs 2016 wordt direct na de jurering bekend gemaakt. De uitslag met betrekking tot de nominatie van de kandidaten en de uiteindelijk winnaar Galenus Geneesmiddelenprijs 2016 wordt tijdens de uitreiking zelf bekend gemaakt. Over de uitslag wordt niet gecorrespondeerd.

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

BLINCYTO®	**Amgen B.V.**
Cosentyx®	**Novartis Pharma B.V.**
Holoclar®	**Chiesi Pharmaceuticals B.V.**
Keytruda®	**MSD BV**
Lynparza®	**AstraZeneca BV**
Nucala®	**GlaxoSmithKline B.V.**
Repatha®	**Amgen B.V.**

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

BiTE®-technologie biedt nieuw immuno-oncologisch platform

Met de goedkeuring van BLINCYTO® in 2015, als single-agent targeted immunotherapie, is de introductie van een eerste bi-specifieke T-cel engager (BiTE®) een feit, een veelbelovende ontwikkeling binnen de immuno-oncologie.

Amgen introduceert met de ontwikkeling van bi-specifieke T-cel engager (BiTE) antilichaamconstructen een nieuwe klasse van antilichamen binnen de immuno-oncologische behandeling. BLINCYTO (blinatumomab) is de eerste BiTE die marktautorisatie heeft verkregen in Europa en is ontworpen om het eigen immuunsysteem van de patiënt in te zetten om tumorcellen aan te vallen en te vernietigen.[1,2]

BLINCYTO voor een zeldzame vorm van leukemie

Philadelphiachromosoom-negatieve (Ph-) precursor-B acute lymfoblastenleukemie (B-ALL) bij volwassenen is een zeldzame, progressieve vorm van leukemie, waarbij onrijpe (precursor) B-lymfoblasten excessief in aantal toenemen wat leidt tot hematologische deficiëntie. Behandelopties voor deze patiënten zijn zeer gelimiteerd en de prognose voor patiënten die refractair zijn voor behandeling of recidiveren is slecht.[3] Meer dan 90% van deze patiënten overlijdt aan de ziekte, en dit relatief snel.[4-7]

In de afgelopen twee decennia heeft het Europees Geneesmiddelenbureau geen innovatieve behandelingen goedgekeurd voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire (R/R) precursor B-ALL. BLINCYTO vormt een nieuwe therapeutische aanpak, gebaseerd op het gebruik van de BiTE-technologie.

BLINCYTO bindt zich specifiek aan CD3 op T-cellen en aan CD19 op het oppervlak van B-cellen.[1,8-10] BLINCYTO triggert zo het eigen immuunsysteem van de patiënt om de leukemische B-cellen aan te vallen en daarmee een duurzame remissie of een waardevolle allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) te bereiken, wat kan resulteren in langdurige overleving.[11]

Eerste immunotherapie die totale overleving verbetert bij R/R ALL

Eind 2015 heeft de European Medicines Agency (EMA) conditionele marktautorisatie verleend aan BLINCYTO op basis van een eenarmige, fase II-studie.[11] Tijdens het congres van de

Europese Hematology Assocation (EHA) op 10 juni jl. zijn de eerste resultaten gepresenteerd van de fase III, gerandomiseerde open-label klinische studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van BLINCYTO werden onderzocht in vergelijking met verschillende chemotherapieschema's bij volwassenen met R/R Ph- precursor B-ALL (de TOWER-studie). Deze studie werd vroegtijdig beëindigd gezien de primaire doelstelling van de studie, het aantonen van een betere totale overleving (OS) in de BLINCYTO-arm, was behaald.

Verbetering van de OS was consistent in de subgroepen, ongeacht de leeftijd, eerdere salvage therapie of eerdere HSCT. De bijwerkingen waargenomen in de TOWER-studie waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van BLINCYTO.[2,11]

Voor patiënten met R/R Ph(-) precursor-B ALL is BLINCYTO de eerste innovatieve en doeltreffende behandeling met een positief risicobatenprofiel sinds jaren.

BiTE-antilichaamconstructen worden momenteel onderzocht op hun vermogen om een breed scala van kankers te behandelen.

Raadpleeg de verkorte versie van de samenvatting van de productkenmerken en referenties. Deze vindt u elders in deze uitgave.

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

BLINCYTO (blinatumomab)

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Cosentyx®: een innovatief werkingsmechanisme

In 2015 is Cosentyx® als eerste uit een nieuwe klasse toegelaten voor de behandeling van drie inflammatoire aandoeningen: psoriasis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica.

Cosentyx is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat selectief interleukine-17A remt.

Cosentyx (secukinumab) is de eerste volledig humane, selectieve IL-17A-remmer geregistreerd voor de behandeling van psoriasis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew).[1] Cosentyx onderscheidt zich daarmee van de TNF-α-remmers.

Betekenis voor de patiënt

Cosentyx betekent een doorbraak in de behandeling voor veel patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica of spondylitis ankylopoetica. Er is een significante unmet need onder deze patiënten voor een adequate behandeling. De huidige behandelingen zijn vaak onvoldoende en leiden tot verschillende combinaties van therapieën, hogere doseringen of therapieveranderingen.

Cosentyx bij psoriasis

De effectiviteit van Cosentyx bij de behandeling van plaque psoriasis is onderzocht in 5 fase III-studies waaronder 2 studies waarin Cosentyx gedurende 52 weken direct is vergeleken met een andere biological (etanercept en ustekinumab).[1-4] In deze studies was Cosentyx significant effectiever gedurende de gehele studieperiode dan etancercept en ustekinumab bij de behandeling van psoriasis. Dit effect vertaalt zich voor de patiënten met plaque psoriasis in een verbetering van de levenskwaliteit en significant meer patiënten met een gave of bijna gave huid.[1-4]

Cosentyx bij arthritis psoriatica

De effectiviteit van Cosentyx bij de behandeling van arthritis psoriatica is onderzocht in 2 afgeronde fase III-studies.[5,6] In deze studies liet Cosentyx een aanhoudende effectiviteit op de gewrichten zien gedurende 1 jaar.[5,6] Daarnaast is er een significante verbetering van kwaliteit van leven, symptomen als dactylitis (worstenvingers/tenen) en enthesitis (peesontsteking).[5,6] Ook laat Cosentyx een duidelijke vermindering van de radiografische progressie zien na 2 jaar.[7] Op dit moment wordt er een direct vergelijkende studie versus adalimumab opgestart om te onderzoeken of Cosentyx evidente meerwaarde heeft ten opzichte van deze huidige standaardbehandeling.[8]

Cosentyx bij spondylitis ankylopoetica

De effectiviteit van Cosentyx bij de behandeling van spondylitis ankylopoetica is onderzocht in 2 afgeronde fase III-studies.[9] In deze studies liet Cosentyx een aanhoudende effectiviteit op de wervelkolom zien gedurende 1 jaar.[9] Daarnaast is er een significante verbetering van kwaliteit van leven en een duidelijke vermindering van de radiografische progressie na 2 jaar.[10]

Veiligheid

In klinisch onderzoek zijn in totaal 6.804 patiënten behandeld met secukinumab.[1] Van deze patiënten werden er 3.671 ten minste één jaar aan secukinumab blootgesteld; dit vertegenwoordigt 6.450 patiëntjaren aan blootstelling.[1] De veiligheidsprofielen bij patiënten met psoriasis, artritis psoriatica of spondylitis ankylopoetica komen overeen. De bijwerkingen waren meestal van lichte of matige ernst en de meest gemelde bijwerkingen waren bovensteluchtweginfecties als nasofaryngitis en rinitis.

Toekomst

Er is nog volop onderzoek bezig met Cosentyx in andere indicatiegebieden zoals de niet-radiografische axiale spondyloartritis en de behandeling van kinderen met Cosentyx in de huidige indicatiegebieden.

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

Cosentyx® secukinumab

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Holoclar®: het eerste geregistreerde medicinale product gebaseerd op stamcellen

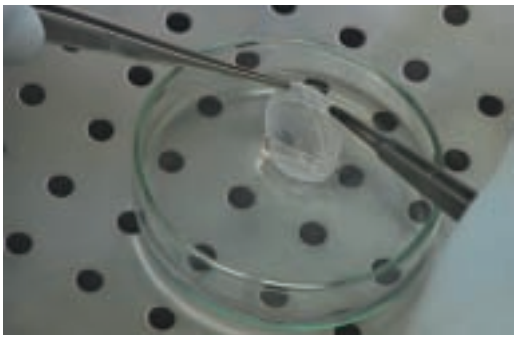
Holoclar® is het eerste in de EU goedgekeurde 'advanced therapy medicinal product' dat stamcellen bevat. Het is voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van limbale stamceldeficiëntie*, een ernstige zeldzame ziekte van het oog.[1,4]

Stamceltherapie

Limbale stamceldeficiëntie (LSCD) is een ernstige en zeer zeldzame ziekte van het oog. Door onder andere thermische of chemische verbranding van het oog kan dit ziektebeeld ontstaan. Als gevolg van een gedeeltelijke of totale vernietiging van het limbale epitheel, en bijgevolg de limbale stamcellen, ontstaan ernstige corneale problemen waaronder conjunctivalisatie, neovascularisatie van de oppervlakkige cornea en chronische ontsteking van het corneaweefsel leidend tot vertroebeling. Het gevolg hiervan is een ernstig verstoorde gezichtsscherpte of volledig verlies van het zicht in een of beide ogen.[2,3]
Holoclar is het eerste in de EU goedgekeurde 'advanced therapy medicinal product' (ATMP) dat stamcellen bevat.[1] Tot op heden is er in de Verenigde Staten nog geen stamcelproduct goedgekeurd. Holoclar wordt in de SmPC beschreven als een transparant, cirkelvormig vel van 300.000 tot 1.200.000 levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen (79.000-316.000 cellen/cm^2), waaronder gemiddeld 3,5% (0,4-10%) limbale stamcellen en van stamcellen afkomstige transitionele, amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen, gehecht aan een ondersteunende fibrinelaag met een diameter van 2,2 cm en ondergedompeld in het transportmedium.[4]

Doorbaak

De productie van het autologe cornea-epitheel wordt uitgevoerd in een specialistisch lab in Modena, Italië. Bij dit proces wordt een biopt (1-2 mm^2) uit de onbeschadigde limbus van de patiënt genomen en vervolgens opgestuurd naar de productiefaciliteit. De stamcellen uit dit biopt worden vervolgens ex vivo geëxpandeerd totdat zich een confluente laag heeft gevormd met voldoende stamcellen. Vanwege de zeer korte houdbaarheid van zowel het biopt als het gerede product is een complex gevalideerd logistiek systeem ontwikkeld.[4]
Deze doorbraak in gepersonaliseerde, regeneratieve geneeskunde reageert op een



onvervulde medische noodzaak voor een zeldzaam ziektebeeld. Holoclar is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie, unilateraal of bilateraal, ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog (zie SmPC voor volledige indicatietekst).[4]

Voordelen

Gezien de aard van Holoclar biedt het enkele voordelen boven de voorheen gebruikte transplantatietechnieken bij LSCD, waaronder afwezigheid van immunologische afstoting, er is minder donorweefsel vereist, de mogelijkheid om beide ogen te behandelen en de mogelijkheid van herbehandeling indien nodig.[4]
In het registratieonderzoek was het succespercentage van de behandeling (aanwezigheid van een stabiel cornea-epitheel 12 maanden na de ingreep) 72,1%.[4] Verder hebben we de langetermijnstabiliteit aangetoond van de resultaten, tot 10 jaar, en is de procedure gevalideerd door klinische uitkomsten te vergelijken met de expressie van een specifieke biomarker in kweek.[5,6]

* Zie SmPC voor de volledige indicatie

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

Adv-2016-0901

HOLOCLAR®
Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Keytruda®: een nieuw tijdperk

Keytruda® (pembrolizumab) is in 2015 geïntroduceerd als monotherapie voor de behandeling van gevorderd melanoom. Dit innovatieve geneesmiddel, een zogenaamde anti-PD1 activeert het eigen immuunsysteem om kankercellen te vernietigen en vergroot daardoor de kans op overleving.

De ontdekking van Keytruda

MSD kent in Nederland een lange historie op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en productie van innovatieve geneesmiddelen. De ontdekking en ontwikkeling van Keytruda past ook in deze Nederlandse traditie. Dit monoklonale antilichaam wordt bij MSD in Oss geproduceerd door gebruik te maken van DNA-recombinatietechniek. De werking is als volgt: het antilichaam bindt aan het PD1-eiwit op immuuncellen en voorkomt daarmee de binding met de liganden PD-L1 en PD-L2 die zich op tumorcellen bevinden. Hierdoor wordt voorkomen dat de tumorcel de immuuncel uitschakelt. In juli 2015 werd Keytruda door de Europese registratieautoriteit goedgekeurd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een dosering van 2 mg/kg elke 3 weken.

Effectiviteit en veiligheid

De registratie is gebaseerd op de studieresultaten van meer dan 1.500 patiënten met gevorderd melanoom.[1-4] Gevorderd melanoom wordt nog altijd geassocieerd met een slechte prognose. In de fase III-studie, laat Keytruda een langere progressievrije en totale overleving bij ipilimumab-naïeve patiënten zien in vergelijking met de standaardbehandeling ipilimumab. Daarnaast wordt een hogere responskans (33 versus 12%) verkregen en is het bijwerkingenprofiel gunstiger.[2] Een grote fase I-studie toont dat bijna de helft van de met Keytruda behandelde patiënten na twee jaar nog in leven is.[5] De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, huiduitslag, jeuk, diarree, gewrichtsklachten en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen is mild (graad 1-2) en van voorbijgaande aard. Het percentage ernstige (graad 3-4) immuungerelateerde bijwerkingen is relatief laag (0,1-1,1%).[1] Anti-PD1-therapie, waaronder Keytruda, wordt dan ook als eerstelijnsbehandeling aanbevolen bij gevorderd melanoom.[6]

Toekomstverwachting

Het onderzoeksprogramma van Keytruda is uitgebreid naar andere tumortypen. MSD besteedt daarnaast veel aandacht aan de ontwikkeling van biomarkers waarmee patiënten geïdentificeerd kunnen worden die het meeste baat hebben bij de behandeling. In het kader van doelmatige zorg is dit een essentiële stap. MSD zet zich in om het juiste geneesmiddel, op het juiste moment, aan de juiste patiënt ter beschikking te stellen.

Samenvattend, Keytruda biedt op dit moment een effectieve en relatief goed verdraagbare behandelmogelijkheid voor gevorderd melanoom en naar verwachting op termijn ook voor andere tumortypen. MSD zet zich in om door middel van goed geneesmiddelgebruik in de toekomst kanker goed te kunnen behandelen en de kans op overleving en genezing te verbeteren.

Voor verkorte productinformatie en referenties, zie elders in deze uitgave.

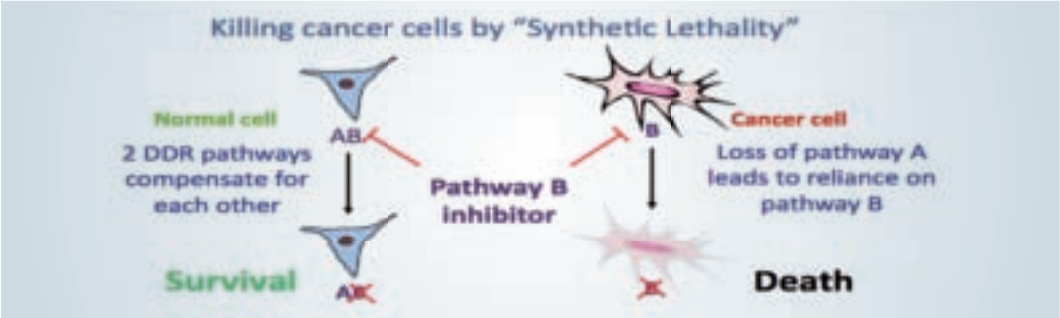
De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, info@vanzuidencommunications.nl

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Lynparza®: gerichte behandeling eindelijk realiteit voor de BRCAm-patiënt

Met de registratie van Lynparza® voor het platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom is voor het eerst een geneesmiddel beschikbaar specifiek voor BRCA-deficiënte tumorcellen door het induceren van synthetische letaliteit.



Ons DNA is onderhevig aan allerlei invloeden die dagelijks resulteren in tienduizenden DNA-beschadigingen (mutaties).[1] Het herstel hiervan is essentieel voor ons functioneren en er is dan ook een complex cellulair armamentarium om diverse DNA-beschadigingen te kunnen repareren.[2] Het herstel van DNA-schade is normaliter noodzakelijk, maar er zijn ook situaties waarin het herstel juist niet wenselijk is omdat cellen dan afsterven, bijvoorbeeld bij tumorcellen. Zowel PARP als BRCA speelt een belangrijke rol bij het herstel van DNA-schade, en de gecombineerde inactiviteit van beide resulteert in celdood omdat DNA-schade niet langer effectief hersteld kan worden. Farmer en collega's beschreven in 2005 voor het eerst de synthetisch lethale interactie van een PARP-remmer bij tumorcellen met een BRCA-mutatie.[3] Synthetische letaliteit treedt op wanneer een combinatie van twee factoren leidt tot celdood terwijl de twee factoren afzonderlijk niet schadelijk zijn.[4] Aangezien BRCA-mutaties in verband worden gebracht met een groot aantal tumorsoorten, zoals mamma- en ovariumcarcinoom, leek de inductie van synthetische letaliteit door PARP-remming een interessant concept om verder te onderzoeken bij BRCA-deficiënte tumoren.

Ovariumcarcinoom

De hierboven beschreven theorie gecombineerd met in-vitrobevindingen waren aanleiding voor de klinische ontwikkeling van de PARP-remmer olaparib. In de fase II-registratiestudie werden patiënten met een platinum sensitief gerecidiveerd ovariumcarcinoom geïncludeerd. Na respons op chemotherapie werden ze gerandomiseerd tussen onderhoudstherapie met olaparib of placebo. De voorspelde synthetisch lethale interactie in BRCA-deficiënte tumoren bleek ook daadwerkelijk te leiden tot klinisch relevante uitkomsten in de groep patiënten met een BRCA-mutatie. Voor deze patiënten verlengde de behandeling met olaparib de progressievrije overleving met 6,9 maanden.[5] Op de ASCO-meeting van 2016 werd daarnaast een verschil in algehele overleving van 4,7 maanden gerapporteerd.[6] Het bijwerkingenprofiel is relatief mild aangezien gezonde lichaamscellen wel een functioneel BRCA-gen hebben en er hier geen synthetische letaliteit optreedt.[7] Olaparib is sinds 2015 onder de naam Lynparza beschikbaar op de Nederlandse markt.

Toekomst

Gezien dit werkingsmechanisme is de verwachting dat olaparib ook perspectieven kan bieden voor andere tumorsoorten waarbij sprake is van een BRCA-mutatie. Daarnaast zijn er naast mutaties in de BRCA-genen andere DNA-reparatieafwijkingen waarbij olaparib mogelijk effectief is.[8] Er loopt momenteel dan ook een uitgebreid klinisch onderzoeksprogramma met olaparib.

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

Lynparza™ olaparib

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

Nucala®: wetenschappelijke zoektocht naar de juiste patiënt

Nucala® biedt de juiste patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma een kans op minder exacerbaties en minder gebruik van medicatie met orale steroïden, met behoud van kwaliteit van leven.[11] Een schoolvoorbeeld van de ontwikkeling van *personalized medicine*.

Astmaklachten variëren van lichte benauwdheid tot ziekenhuisopnames en zelfs sterfte.[1] Patiënten met ernstig astma houden ondanks maximale behandeling ernstige klachten, waaronder frequente astma-aanvallen (exacerbaties).[2,3] Veel van deze patiënten moeten orale corticosteroïden gebruiken, waarvan ze veel bijwerkingen ondervinden.[1]

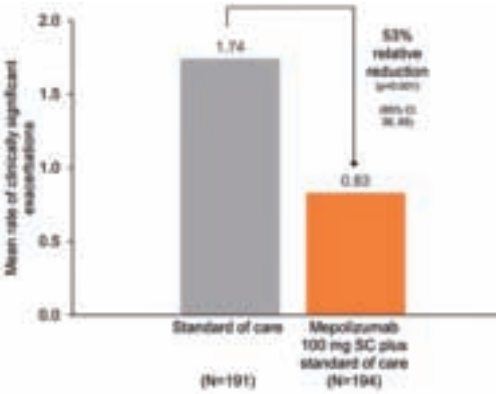
Eosinofiele granulocyten zijn belangrijk in de afweer tegen parasieten, maar kunnen in hoge aantallen ook luchtwegontsteking veroorzaken. Nucala (mepolizumab) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen interleukine-5 (IL-5). IL-5 is belangrijk voor de vermeerdering, activatie, verspreiding en overleving van eosinofielen.[4] De hypothese van IL-5-blokkade als nieuwe therapeutische klasse bij astma bestond al lang,[4] toch duurde het meer dan 20 jaar voordat Nucala werd geregistreerd als aanvullende behandeling voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassen patiënten.

Nucala zorgt voor een sterke, snelle en persistente afname van het aantal eosinofielen. Desondanks waren de eerste klinische studies teleurstellend, omdat ze gemiddeld weinig klinische effecten lieten zien.[5] Deze studies includeerden een breed palet van astmapatiënten, variërend in ernst en oorzaak van de klachten.

Wetenschap wint

Het onderzoek naar Nucala werd niet gestaakt maar juist slimmer aangepakt. Voortschreidend onderzoek liet zien dat astma een heterogene ziekte is met verschillende fenotypen. Ongeveer de helft van alle patiënten met ernstig astma heeft een eosinofiel fenotype.[6]

Nieuwe klinische studies maakten gebruik van deze inzichten en zo werd het juiste slot voor de sleutel gevonden; patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma. Met drie duidelijke criteria kunnen patiënten worden geselecteerd met een hoge kans op een succesvolle behandeling met Nucala.[7-9] Het ontwikkeltraject is hiermee een schoolvoorbeeld van de ontwikkeling van *personalized medicine*.



Doorbraak voor patiënten

Bij de juiste patiënten zijn de voordelen van Nucala overtuigend. Nucala laat een afname van 53% in exacerbaties zien en een afname van 61% in ziekenhuisopnames door exacerbaties, vergeleken met placebo.[10,11] Nucala verlaagt het gebruik van orale corticosteroïden,[9,11] en verbetert de kwaliteit van leven.[8,11]

Het veiligheidsprofiel van Nucala is relatief gunstig: de meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, rugpijn en reacties op de injectieplaats; enkel injectieplaatsreacties kwamen vaker voor met Nucala dan met placebo.[11] De oorspronkelijke intraveneuze toediening kon al tijdens het studieprogramma worden veranderd in een 4-wekelijkse subcutane toediening,[8] wat bijdraagt aan meer patiëntgemak.

Better late than never

Zoals een wetenschappelijk commentaar schreef is de komst van Nucala '*Better late than never*'.[12] Het gepaste gebruik van Nucala wordt ondersteund door de beroepsgroep NVALT en is snel opgenomen in internationale richtlijnen.[1,13] Een Nederlandse longarts schreef dat met de komst van Nucala, de therapie voor ernstig astma steeds minder 'one size fits all' zal worden, maar veel meer een 'custom made' behandeling.[14]

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

NL/NLA/0036/16

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2016

PCSK9-remming met Repatha®

Met de introductie van Repatha® in april 2016 realiseert AMGEN een biotechnologische innovatie voor de bestrijding van een verhoogd cholesterol.

Cholesterol is een noodzakelijke bouwsteen en grondstof voor het lichaam, om gezond te kunnen functioneren. In het bloed komt cholesterol voor in verschillende lipiden-fracties, waarbij het 'goede' HDL-cholesterol en het 'slechte' LDL-cholesterol (LDL-c) de bekendste zijn. Een verhoogd LDL-c in het bloed is een belangrijke beïnvloedbare risicofactor voor het ontstaan van atherosclerotische hart- en vaatziekten. De belangrijkste klinische beelden die daarbij horen betreffen kransslagadervernauwingen (veelal leidend tot myocardinfarcten), niet-bloedige CVA's en perifeer vaatlijden (zoals claudicatio intermittens).

PCSK9 remming

LDL-c-concentraties in het bloed worden grotendeels gereguleerd door LDL-receptoren op de levercellen. Deze receptoren worden na binding met een LDL-partikel door de levercel opgenomen, waarna het LDL-deeltje wordt afgebroken en de receptor terugkeert naar het celoppervlak. Het eiwit PCSK9 (Proproteïne Convertase Subtilisine/Kexine type 9) kan zich ook binden aan de LDL-receptor en bevordert daarmee de afbraak van de receptor. Indien PCSK9 in hoge mate aanwezig is, zijn er dus weinig receptoren en veel LDL-deeltjes in het bloed en andersom.

Het volledig humane monoklonale antilichaam evolocumab (Repatha) bindt aan PCSK9, waardoor minder LDL-receptoren worden afgebroken en er meer LDL-c uit de circulatie kan worden verwijderd.[1]

Repatha is de eerste in de EU geregistreerde PCSK9-remmer, die geïndiceerd is voor de behandeling van heterozygoot familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, in combinatie met een statine bij patiënten die hun behandeldoel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis statine, of alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie statines gecontra-indiceerd zijn.[1]

Repatha is tevens geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie.[1]

Ontwikkelingsprogramma

Meer dan 60% van de hoogrisicopatiënten in Europa is niet in staat om hun LDL-c met de beschikbare middelen op het gewenste doel te krijgen; bij zeer hoogrisicopatiënten is dat zelfs 80%.

Er bestond dus een behoefte aan nieuwe methoden om het LDL-c te reduceren. Amgen heeft daarom evolocumab ontwikkeld binnen een onderzoeksprogramma dat de naam PROFICIO draagt. Binnen dat kader werden onder meer studies gedaan met Repatha in combinatie met statines (LaPlace), bij patiënten die intolerant waren voor statines (Gauss) en bij patiënten met familiaire hypercholesterolemie (Rutherford).[1]

Indien evolocumab werd toegevoegd aan een statine, werden LDL-c-reducties tot 66% ten opzichte van baseline (tot minus 75% ten opzichte van placebo) gemeten, terwijl tot 94% van de patiënten een LDL-c-waarde lager dan 1,8 mmol/l bereikte. Daarbij wordt Repatha doorgaans goed verdragen en is het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met placebo.[1]

Begin 2017 worden de resultaten verwacht van de FOURIER-studie, waarin onderzocht wordt of verdere cholesterolverlaging ook daadwerkelijk leidt tot een vermindering van cardiovasculaire events.

Referentie

1. SmPC Repatha, juli 2015

Repatha® (evolocumab)

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie bij plaque psoriasis

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. **Samenstelling** Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg secukinumab in 1 ml. Elke voorgevulde pen bevat 150 mg secukinumab in 1 ml. **Indicatie** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Dosering** De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2 en 3, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering te beginnen in week 4. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als twee subcutane injecties van 150 mg. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen. Actieve infectie van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en mag Cosentyx pas weer worden toegediend zodra de infectie is verdwenen. Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met Cosentyx antituberculosetherapie worden overwogen. Patiënten die met Cosentyx worden behandeld en de ziekte van Crohn hebben, moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Als anafylactische of andere ernstige allergische reacties zich voordoen, moet de toediening van Cosentyx onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Aangezien de verwijderbare naaldddop van de Cosentyx voorgevulde spuit en voorgevulde pen een derivaat van natuurlijk rubberlatex bevatten, bestaat er een potentieel risico op overgevoeligheidsreacties bij latexgevoelige personen. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met Cosentyx worden toegediend. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 20 weken na de behandeling. Bij voorkeur het gebruik van Cosentyx vermijden tijdens de zwangerschap. Vanwege het risico op bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding tijdens de behandeling en tot 20 weken na de behandeling moet worden gestaakt of dat behandeling met Cosentyx moet worden gestaakt. **Interacties** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen. Een klinisch relevant effect op CYP450-substraten met een nauwe therapeutische index waarbij een individuele aanpassing van de dosis vereist is, kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen zeer vaak**: bovensteluchtweginfecties; **vaak**: orale herpes, rinorroe, diarree; **soms:** orale candidiasis, tinea pedis, otitis externa, neutropenie, conjunctivitis, urticaria. **Afleverstatus** U.R. **Verpakking en prijs** Zie Z-Index **Vergoeding** Financiering verloopt via add-on. **Datering verkorte SmPC** April 2016. De uitgebreide en meest recente productinformatie met tevens (veiligheids)informatie bij de overige indicaties is te verkrijgen via telefoonnummer 026-3782111 of via www.novartis.nl

0616CO5582667

Referenties:

1. Cosentyx Samenvatting van de productkenmerken, April 2016. **2.** Thaçi D et al. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 400-409. **3.** Langley RG et al. *N Eng J Med* 2014; 371: 326-38.

Cosentyx®
secukinumab
first-line systemic

NOVARTIS

BLINCYTO®
(blinatumomab)

BLINCYTO® – blinatumomab – verkorte productinformatie.
Samenstelling: Een injectieflacon met poeder bevat 38,5 microgram blinatumomab. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 12,5 mg blinatumomab. **Afleveringsvorm:** verpakking met één injectieflacon met poeder voor concentraat en één injectieflacon met oplossing voor oplossing voor infusie (stabilisator). **Farmacotherapeutische groep:** Oncolytica – overige oncolytica, ATC-code: L01XC19. **Indicatie:** BLINCYTO® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor-B acute lymfoblastenleukemie (ALL). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Het geven van borstvoeding. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Neurologische voorvallen zijn waargenomen. Aanbevolen wordt om voor de start van de behandeling bij de patiënt een neurologisch onderzoek uit te voeren en om patiënten klinisch te monitoren op klachten en verschijnselen van neurologische voorvallen. Infecties: Er zijn ernstige infecties waargenomen, waaronder sepsis, pneumonie, bacteriëmie, opportunistische infecties en infecties op de katheterplaats. Cytokineafgiftesyndroom en infusiereacties: Er is melding gemaakt van cytokineafgiftesyndroom (CRS), wat vaak gepaard gaat met gedissemineerde intravasale bloedstolling (DIC) en cappillaireleksyndroom. Infusiereacties kunnen klinische niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. Tumorlysissyndroom is waargenomen. Ter preventie en behandeling moeten tijdens de behandeling passende profylactische maatregelen worden getroffen, waaronder agressieve hydratatie en behandeling van hyperurikemie. Neutropenie en febriele neutropenie zijn waargenomen. Gedurende de infusie moeten laboratoriumparameters regelmatig worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste 9 dagen van de eerste cyclus. Verhoogde leverenzymwaarden: Behandeling met BLINCYTO® is in verband gebracht met voorbijgaande verhogingen van de leverenzymwaarden. Voorafgaand aan de start en tijdens de behandeling met BLINCYTO® dienen de waarden van ALAT, ASAT, GGTP en bilirubine in het bloed te worden gecontroleerd. Leuko-encefalopathie, met inbegrip van progressieve multifocale leuko-encefalopathie: Bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO® zijn op MRI-scans van de hersenen veranderingen waargenomen die duiden op leuko-encefalopathie. Inentingen: vaccinatie met levend-virus-vaccins wordt niet aanbevolen gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de start van behandeling met BLINCYTO®, tijdens de behandeling en nog voordat het aantal B-lymfocyten na de laatste behandelingscyclus is gestabiliseerd tot binnen het normale bereik. Contraceptie: vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens 48 uur na de behandeling met BLINCYTO®. Medicatiefouten zijn waargenomen. Het is van groot belang om de instructies voor bereiding (waaronder reconstitutie en verdunning) en toediening strikt op te volgen om medicatiefouten (waaronder onder- en overdosering) tot een minimum te beperken. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* Bacteriële infecties, schimmelinfecties, virusinfecties, infecties met andere pathogenen, febriele neutropenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, cytokineafgiftesyndroom, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyperglykemie, verminderde eetlust, slapeloosheid, hoofdpijn, tremor, duizeligheid, hypotensie, hoest, misselijkheid, obstipatie, diarree, buikpijn, braken, huiduitslag, rugpijn, pijn in een extremiteit, artralgie, botpijn, pyrexie, perifeer oedeem, koude rillingen, vermoeidheid, pijn op de borst, verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, infusiegerelateerde reacties. *Vaak:* sepsis, pneumonie, leukoctose, lymfopenie, cytokinestorm, hypersensitiviteit, hypofosfatemie, hypoalbuminemie, tumorlysissyndroom, verwardheid, desoriëntatie, encefalopathie, afasie, paresthesie, convulsie, cognitieve stoornis, geheugenstoornis, tachycardie, oedeem, verlaagde immunoglobulinen, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde leverenzymwaarden (GGTP). *Soms:* capillaireleksyndroom. **Aflevering en vergoeding:** U.R. BLINCYTO® wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie Z-index. Gebaseerd op SmPC mei 2016 / NL-NP-103-1115-119678(2). Amgen B.V. Minervum 7061, 4817 ZK te Breda, tel. 076-5732500.

Zie voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Deze productinformatie wordt regelmatig aangepast. Voor de meest recente versie van de productinformatie verwijzen wij u daarom naar de website van de European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.Lareb.nl of rechtstreeks bij de vergunninghouder op telefoonnummer 076-5732500 of via www.Amgen.nl.

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE KEYTRUDA®.

Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op www.ema.europa.eu **Samenstelling**: Eén injectieflacon met poeder bevat 50 mg pembrolizumab. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 25 mg pembrolizumab. **Therapeutische indicaties**: als monotherapie geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderde (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom. Voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten ook een hiervoor goedgekeurde behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA. **Contra-indicaties**: Overgevoeligheid voor één van de ingrediënten. **Belangrijke waarschuwingen** (voor volledige uitleg zie SPC): KEYTRUDA moet permanent worden gestopt: • Bij graad 4 toxiciteit met uitzondering van endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie • Als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag • Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1 • Als een gebeurtenis een tweede keer optreedt met een ernst van graad ≥ 3. ***PD-L1- status:*** Wanneer de PD-L1-status van een tumor wordt beoordeeld, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te minimaliseren. ***Immuungerelateerde bijwerkingen:*** De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroïden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroïden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op klinisch onderzoek kan de toevoeging van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen. Pembrolizumab mag worden hervat binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA als de bijwerking op graad ≤ 1 blijft en de corticosteroïddosis verminderd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag. Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie. ***Immuungerelateerde pneumonitis:*** Gevallen met fatale afloop zijn gemeld. Corticosteroïden moeten toegediend worden bij ≥ graad 2 (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en permanent gestopt worden bij graad 3, graad 4 of terugkerende graad 2 pneumonitis. ***Immuungerelateerde colitis:*** Corticosteroïden moeten worden toegediend bij ≥ graad 2 (startdosis 12 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis. Rekening moet worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie. ***Immuungerelateerde hepatitis:*** Corticosteroïden moeten toegediend worden (startdosis 0,5-1 mg/kg/dag [voor graad 2 voorvallen] en 1-2 mg/kg/dag [voor graad 3 voorvallen of hoger] prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, op basis van de ernst van leverenzymstijgingen, moet pembrolizumab tijdelijk of permanent gestopt worden. ***Immuungerelateerde nefritis:*** Corticosteroïden moeten toegediend worden voor ≥ graad 2 (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, gebaseerd op de ernst van de creatinineverhogingen, moet pembrolizumab tijdelijk gestopt worden bij graad 2 en permanent gestopt bij graad 3 of graad 4 nefritis. ***Immuungerelateerde endocrinopathieën:*** Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypofysitis, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij behandeling met pembrolizumab. Langdurige hormoonsubstitutietherapie kan noodzakelijk zijn in geval van immuungerelateerde endocrinopathieën. Hypofysitis: Corticosteroïden moeten toegediend worden voor behandeling van secundaire bijnierinsufficiëntie en andere hormoonsubstitutie zoals klinisch aangewezen en pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden voor symptomatische hypofysitis totdat de gebeurtenis met hormoonsubstitutie onder controle is. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. Diabetes mellitus type I: Insuline moet worden toegediend voor diabetes type I en pembrolizumab moet tijdelijk worden gestopt in geval van graad 3 hyperglykemie tot metabole controle is bereikt. Schildklieraandoeningen (o.a. hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis): Patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroïden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch onder controle worden gehouden. Pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden bij graad 3 of hoger totdat hyperthyreoïdie graad 1 of lager is bereikt. Voortzetting van pembrolizumab kan worden overwogen voor patiënten met graad 3 of graad 4 hyperthyreoïdie die verbeterde naar graad 2 of lager na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. ***Andere immuungerelateerde bijwerkingen:*** Gemeld zijn: uveïtis, artritis, myositis, pancreatitis, ernstige huidreacties, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, opticus neuritis, rabdomyolyse, hemolytische anemie en partiële insulten bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchymweefsel. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab tijdelijk gestopt worden en corticosteroïden toegediend worden. ***Infusiegerelateerde reacties:*** Ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld. Staak de infusie bij ernstige infusiereacties en stop permanent met pembrolizumab. Patiënten met een lichte of matig ernstige infusiereactie kunnen pembrolizumab onder nauwgezette controle blijven krijgen; premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen. **Bijwerkingen** (voor volledig overzicht zie SPC): Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab. De meest voorkomende bijwerkingen zijn verder: vermoeidheid (24 %), huiduitslag (19 %), pruritus (18 %), diarree (12 %), misselijkheid (11 %) en artralgie (10 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen had een ernst van graad 1 of 2. **Extra veiligheidswaarschuwingen:** Patiëntenwaarschuwingskaart: Alle voorschrijvers van KEYTRUDA moeten bekend zijn met de 'Informatie voor de Artsen en de richtlijnen voor de behandeling'. De voorschrijver moet de risico's van de KEYTRUDA-behandeling met de patiënt bespreken. De patiënt zal bij elk voorschrift de patiëntenwaarschuwingskaart en de patiënteninformatiefolder meekrijgen. **Farmacotherapeutische groep:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen **Afleveringswijze:** UR **Vergoeding:** op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de Zorgverzekeringswet. **Registratiehouder:** Merck Sharp & Dohme Limited, UK. **Registratienummers:** EU/1/15/1024/001 **Lokale vertegenwoordiger:** MSD B.V., tel. 0800-9999000, medicalinfo.nl@merck.com. **Datum:** juni 2016.

Voor meer informatie over Stichting Galenusprijs Nederland, zie www.galenusprijs.nl