25E UITREIKING

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

PHARMACEUTICAL AWARD

RESEARCH AWARD

MEDTECH AWARD

P. 5
Jubileum
Philip de l'Orme
25 jaar Prix Galien in Nederland

P. 6
Interview
Hans Clevers
Prinses Máxima Centrum beoogd paradijs voor kinderoncologisch onderzoek

P. 8
Juryvoorzitter
Jan Danser
Zelf in de keuken staan

P. 18
Interview
Sander van Deventer
Focus op geneesmiddelen die wérken behoudt de innovatie

P. 20
Juryvoorzitter
Marlies Schijven
Introducing the MedTech 'Prix Galien': Start with the WHY!

P. 28
Genomineerde
Maarten Altelaar
Proteomics is nu interessant voor geneesmiddelen-ontwikkeling

P. 29
Genomineerde
Reinoud Gosens
De farmaceutische industrie krijgt veel meer interesse in regeneratie

P. 30
Genomineerde
Laura Heitman
Met winnaarsmentaliteit altijd op zoek naar nieuwe concepten

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

OPLAGE
10.000 exemplaren

EINDREDACTIE
Springer Healthcare Benelux
Juliëtte Bos
E-mail: juliëtte.bos@springer.com

UITGEVER
Springer Healthcare Benelux
Postbus 246
3990 GA Houten
Tel: 030 - 638 3838
www.springerhealthcare.nl

ONTWERP EN OPMAAK
NDOC.nl

INTERVIEWS
Jenneke van de Streek,
Tussen de Lijnen

FOTOGRAFIE
penning, Maikel Thijssen Photography Amsterdam en Philip de l'Orme, Marjolein Annegarn - www.garn.nl

CONTACTGEGEVENS
Prix Galien Nederland
Philip de l'Orme
p/a Koningin Emmalaan 35
1191 BL Ouderkerk aan de Amstel
M: +31 (0) 654 370 731
E: philip.delorme@prixgalien.nl
www.prixgalien.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

P. 5

Jubileum
Philip de l'Orme

25 jaar Prix Galien in Nederland

P. 6

Interview
Hans Clevers

Prinses Máxima Centrum beoogd paradijs voor kinderoncologisch onderzoek

9 PHARMACEUTICAL AWARD

11 **Dupixent®**
Nieuw perspectief voor patiënten met matig tot ernstig atopisch eczeem

12 **Lartruvo®**
Een doorbraak in de behandeling van wekedelensarcoom

13 **Mavenclad®**
Een unieke doorbraak binnen MS in klein formaat

14 **Olumiant®**
Nieuwe perspectieven voor RA-patiënten

15 **Orkambi®**
Innovatieve doorbraak bij Homozygoot F508del cystic fibrosis patiënten vanaf 6 jaar

16 **Spinraza®**
De eerste behandeloptie voor patiënten met Spinale Musculaire Atrofie (SMA)

17 **Zinplava®**
Novel non-antibiotic treatment approach in combatting antimicrobial resistance

21 MEDTECH AWARD

23 **FreeStyle Libre**
Diepgaand inzicht in de behandeling van diabetes mellitus met flash glucosemonitoring

24 **IntelliSite**
Digitale pathologie: de patiënt wint altijd

25 **SAPIEN 3 transcatheter heart valve**
Oplossingen voor significante hartklepziekten; verbetering van de kwaliteit van leven!

26 **Trevo**
Stryker's Trevo™ Retriever becomes the first and only device indicated for treatment up to 24 hours

27 **VR-iend**
VRiendje

Juryvoorzitter
Jan Danser
Zelf in de keuken staan

Interview
Sander van Deventer
Focus op geneesmiddelen die wérken behoudt de innovatie

Juryvoorzitter
Marlies Schijven
Introducing the MedTech 'Prix Galien': Start with the WHY!

RESEARCH AWARD

Genomineerde
Maarten Altelaar
Proteomics is nu interessant voor geneesmiddelen-ontwikkeling

Genomineerde
Reinoud Gosens
De farmaceutische industrie krijgt veel meer interesse in regeneratie

Genomineerde
Laura Heitman
Met winnaarsmentaliteit altijd op zoek naar nieuwe concepten

En verder

4 Voorgaande winnaars Pharmaceutical Award & Research Award
9 Kandidaten Pharmaceutical Award
10 Samenstelling jury Pharmaceutical Award & Research Award
21 Kandidaten MedTech Award
22 Samenstelling jury MedTech Award
23 Kandidaten MedTech Award
31 Programma uitreiking
32 Referenties en verkorte SmPC-teksten

Voorgaande winnaars van de Prix Galien Pharmaceutical Award

Jaar	Productnaam	Indicatie	Bedrijf
2017	Strimvelis	Ernstige gecombineerde immuunstoornis (SCID)	GSK
2016	Holoclar	limbale stamcel deficiëntie	Chiesi Pharmaceuticals
2015	Sirturo	tuberculose	Janssen-Cilag
2014	Kalydeco	Cystic Fibrose	Vertex Pharma
2013	Adcetris	Hodgkin Lymfoom / aLCL	Takeda Nederland BV
2012	Removab	maligne ascites	Fresenius-blotech
2011	Arzerra	CLL	GlaxoSmithKline
2010	Nplate	ITP	Amgen
2009	Celsentri	hiv	Pfizer
2008	Januvia	diabetes type 2	Merck Sharp & Dohme
2007	Gardasil	HPV-virus	SPMSD
2006	Avastin	dikkedarmkanker	Roche
2005	Velcade	multipel myeloom	Janssen Cilag
2004	Fuzeon	hiv	Roche
2003	Xigris	sepsis Eli	Lilly Nederland
2002	Glivec	CML en GIST	Novartis Pharma
2001	Herceptin	borstkanker	Roche
2000	Remicade	ziekte van Crohn	Schering-Plough
1999	Viagra	erectiestoornissen	Pfizer
1998	Tasmar	ziekte van Parkinson	Roche
1997	CellCept	transplantaties	Roche
1996	Campral	alcoholabusus	Merck
1995	Enablex	reumatische ziekten	Pfizer
1993	Ilomedine	perifeer vaatlijden	Schering Nederland

Voorgaande winnaars van de Prix Galien Research Award

Jaar	Naam	Instelling	Onderzoek
2017	Prof. dr. Mario van der Stelt	Universiteit Leiden	Therapeutische toepassingen van endocannabinoïden
2016	Prof. dr. H. Lambers Heerspink	UMCG	Personalized medicine bij patiënten met diabetes en nieraandoeningen
2015	Prof. dr. A. Huitema	NKI	Individualiseren dosering geneesmiddelen op het gebied van populatiefarmacokinetiek en -farmacodynamiek
2014	Prof. dr. T. Würdinger	VUmc	Identificatie van drug targets en markers in tumoren en bloed
2013	Dr. E. Mastrobattista	UMCU	Biomimetische dragersystemen voor biotherapeutica
2012	Prof. dr. L.J. de Windt	MUMC	Gene regulatory mechanisms in heart failure
2011	Prof. dr. I.J.P. de Esch	VUmc	Fragment-based drug discovery: small becomes big in medicinal chemistry
2010	Prof. dr. R. Masereeuw	UMC St. Radboud	De rol van de ABC-transporters bij acute nierschade door geneesmiddelen
2009	Prof. dr. R.M. Schiffelers	Universiteit Utrecht	Klinische consequenties van circulerende nanodeeltjes
2008	Dr. O.C. Meijer	LACDR / LUMC	Interacties tussen corticosteron en serotoninereceptoren. Glucocorticoïd stresshormonen, stress en hersenziekten
2007	Prof. dr. Ch. Oostenbrink	LACDR / VU	Computersimulaties van geneesmiddel-eiwitinteracties. Structuur, flexibiliteit en vrije bindingsenergie
2006	Prof. dr. M. van Eck	Universiteit Leiden	Rol van cholesterol bij de ontwikkeling van arteriosclerotische laesies
2005	Prof. dr. G.A. Rongen	UMC St. Radboud	Translationeel onderzoek naar ischemische preconditionering
2004	Prof. dr. T.I.F.H. Cremers	RUG	Augmentatie werking SSRI door deze te combineren met een remmer van de 5-HT2C-serotoninereceptor
2003	Prof. dr. K. Poelstra	RUG	Endotoxinedetoxificatie en drug targetting
2002	Prof. dr. M.J. Smit	LACDR/VU	Spontaan actieve receptoren en implicaties voor geneesmiddelenonderzoek
2001	Prof. dr. H.M.W. Verheul	VUmc	De rol van trombocyten in de angiogenese bij tumoren
1996	Prof. dr. R . Leurs	LACDR/VU	Molecular biology's increasing impact in drug research: implications for histamin receptors
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

Philip de l'Orme
Secretary General Prix Galien Netherlands

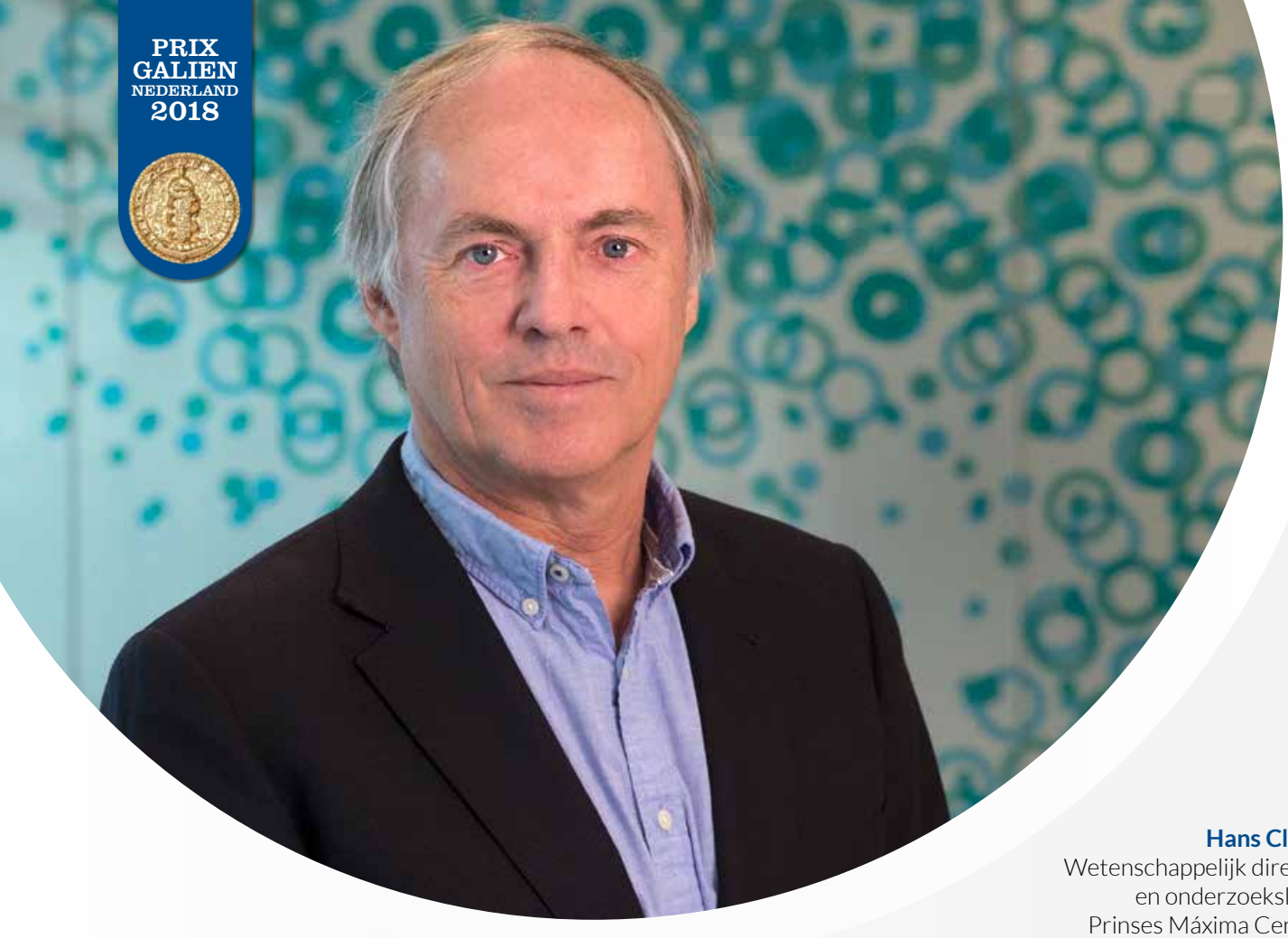
25 jaar Prix Galien in Nederland

Toen ik in 1996 de Nederlandse divisie van de medische uitgeverij MediMedia, het latere CMPMedica, oprichtte werd ik tegelijkertijd ook verantwoordelijk voor de Galenusprijs. Als Nederlandse divisie van een Benelux-organisatie nam ik, bijna als vanzelfsprekend, de Nederlandse (Vlaamse) naam over, terwijl in het Waalse gedeelte van België, de prijs naar het Franse voorbeeld, Prix Galien heette. De organisatie rondom de Galenusprijs is door de jaren heen sterk veranderd. Aanvankelijk werd de uitreiking zeer bescheiden gehouden in de Senaatzaal van het Academiegebouw van de Universiteit in Utrecht. Wie er gewonnen had, was al ruim voor de uitreiking bekend met als gevolg dat alleen de winnaars van de Geneesmiddelenprijs en de Researchprijs met aanhang aanwezig waren. In 2003 werd de formule van de uitreikingsceremonie gewijzigd. Alle geneesmiddelen die kandidaat waren voor de Geneesmiddelenprijs werden aan de aanwezigen voorgesteld en in het zonnetje gezet. Geheel terecht want de fabrikanten hadden veel moeite gedaan om een dossier van soms wel zestig pagina's samen te stellen. Pas daarna werden de genomineerden en de uiteindelijke winnaar bekendgemaakt. De positieve reacties op deze nieuwe formule heeft ertoe geleid deze te handhaven tot de dag van vandaag. De opzet voor de Researchprijs bleef echter ongewijzigd.

Veel coryfeeën uit de politiek (MP Jan-Peter Balkenende en VWS-ministers Hans Hogervorst, Ab Klink en Edith Schippers) of de gezondheidzorg (Bob Pinedo, Adam Cohen) en het biotechnologisch bedrijfsleven (Dinko Valerio, Marco Timmers) hebben door de jaren heen de prijzen uitgereikt. Locaties waar de uitreikingsceremonie werd gehouden wisselden, zo ook het jurybestand en juryvoorzitters. Juryvoorzitter van het eerste uur dr. Claudius Teijgeler werd opgevolgd door prof. dr. Henk Timmerman en later werd het stokje overgenomen door prof. dr. Paul Smits, opgevolgd door de huidige juryvoorzitter prof. dr. Jan Danser. De statuur van de prijzen nam, in het calvinistisch Nederland gestaag toe. Men durfde trots te zijn op het winnen van de prijs, waardoor in de loop van de jaren het belang van en de wens om de prijzen te winnen toenam. Jaarlijks worden er gemiddeld acht à negen dossiers per categorie ingediend. Ook internationaal heeft de prijs een hoog aanzien en worden de uitreikingsceremonies opgeluisterd door Clinton, Obama en Ban Ki-Moon. De Prix Galien, die inmiddels in zeventien landen wordt uitgereikt, wordt vaak de Nobelprijs voor biofarmaceutische wetenschappen genoemd.

En nu 2018. Een bijzonder jaar. Met de 25e uitreiking worden de prijzen, naar internationaal voorbeeld, definitief omgedoopt in respectievelijk Prix Galien Research Award en Prix Galien Pharmaceutical Award. Tevens zal voor het eerst de winnaar van de Prix Galien Research Award ook pas tijdens de feestelijke uitreikingsceremonie uit de genomineerden worden bekendgemaakt. En voor de eerste keer wordt de Prix Galien MedTech Award uitgereikt, dat aantoonbaar waardevolle innovaties op het gebied van onder andere medische apparatuur, diagnostica en eHealth-oplossingen beloont. De Prix Galien MedTech Award heeft een gloednieuwe, eigen jury onder leiding van prof. dr. Marlies Schijven. 'Last but not least' is de opzet van de uitreikingsceremonie gewijzigd in een avondprogramma waarbij de kandidaten, genomineerden en winnaars het middelpunt vormen. Ik kijk dan ook met groot genoegen en spanning uit naar de feestelijke uitreikingsceremonie op 2 oktober aanstaande. ●

De Prix Galien Research Award bekroont een onderzoeker die of een onderzoeksteam dat wetenschappelijk onderzoek heeft verricht dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek.
De Prix Galien Pharmaceutical Award beloont het meest betekenisvolle en/of innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik dat in het jaar voorafgaand aan de uitreiking in Nederland in de handel werd gebracht en beschikbaar is voor alle patiënten.
De Prix Galien MedTech Award beloont aantoonbaar waardevolle innovaties voor patiënt, mantelzorger en/of zorgverlener op het gebied van medische apparatuur, diagnostica, eHealth-oplossingen, robotics, domotica, wearables/draagbare technologie, remote monitoring, telemedicine, serious gaming, simulatie, big data, digitalisering in de zorg, virtual & augmented reality en ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products).



Hans Clevers
Wetenschappelijk directeur
en onderzoeksleider,
Prinses Máxima Centrum
voor kinderoncologie

Prinses Máxima Centrum beoogd paradijs voor kinderoncologisch onderzoek

Dit voorjaar is het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie officieel geopend. Dit geïntegreerde ziekenhuis en onderzoeksinstituut behoort door zijn organisatiestructuur en grootschaligheid al tot de grootste kinderoncologie-instituten ter wereld. Hans Clevers is er wetenschappelijk directeur en onderzoeksleider. 'Ik geloof erin. De tekenen zijn goed,' zegt hij.

De doelstellingen van het Prinses Máxima Centrum zijn veelbelovend. Zo streeft het centrum onder meer naar een genezingspercentage van meer dan 90 procent in 2025 door het ontwikkelen van nieuwe behandelingen en het terugdringen van overlijden als gevolg van bijwerkingen van de behandeling. Door verbetering van de behandeling zullen de late effecten van behandeling verminderen, waardoor in 2025 minder dan 50 procent van de overlevenden te maken heeft met gezondheidsproblemen. Met de integratie van de zorg en het wetenschappelijk onderzoek van de zeven voormalige kinderoncologiecentra in Nederland, is deze ambitieuze doelstelling ook te realiseren, denkt Hans Clevers. Clevers zag het als 'unieke situatie om vanaf nul een nieuw instituut op te zetten.' 'Meestal is een onderzoeksinstituut of universiteit al vele jaren oud. Als je aan het roer komt van een oud instituut dan kun je wel wat sturen, maar je kunt het niet opnieuw ontwerpen. Dat kan hier wel.' Hij borduurt bij de organisatie van het Máxima Centrum voort op de succesformule van het Hubrecht Instituut, dat hij eerder heeft heringericht en dat van een relatief klein onderzoeksinstituut is uitgegroeid tot een internationaal topinstituut. In het Hubrecht Instituut en het Prinses Máxima Centrum zijn alle onderzoekers – principal investigators (PI) genoemd – in vaste dienst. Ze zijn onafhankelijk, worden niet inhoudelijk aangestuurd, hebben een eigen budget, stellen eigen personeel aan, hebben financiële ondersteuning. Jonge onderzoekers en hoogleraren hebben dezelfde rang in de organisatie. Dat werkt volgens Clevers heel goed. Hij zegt hierover: 'De enige variabele is de PI. Zij krijgen een basisfinanciering, maar moeten verder zelf aan de slag voor extra financiering.

‘Met name jonge ambitieuze onderzoekers willen hun eigen inspiratie volgen.’

PI’s zijn daarmee echt zelfsturend en kunnen hun eigen weg uitstippelen.’ Met name jonge ambitieuze onderzoekers vinden dat fijn. ‘Zij willen niet drie lagen onder de hoogleraar zitten en door anderen bedacht onderzoek doen. Zij willen hun eigen inspiratie volgen.’ Een belangrijk voordeel van deze organisatiestructuur is dat er weinig tijd verloren gaat naar overleg en de focus op de inhoud ligt. ‘Eens in de twee weken is er een vergadering van alle PI’s. Daarin worden alle besluiten over investeringen in personeel, faciliteiten en apparatuur door de PI’s samen genomen. De rest is werk.’
Waar Clevers het Hubrecht Instituut een ‘klein paradijsje’ noemt, denkt hij dat het Máxima Centrum wel twee tot drie keer zo groot kan worden. Twee jaar voor de officiële opening startte hij binnen het Hubrecht Instituut al met de voorbereidingen voor de nieuwe onderzoeksafdeling van het Prinses Máxima Centrum. Inmiddels telt de afdeling 25 PI’s en denkt Clevers door te kunnen groeien tot 50 PI’s. ‘De lat voor onderzoekers ligt hoog,’ zegt hij. Onderzoekers krijgen eerst een contract voor vijf tot zes jaar, waarbij ze worden begeleid door een mentor die internationaal toponderzoek uitvoert. ‘Na afloop kijken we of de plannen zijn gelukt, en krijgen onderzoekers mogelijk een vaste baan. Je slaagt als onderzoeker of niet. Je kunt hier top zijn of door het ijs zakken.’ Clevers heeft onder meer onderzoekers van de topuniversiteiten in Cambridge, Harvard en Stanford aangetrokken. ‘

Grootschalig

In het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie zijn de zeven kinderoncologische centra van de Nederlandse Universitair Medische Centra verenigd. Door die grootschaligheid kan het centrum belangrijke hiaten in het kinderoncologisch onderzoek opvullen. In de voormalige kinderoncologiecentra waren de afdelingen te klein voor basaal celbiologisch, immunologisch of vernieuwend DNA-onderzoek. Terwijl juist dit fundamentele onderzoek volgens Clevers voorwaarde is voor doorbraken: uit fundamenteel onderzoek komen technieken voor die de doorbraken mogelijk maken. Clevers heeft nu in het Prinses Máxima Centrum een team van moleculair biologen, genetici en bioinformatici samengesteld en daarmee een solide basis voor celbiologisch onderzoek gevormd.
Een tweede voordeel is dat het Prinses Máxima Centrum met zijn 600 patiënten voldoende kinderen heeft om klinisch onderzoek naar alle vormen van kinderkanker te doen. Want er zijn grote witte vlekken binnen het kinderoncologisch onderzoek en daardoor loopt de behandeling van kindertumoren erg achter, aldus Clevers. ‘Kleine centra doen vrijwel automatisch onderzoek naar leukemie, omdat het aantal leukemiepatiëntjes het grootst is. Aan bijvoorbeeld hersentumoren, sarcomen en schildkliertumoren is wereldwijd veel minder onderzoek gedaan. Het aantal kinderen met deze tumoren is heel klein, en dan is het uiteraard moeilijk om studiemateriaal te verkrijgen of trials te doen. En als verschillende centra al samen onderzoek willen doen, kost dat eindeloos onderhandelen. De prognose van deze zeldzame kinderkankers is nu slecht en er is weinig expertise.’
Het Prinses Máxima Centrum heeft één centraal trialcentrum. ‘Ons speerpunt is kinderoncologisch onderzoek. Wij willen daarbinnen alles dekken en alles op hoog niveau kunnen onderzoeken.’

Het onderzoek in het Prinses Máxima Centrum werpt al zijn vruchten af. Clevers noemt het fundamentele nierkankeronderzoek als best practice. Een jonge wetenschapper, Jarno Drost, kan niertumorcellen kweken. Bij deze cellen kan hij rechtstreeks laten zien of geneesmiddelen werken en dit tegelijkertijd voor meerdere geneesmiddelen testen. Clevers zou deze laboratoriumtest graag snel op patiënten willen toepassen. Dat is goed haalbaar vanwege de organisatiestructuur waarbij de onderzoeker met de chirurg en overige behandelaars aan tafel zit en makkelijk toegang heeft tot patiëntenweefsel. ‘We kunnen dan testen of de methode ook bij de patiënt werkt door cellen af te nemen, op kweek te zetten en kijken welk geneesmiddel werkt en welke niet.’
Dit onderzoek is goed te doen vanwege de schaal van het centrum. ‘Eerder waren er vier nierkankerpatiënten per centrum, nu hebben we er dertig. Met vier kun je niks, met dertig kun je alles.’ En doordat het centrum genoeg patiënten van alle vormen van kinderkanker heeft, is de methode ook relatief eenvoudig door te vertalen naar andere tumoren. ‘De techniek is al gebruikt om neuroblastoomcellen te kweken. Bij hersentumoren en levertumoren zouden we hetzelfde patroon kunnen volgen.’
Prinses Máxima is nu al het grootste kinderoncologiecentrum in Europa en behoort tot de grootste ter wereld, zegt Clevers met trots. ‘Wij behoren tot een consortium van zes samenwerkende centra, waarvan er vijf in Noord-Amerika zijn. De Verenigde Staten erkennen daarmee dat wij een hele belangrijke speler zijn. In Europa merken we dat buitenlandse centra bij ons aanhaken en dat we daarmee ook een centrale regierol in Europa krijgen.’ ●

JURYVOORZITTER

Jan Danser
Hoogleraar Farmacologie Erasmus MC, Rotterdam

Voorzitter Prix Galien Pharmaceutical Award & Research Award

Zelf in de keuken staan

Enkele jaren geleden overleden meer dan zestig patiënten na het gebruik van een verontreinigd methylprednisolon-preparaat bereid door het New England Compounding Center (NECC). NECC is een bereidingsapotheek in Framingham, het plaatsje in Massachusetts dat we zo goed kennen van de grote epidemiologische studies. Juist dit preparaat werd gebruikt voor epidurale injecties overal in de Verenigde Staten, met als gevolg een meningitisuitbraak bij honderden patiënten in het hele land. Het *New England Journal of Medicine* besteedde hier recent aandacht aan en publiceerde een lijst van vergelijkbare gevallen gedurende de afgelopen vijf jaar: doseringsfouten, het gebruik van verkeerde (soms super-potente) basisstoffen, en onacceptabele bereidingscondities (dode insecten en schimmel in ''steriele'' ruimtes) bleken schering en inslag. Als gevolg hiervan vielen er nog meer doden, of was er sprake van zeer ernstige bijwerkingen. Waarschijnlijk gaat het hier om een onderschatting omdat dergelijke apotheken hun bereidingsfouten vrijwel nooit rapporteren aan de FDA. Inmiddels eist de Amerikaanse wet dat de FDA scherper gaat toezien op dit soort bereidings-apotheken, die bij lange na niet de condities kunnen waar-borgen zoals deze worden geëist van de farmaceutische industrie. Dat is ook vrijwel onmogelijk vanwege hun kleinschaligheid, waardoor de kosten onevenredig hoog zouden zijn.

Desondanks horen we nu in Nederland dat (ziekenhuis) apotheken zelf de synthese van geneesmiddelen moeten/willen gaan overnemen voor middelen waarvoor de industrie astronomische bedragen vraagt. De vraag is of dit kan, en zo ja, of het dan inderdaad allemaal goedkoper is, zonder ontoelaatbare extra veiligheidsrisico's. Soms gaat dit om stoffen die al decennia oud zijn, waarvan één bedrijf de rechten in handen heeft gekregen, bijvoorbeeld ten aanzien van een nieuwe indicatie. Zij verhogen de prijs dan met honderden of zelfs duizenden procenten. Maar meestal zijn het nieuwe middelen waarop een patent rust, zodat namaken ook juridische gevolgen heeft. Behalve te hoge prijzen moeten we ook denken aan te lage prijzen: juist omdat de prijs van een geneesmiddel te laag is geworden, trekt een bedrijf zich soms bewust terug uit de markt. Dat kan leiden tot tekorten, totale afwezigheid van het middel, of het betrekken van het middel uit landen waar het wel heel goedkoop gemaakt kan worden. Dat dat laatste gepaard gaat met minder hoge productie-eisen of zelfs ernstige milieugevolgen (denk bijvoorbeeld aan het lozen van alles wat nodig is bij de synthese van antibiotica in het oppervlaktewater: grootschalige resistentie!) nemen we op de koop toe.

Het zoeken van geneesmiddelen tegen bodemprijzen, en met name het in zee gaan met één partij (de goedkoopste), heeft onvermoede gevolgen: één probleem bij het betreffende bedrijf en het middel is er niet meer, terwijl het 'probleem'' een rampzalige bijwerking (inclusief overlijden) bij de patiënt kan betreffen. Ook hier oppert het *New England Journal of Medicine* oplossingen: gedacht wordt aan een non-profit-organisatie die vooraf harde afspraken maakt met afnemers tegen vaste prijzen, en vervolgens onder de vereiste condities aan de slag gaat. Dit kan alleen bestaande middelen betreffen die uit patent zijn. Ten aanzien van de nieuwe peperdure middelen (met name de oncolytica) zetten we in op universitaire centra die de ontwikkeling zelf in handen gaan nemen, zonder winstoogmerk en met behulp van patiëntenorganisaties en voorspellende genetische tests waardoor efficiënter en sneller geleverd kan worden, in het ideale geval alleen aan de patiënt bij wie het betreffende middel werkt. Helaas staan die genetische tests nog in de kinderschoenen, en is een van de grote uitdagingen van de farmacogenetica het omgaan met de uitslagen van dergelijke tests bij het gebruik van vele middelen tegelijk door een en dezelfde patiënt.
Voorlopig is het goede nieuws dat onze uitgaven aan geneesmiddelen al vele decennia op ongeveer 10% van het totale gezondheidsbudget liggen. Sterker nog, in 2016 gaven we in absolute zin zelfs evenveel uit aan geneesmiddelen als in 2006 (4 miljard euro), ondanks een gebruiksstijging van 40% door een verouderende bevolking. Kortom: moeten we wel zelf in de keuken gaan staan? ●

KANDIDATEN
PHARMA AWARD

PHARMACEUTICAL AWARD

Dupixent®	Sanofi Genzyme
Lartruvo®	Eli Lilly Nederland
Mavenclad®	Merck
Olumiant®	Eli Lilly Nederland
Orkambi®	Vertex Pharmaceuticals
Spinraza®	Biogen
Zinplava®	MSD

Jury Prix Galien Pharmaceutical Award & Research Award 2018

Prof. dr. A.H. (Jan) Danser (juryvoorzitter)
- Hoogleraar Farmacologie
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Professor Danser heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale jury van de Prix Galien

Prof. dr. A. (Ton) de Boer (QQ)
- Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Utrecht

Prof. dr. J. (Koos) 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. Teun van Gelder
- Hoogleraar Klinische Farmacologie Afdelingen Inwendige Geneeskunde en Apotheek Erasmus MC Rotterdam

Prof. dr. I.M. (Andy) Hoepelman, MD PhD
- Professor in Medicine, Infectious Diseases Specialist
- Head Department of Internal Medicine & Infectious Diseases University Medical Center, Utrecht

Prof. dr. Anke-Hilse Maitland-van der Zee (QQ)
- Professor Precision Medicine in Respiratory Disease Department of Respiratory Medicine Academic Medical Center (AMC) University of Amsterdam
- Voorzitter FIGON

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

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

Prof. dr. Martine J. Smit
- Hoogleraar Target and Systems Biochemistry Faculteit Betawetenschappen Divisie Medicinal Chemistry VU University Amsterdam

Prof. dr. Bob Wilffert
- Hoogleraar Farmacotherapie en Klinische Farmacie
- Head Department of PharmacoTherapy, -Epidemiology & -Economics RUG/UMCG

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

Sanofi Genzyme richt zich op zeldzame ziekten, multiple sclerose, oncologie en immunologie. Zij helpen mensen met ingrijpende en complexe aandoeningen, die vaak lastig te diagnosticeren en te behandelen zijn. De focus ligt op het ontdekken en ontwikkelen van nieuwe therapieën, die wereldwijd hoop bieden aan patiënten en hun families.

Nieuw perspectief voor patiënten met matig tot ernstig atopisch eczeem

Atopische Dermatitis (AD), ook wel atopisch eczeem of constitutioneel eczeem genoemd, is een chronische en systemische immuun-gemedieerde aandoening die wordt gekenmerkt door een aanhoudende, jeukende ontsteking van de huid. Patiënten ontwikkelen vaak huidinfecties, slapen slechter en ervaren een lage kwaliteit van leven. In Nederland wordt de prevalentie in AD bij volwassenen geschat op ongeveer 2% (mannen) tot 4% (vrouwen).[1] De huidige - geregistreerde - systemische behandeling met het immunosuppressivum ciclosporine A kent beperkingen door de veelvuldig optredende bijwerkingen en doordat de behandeling in de meeste gevallen slechts voor een beperkte periode toegepast kan worden.[2]

Innovatief werkingsmechanisme dat specifiek ontwikkeld is om tegemoet te komen aan de huidige medische noodzaak

Bij atopische dermatitis leidt sterke activering van de Th2-route tot excessieve productie van verschillende cytokines, waaronder interleukines IL-4 en IL-13.[3] Dupilumab is een nieuw, volledig humaan, monoklonaal antilichaam met de unieke eigenschap dat het de signaaltransductie van deze twee interleukines remt door blokkade van de IL-4Rα-receptor. Dupilumab remt zeer specifiek de Th2-respons en daarmee het ontstaan van de kenmerkende symptomen van atopische dermatitis.[4]

Primair eindpunt (EASI-75) behaald in alle studies

1. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. New England Journal of Medicine. 2016; 375:2335-2348. 2. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2017; S0140-6736:31191-1

Robuuste data als basis voor een vernieuwende behandeling

Data van meer dan 2500 volwassenen met AD hebben bijgedragen aan de analyse van effectiviteit en veiligheid in het EPAR. In verscheidene fase III-studies is de effectiviteit van dupilumab (mono- of combinatietherapie met lokale corticosteroïden) geëvalueerd en dupilumab toonde significante en snelle verbeteringen met een acceptabel veiligheidsprofiel.[4]

'Opeens kon ik weer dromen en plannen maken'

Het voorstel van het Erasmus MC (EMC) om deel te nemen aan het onderzoek naar een nieuw medicijn kwam voor mij precies op het juiste moment. 2013 was voor mij een rampjaar, waarbij mijn huid zo aangedaan was, dat ik uiteindelijk moest stoppen met mijn fulltimebaan. Volgens mij heb ik een maand of twee bijna continu in bed gelegen, zo moe was ik.

De dermatoloog zei dat 'mijn hart veel te hard moest werken om mijn lichaam te laten functioneren'. Zij stuurde mij door naar het EMC, waar mij deelname aan het onderzoek werd voorgelegd. In de loop van het onderzoek bleek mijn huid goed te reageren op dupilumab. Er ging een wereld voor me open; opeens kon ik weer dromen en plannen maken, zowel privé als professioneel. Dat is iets waarvan ik nu nog bijna dagelijks geniet.

Geredigeerde tekst

Jaargang 24 - Nummer 2

In de praktijk positief ontvangen

Dupilumab vertegenwoordigt een uniek nieuw werkingsmechanisme voor de behandeling van matige tot ernstige AD bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor een systemische therapie. In de Nederlandse media is dupilumab reeds zeer positief ontvangen.[5] Bovendien staat de toekomst open voor belangrijke aanvullende indicaties om patiënten te helpen met andere manifestaties van atopische ziekten.

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

DUPIXENT® (dupilumab)

GZNL.GZ.18.06.0132

Eli Lilly is gespecialiseerd in de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen. Vaak behoren deze tot de beste of de eerste in hun klasse en kunnen patiënten in staat stellen om langer, gezonder en actiever te leven. Zo hebben we een bijzondere medische expertise opgebouwd o.a. op het gebied van geestelijke gezondheid, immunologie, diabetes, hart- en vaatziekten, oncologie, osteoporose en erectiestoornissen. Daarnaast is het positief beïnvloeden van het welbevinden van patiënten en hun kwaliteit van leven één van Lilly's belangrijkste doelstellingen. Integriteit, excelleren en respect zijn onze belangrijkste kernwaarden en staan dan ook centraal in alles wat we doen, nu en in de toekomst.

Lartruvo®: een doorbraak in de behandeling van wekedelensarcoom

Lartruvo (olaratumab), een humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) op tumorcellen, is het eerste innovatieve geneesmiddel voor gevorderde wekedelensarcoom (soft tissue sarcoma [STS]).

Reeds meer dan veertig jaar vormt doxorubicine de hoeksteen in de eerstelijnsbehandeling van gevorderd STS. De mortaliteit – zeker bij patiënten met gevorderde stadia – is met een 2-jaarsoverlevingskans van 30% en een gemiddelde overleving van slechts 12-16 maanden zeer hoog. Hoewel er de afgelopen jaren STS-behandelingen beschikbaar zijn gekomen, betrof dit uitsluitend tweede- en latere behandelingslijnen.[1] Met de komst van Lartruvo is het perspectief voor deze patiënten echter aanzienlijk verbeterd: voor het eerst sinds veertig jaar hebben zij weer zicht op een verlengde overleving.[2]

Uniek werkingsmechanisme Lartruvo

Lartruvo is een monoklonaal antilichaam dat de groeifactor-receptor-α (PDGFRα) blokkeert.[1,3] PDGFR-signalering speelt een belangrijke rol bij de differentiatie en groei van verschillende typen maligne tumoren, waaronder wekedelensarcoom.[4] Het blokkeren van PDGFRα op tumorcellen leidt tot remming van een 'signaling pathway' hetgeen resulteert in antitumoractiviteit.[1,3]

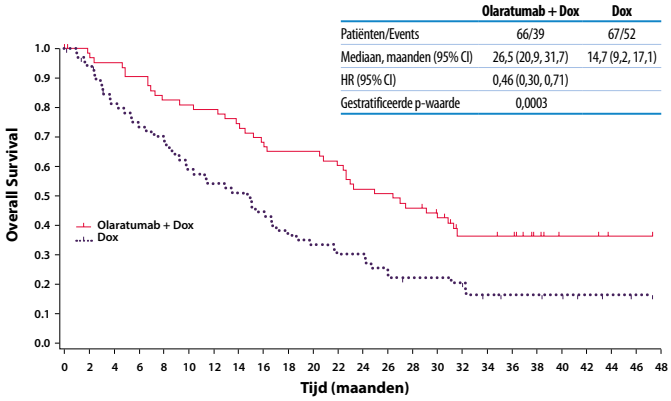
Indicatie Lartruvo

Lartruvo is in combinatie met doxorubicine geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd wekedelensarcoom die geen curatieve chirurgie of radiotherapie kunnen ondergaan en die niet voorheen met doxorubicine werden behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij gebruik van Lartruvo waren neutropenie, lymfopenie, hoofdpijn, diarree, mucositis, misselijkheid, braken, skeletspierpijnstelselpijn en infusiegerelateerde reacties.[3]

Lartruvo biedt zeer significante verbetering van de overleving

De Fase 1b/2-studie 'JGDG' vormt de basis van de versnelde registratiegoedkeuring door de EMA en de FDA. Uit de resultaten bleek dat de combinatie Lartruvo+doxorubicine een zeer belangrijke verlenging van de OS met bijna 1 jaar gaf (hazard ratio [HR] 0,46; 95% CI 0,30-0,71, p=0,0003).[3]

Tevens werd een significante verbetering van de mediane progressievrije overleving (PFS) aangetoond van 6,6 maanden vs. 4,1 maanden (HR 0,67; p=0,0615). Voor de verschillende



subgroepen van patiënten werd een consistent voordeel aangetoond. De objectieve respons bedroeg 18,2% voor Lartruvo+doxorubicine en 11,9% met doxorubicine (p=0,3421).[3] Deze resultaten gingen gepaard met een aanvaardbaar en hanteerbaar veiligheidsprofiel. Deze zeer bemoedigende resultaten worden momenteel verder onderzocht in de bevestigende dubbelblinde Fase 3-studie JGDJ (ANNOUNCE studie).[5]

Versnelde goedkeuring Lartruvo gerechtvaardigd

Lartruvo is in februari 2015 aangewezen als 'weesgeneesmiddel'. Op 19 oktober 2016 heeft de FDA Lartruvo goedgekeurd en aansluitend volgde op 9 november 2016 de officiële goedkeuring door de EMA als weesgeneesmiddel voor de behandeling van gevorderd wekedelensarcoom.[6] Bijzonder is dat Lartruvo via een versnelde procedure is goedgekeurd, hetgeen een zeldzaamheid is. Slechts drie andere geneesmiddelen viel eenzelfde lot ten deel. Het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) beoordelingsrapport concludeerde dat Lartruvo een dusdanig duidelijk overlevingsvoordeel biedt dat patiënten dit middel niet langer onthouden mag worden.[7] De commissie BOM was eenzelfde mening toegedaan en heeft derhalve een positief advies afgegeven over de toepassing van Lartruvo bij de behandeling van gevorderd wekedelensarcoom.[8]

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

Lartruvo®
(OLARATUMAB)

PP-OR-NL-0044

Merck Neurologie streeft naar het verbeteren van de levens van patiënten met Multipele Sclerose (MS). Met de recente lancering van MAVENCLAD®, de 20 jaar ervaring met Rebif® en de continue zoektocht naar verbeteringen op het gebied van MS-therapieën en andere ondersteuning van patiënten met MS, blijven wij ons dagelijks inzetten voor het vinden van oplossingen voor de unmet medical needs van deze patiënten.

Een unieke doorbraak binnen MS in klein formaat*[1,9]

MAVENCLAD® (cladribine-tabletten) is ons meest recent gelanceerde MS-medicijn, een MS-medicijn met een patiëntvriendelijk doseringsschema.[1] MAVENCLAD is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve Relapsing Multipele Sclerose (RMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken. Cladribine-tabletten waren voorafgaand aan markttoelating reeds onderzocht bij meer dan 2.000 patiënten (10.000 patiënt-jaren) in vier grote, gerandomiseerde klinische studies.[1-4]

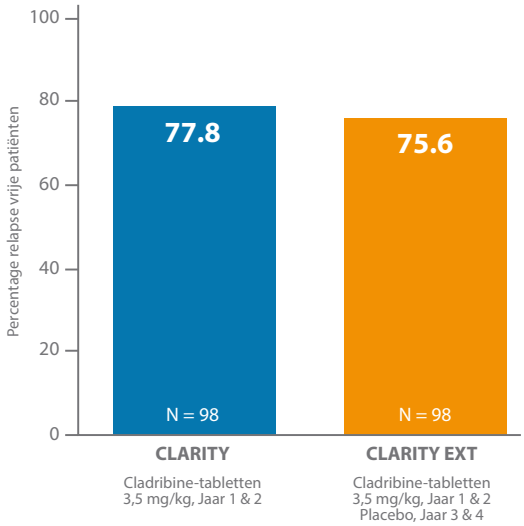
MAVENCLAD biedt innovatie

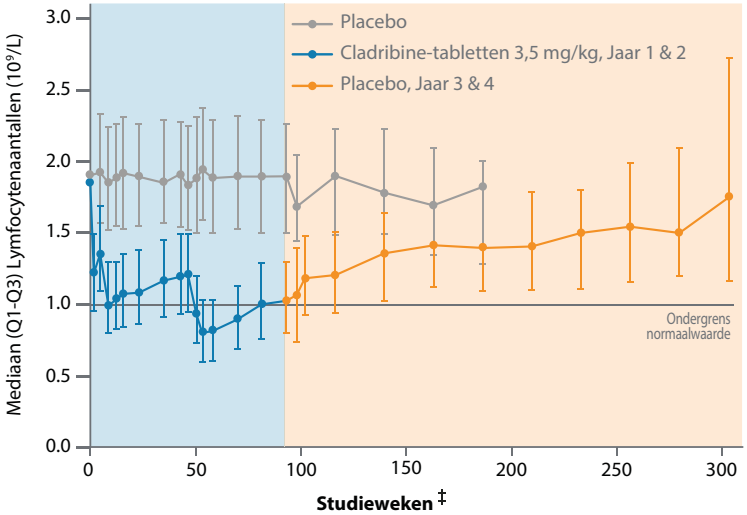
- Met MAVENCLAD kunnen de behandeleffecten 4 jaar aanhouden met maximaal 20 dagen orale behandeling in de eerste 2 jaar.[1]
- MAVENCLAD heeft een innovatief werkingsmechanisme dat het immuunsysteem niet continu onderdrukt.[1,2,5,8]
- Er is een selectieve reductie van B- & T-lymfocyten waarbij het aangeboren immuunsysteem, waaronder naturalkiller-cellen, neutrofielen en bloedplaatjes, relatief ontzien wordt. Hierbij is er een langdurig effect op de T-lymfocyten, terwijl B-lymfocyten zich sneller herstellen.[6]
- De accumulatie van de actieve metaboliet van cladribine (2-chlorodeoxyadenosine trifosfaat) in lymfocyten resulteert in de verstoring van het cellulaire metabolisme, de remming van de DNA-synthese en daaropvolgend apoptose.[7]
- MAVENCLAD heeft een goed gekarakteriseerd en hanteerbaar veiligheidsprofiel.[1]
- MAVENCLAD heeft een monitoringslast bestaande uit slechts twee lymfocytenbepalingen per behandelingsjaar, waarna gezondheid dient te worden opgevolgd in de daaropvolgende twee behandelingsvrije jaren.[1]

MAVENCLAD, een unieke MS-doorbraak in klein formaat.*
Effectief en patiëntvriendelijk* in één.[1,9]

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

Langdurig effect MAVENCLAD op lymfocyten[5,8]





Aantal	434	415	263	378	358	86	94	69						
patiënten	683	645	437	624	574	298	265	167	147	131	116	106	66	32

Na MAVENCLAD in jaar 1 en 2 en placebo in jaar 3 en 4 persisterende percentages relapsevrije patiënten (links), terwijl lymfocyten herstellen (rechts).

‡ Bevat data van patiënten uit de CLARITY en CLARITY Extension welke gevolgd werden in het PREMIERE-registratie voor de langdurige veiligheid. Bezoeken met een samplegrootte van ≥30 worden weergegeven.

*dit op basis is van het doseringsschema en de monitoringslast.

Dit artikel is geschreven door Merck Neurology.

MAVENCLAD® cladribine tabletten

NL/CLA/0618/0017 – APPROVAL DATE 07/2018

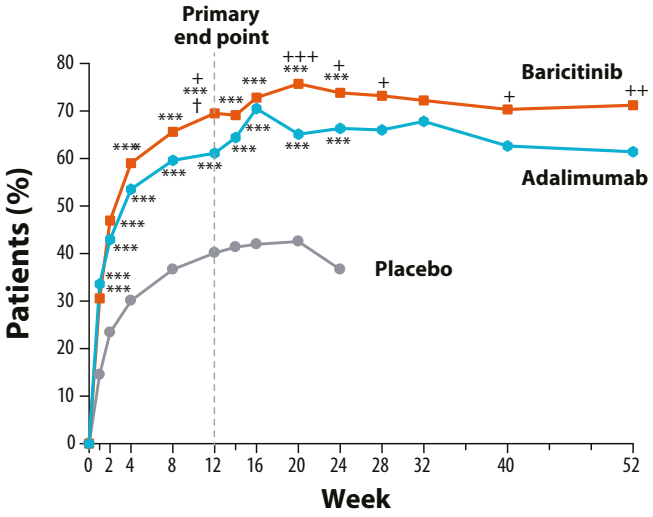
Eli Lilly is gespecialiseerd in de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen. Vaak behoren deze tot de beste of de eerste in hun klasse en kunnen patiënten in staat stellen om langer, gezonder en actiever te leven. Zo hebben we een bijzondere medische expertise opgebouwd o.a. op het gebied van geestelijke gezondheid, immunologie, diabetes, hart- en vaatziekten, oncologie, osteoporose en erectiestoornissen. Daarnaast is het positief beïnvloeden van het welbevinden van patiënten en hun kwaliteit van leven één van Lilly's belangrijkste doelstellingen. Integriteit, excelleren en respect zijn onze belangrijkste kernwaarden en staan dan ook centraal in alles wat we doen, nu en in de toekomst.

Olumiant®: nieuwe perspectieven voor RA-patiënten

Voor patiënten met reumatoïde artritis (RA) die faalden op eerdere behandeling met disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) of hier niet voor in aanmerking kwamen, biedt Olumiant (baricitinib) nieuwe perspectieven op betere uitkomsten en een lagere ziektelast.

Olumiant is een hoog selectieve reversibele januskinase (JAK)1/JAK2-remmer voor de behandeling van patiënten met RA. Het middel remt de activiteit van JAK1, JAK2, tyrosinekinase 2 en in mindere mate van JAK3 waardoor de fosforylering en activatie van signaaltransducers en activators van transcriptie (STATs) wordt verminderd en daarmee de productie van cytokines die een rol spelen bij RA.[1-3]

Figuur 1 ACR20 Olumiant vs. adalimumab en placebo[4]



Olumiant is superieur t.o.v. adalimumab

Olumiant heeft superioriteit aangetoond ten opzichte van adalimumab na 12 weken onder 1.307 patiënten, die onvoldoende reageerden op conventionele DMARDs. Patiënten werden 3:3:2 gerandomiseerd naar een behandeling met 1dd 4 mg Olumiant, adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken of placebo. 70% van de patiënten die Olumiant kreeg, had reductie van de ACR-score van 20%; bij de met adalimumab behandelde patiënten was dat 61% en in de placebogroep 40% (p≤0,001; Figuur 1).[4] Voor patiënten is waarschijnlijk echter belangrijker dat Olumiant binnen 52 weken voor 37% van de patiënten een vermindering van 70% van de klachten gaf (zoals gemeten met de ACR70).

Olumiant was tevens superieur t.o.v. adalimumab in gemiddelde verandering in DAS28-CRP op week 12 met −2.24 voor Olumiant vs. −1.95 voor adalimumab (p<0.001). Significante verbeteringen in patient reported outcomes (PROs) deden zich al vanaf week 1 voor Olumiant vergeleken met placebo en vanaf week 2 t/m 4 in vergelijking met adalimumab.[4] De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij gebruik van Olumiant waren infecties van de bovenste luchtwegen, hyperchlesterolemie en misselijkheid. Herpes zoster is een van de gemelde bijwerkingen bij behandeling met Olumiant.[1]

Olumiant heeft plaats in de EULAR RA Richtlijn

In de 'EULAR Recommendations: management of Rheumatoid Arthritis 2016 update' heeft Olumiant als JAK-remmer een duidelijke plaats gekregen. Het kan voorgeschreven worden bij alle RA-patiënten bij wie de behandeling met een conventionele DMARD (cDMARD) niet toegankelijk is gebleken.[5]

Momenteel wordt in Nederland ervaring opgedaan met Olumiant bij patiënten bij wie alle voorgaande behandelingen hebben gefaald. Voor deze complexe patiëntenpopulatie betekent dit dat dankzij Olumiant de kans om de ziekte alsnog onder controle te krijgen weer tot de mogelijkheden is gaan behoren. Met Olumiant voorziet Eli Lilly in de behoefte om RA-patiënten te helpen de beperkingen die ze ervaren als gevolg van hun ziekte een halt toe te roepen en biedt daarmee perspectief op een langer, gezonder en actiever leven.

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

olumiant®
(baricitinib) tabletten

PP-BA-NL-0263

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

Vertex Pharmaceuticals heeft sinds november 2015 Europese registratie voor Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) voor patiënten met cystic fibrosis die homozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie.[1] Het werkingsmechanisme, dat de onderliggende oorzaak van cystic fibrosis aanpakt, vormt een innovatieve therapeutische benadering waarmee Orkambi geschikt is voor bijna de helft van de cystic fibrosis patiënten in Nederland.[2]

Orkambi®: innovatieve doorbraak bij Homozygoot F508del cystic fibrosis patiënten vanaf 6 jaar

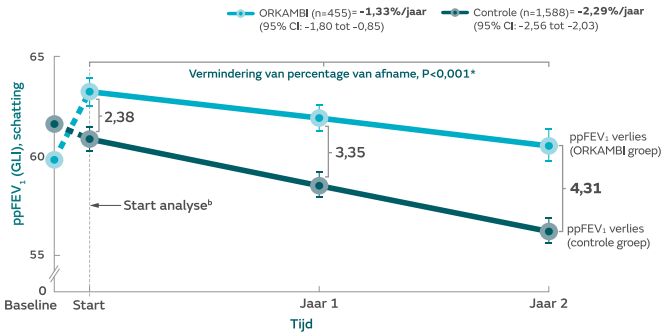
Orkambi is specifiek ontwikkeld voor de behandeling van cystic fibrosis (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd. Dit is een zeldzame aandoening en de meest voorkomende dodelijke erfelijke ziekte met autosomaal recessieve overdracht. Patiënten met CF hebben een beperkte levensverwachting van ongeveer veertig jaar.[3] De ziekte wordt gekenmerkt door secreties van taai slijm in diverse organen, waaronder de longen en spijsverteringsorganen. Hierdoor wordt de functie van de betrokken organen ernstig verstoord.

Gecombineerde werking

CF wordt veroorzaakt door een mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen. Dit leidt tot een niet goed functionerend CFTR-eiwit, een chloride-ionkanaal dat op de oppervlakte van epitheelcellen van veel organen zit. Een gemuteerd CFTR-eiwit leidt tot verminderd transport van chloride-ionen en water uit secretoire epitheelcellen, waardoor taai slijm ontstaat. De huidige beschikbare therapeutische opties voor CF zijn veelal gericht op symptoombehandeling: het bestrijden van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), het klaren van taai slijm (mucolytica) en het verbeteren van de voedingstoestand (enzymsuppletie).

Orkambi bestaat uit twee werkzame stoffen: lumacaftor en ivacaftor. Lumacaftor is een corrector-drug, die ervoor zorgt dat het CFTR-eiwit op de juiste manier 'gevouwen' wordt, in plaats van afgebroken. Dit leidt tot een verhoogd aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak. Ivacaftor is een zogenoemde potentiator en verhoogt de activiteit van het door lumacaftor gecorrigeerde eiwit. Het gecombineerde effect van lumacaftor en ivacaftor zorgt dus voor een groter aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak met een betere werking. Het middel is werkzaam bij patiënten die een F508del CFTR-mutatie op beide allelen hebben (i.e. homozygoot); dit betreft ongeveer de helft van alle CF-patiënten in Nederland.[2]

Studies naar de werkzaamheid van Orkambi laten zien dat het middel de longfunctie, voedingstoestand en kwaliteit van leven bij volwassenen en kinderen verbetert, ook op de lange termijn.[4-7] Daarnaast blijkt dat met Orkambi 42% minder longfunctieverlies als gevolg van de ziekte optreedt over langere tijd (zie figuur).[7]



Overgenomen van Konstan e.a. [7]

Positief perspectief

Het werkingsmechanisme van Orkambi vormt een innovatieve therapeutische benadering voor de behandeling van de onderliggende oorzaak van CF bij patiënten vanaf 6 jaar die homozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie. Hiermee is Orkambi geschikt voor bijna de helft van de in totaal iets meer dan 1500 CF-patiënten in Nederland en biedt hen een nieuw en positief perspectief op hun dagelijks leven en de toekomst.

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

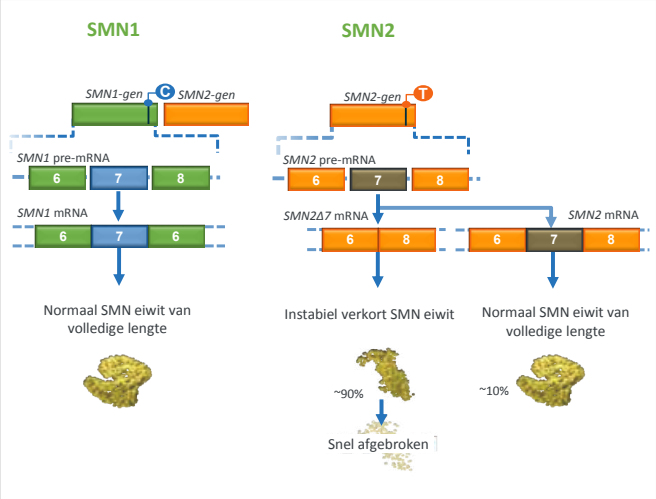
ORKAMBI®▼
(lumacaftor/ivacaftor)
200/125 mg • 100/125 mg tabletten

Spinraza® (nusinersen) is een antisense oligonucleotide therapie voor Spinale Musculaire Atrofie (SMA) ontwikkeld door Biogen in samenwerking met Ionis Pharmaceuticals. SMA patiënten hebben een tekort aan SMN eiwit. Nusinersen zorgt ervoor dat exon 7 van het SMN2-gen wordt geïncludeerd in het SMN2-gen product, waardoor er meer functioneel SMN eiwit beschikbaar komt.[2,6]

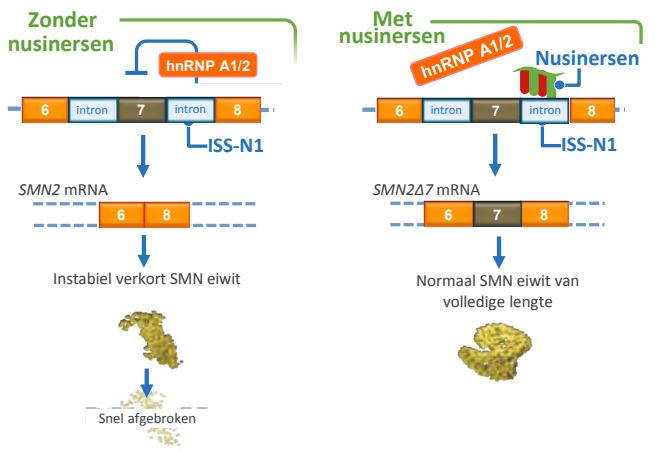
Spinraza®: de eerste behandeloptie voor patiënten met Spinale Musculaire Atrofie (SMA)

Spinale Musculaire Atrofie (SMA) is een erfelijke progressieve neuromusculaire aandoening die wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte en verlamming. SMA wordt veroorzaakt door homozygote deletie van het SMN1-gen. Hierdoor hebben patiënten met deze ziekte een tekort aan functioneel SMN eiwit. Het tekort aan SMN eiwit leidt tot degeneratie en vroegtijdig afsterven van motorische voorhoorncellen, en uiteindelijk tot de spieratrofie die kenmerkend is voor SMA. De eerste symptomen van de ziekte kunnen zich al op zeer jonge leeftijd presenteren en de impact van de ziekte op het dagelijks leven is enorm, zowel voor de patiënt als voor de ouders en mensen om de patiënt heen. De spierzwakte kan de mogelijkheid tot voortbewegen, wassen en aankleden, naar school gaan of werken sterk beperken of zelfs onmogelijk maken. Uiteindelijk kan ook het slikken of ademhalen worden aangetast. De huidige behandeling van patiënten is louter ondersteunend van aard.[1]

Bij de mens is er een vrijwel identieke kopie van het SMN1-gen aanwezig; namelijk het SMN2-gen. Het 'reserve' SMN2-gen resulteert in slechts beperkte (ongeveer 10%) mate in functioneel eiwit doordat bij 90% van het SMN2-genproduct exon 7 eruit wordt geknipt. Dit resulteert in een niet functioneel en snel afbreekbaar SMN eiwit.



Het middel nusinersen is een antisense oligonucleotide (ASO) therapie specifiek ontwikkeld om de productie van functioneel SMN eiwit (van volledige lengte) door het SMN2-gen te bevorderen, en daarmee het functioneren en de overleving van motorische voorhoorncellen te verbeteren. Nusinersen bindt aan het SMN2 pre-mRNA waardoor splicing-factoren niet kunnen binden en daardoor de inclusie van exon 7 in het SMN2 mRNA-transcript wordt verhoogd. Uiteindelijk wordt hierdoor meer functioneel SMN eiwit geproduceerd. Nusinersen wordt intrathecaal toegediend.[2]



ISS-N1: Intronic Splicing Silencer N1, regulatoire regio met remmend effect op inclusie van exon 7
hnRNP A1/2: Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, een eiwit dat bindt aan ISS-N1. Remming van deze binding door nursinersen vergroot de inclusie van exon 7.

Klinische studies in presymptomatische kinderen[3], in patiënten met de eerste symptomen op hele jonge leeftijd[4], en in patiënten met eerste symptomen op latere leeftijd[5], hebben aangetoond dat nusinersen zorgt voor unieke verbetering van motorische functie en overleving. Daarnaast werd nusinersen goed verdragen en liet het een mild bijwerkingen profiel zien. Nusinersen is het eerste en enige geregistreerde geneesmiddel voor SMA en grijpt direct aan op de onderliggende oorzaak van SMA.[1,6] Daarmee is nusinersen een belangrijke doorbraak voor patiënten met SMA.

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

SPINRAZA® (nusinersen) 12 mg solution for injection

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

For over 80 years, MSD has played a significant role in antimicrobial R&D. Today, MSD is one of only a few large pharmaceutical companies that continue to pursue R&D to develop new medicines and vaccines to prevent and treat infectious diseases - 7 new antimicrobials/vaccines are approved in the Netherlands since 2015 and 9 compounds are in late-stage development. Because today is important for tomorrow.

PHARMACEUTICAL AWARD

Novel non-antibiotic treatment approach in combatting antimicrobial resistance

Antimicrobial resistance is a global public health threat. There are several ways of tackling resistance: infection prevention, appropriate antibiotic use for prevention and treatment as well as alternative treatment possibilities. Toxin-producing *C. difficile* is the most important pathogen causing acute infectious diarrhoea during hospitalization in the western world and is associated with significant morbidity, mortality and healthcare resource utilization. In most cases antibiotic therapy is the cause of *C. difficile* infections (CDI) and CDI recurrences.[1, 2]

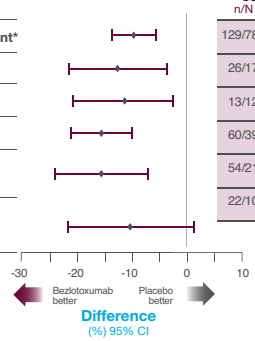
A novel non-antibiotic approach to the prevention of recurrent CDI is the use of monoclonal antibodies (mAb) directed against the toxins produced by *C. difficile* as a form of passive immunity in patients receiving antibiotic therapy for CDI. Bezlotoxumab is a first-in-class human mAb antitoxin that binds with high affinity to *C. difficile* toxin B and neutralizes its activity by preventing the binding to epithelial cells of the gut. It provides added value in combatting antimicrobial resistance and can play a role in antimicrobial stewardship programs.

Bezlotoxumab IV single dose is indicated for prevention of CDI recurrence in adults receiving antibiotics for CDI. Bezlotoxumab was associated with a substantially lower rate of recurrent infection than placebo and had a safety profile similar to placebo. The number-needed-to-treat to prevent one episode of recurrent CDI was 10; it was 6 among participants > 65 years and those with previous CDI.[3]
A 'quick take' of the phase 3 trials MODIFY I and II[3] of bezlotoxumab is produced by the NEJM, see:
https://www.youtube.com/watch?v=r-ToZvKEySs

In preventing CDI recurrence, patients do not need new antibiotics courses and the cycle of multiple recurrences is broken. While this is clearly beneficial to the patient, there are benefits also to society: by preventing recurrences[3], spreading is avoided. And to healthcare utilization: in a *post-hoc* analysis of the MODIFY trials, treatment with bezlotoxumab reduced 30 day CDI-associated hospital readmissions in the overall population and among high-risk patients for CDI recurrence.[4] Besides, a model-based cost-effectiveness analysis showed that, through prevention of recurrent CDI, bezlotoxumab administered together with Standard-of-Care (SoC) antibiotics is cost-effective compared with SoC alone.[5]

In conclusion: bezlotoxumab is a novel way of recurrent CDI treatment with added value for patients, physicians and the community.

Bezlotoxumab reduced CDI recurrence in select high-risk subgroups, MODIFY I and II



CDI Recurrence Rate

	Bezlotoxumab plus SOC n/N (%)	SOC alone n/N (%)	Relative risk reduction (%)
Overall - **primary endpoint***	129/781 (16.5)	206/773 (26.6)	38
Immunocompromised	26/178 (14.6)	42/153 (27.5)	47
Severe CDI (Zar score ≥2)	13/122 (10.7)	28/125 (22.4)	52
Age ≥65 years	60/390 (15.4)	127/405 (31.4)	51
History of CDI inpast 6 months	54/216 (25.0)	90/219 (41.1)	39
Hypervirulent strain (027, 078, 244)	22/102 (21.6)	37/115 (32.2)	33

Adapted from Wilcox MH et al. NEJM 17;376(4):305-317

* Primary efficacy end point: bezlotoxumab plus SOC antibiotics demonstrated significant prevention of CDI recurrence vs SOC antibiotics alone (p<0.001) through 12 weeks following administration of the study infusion

Dit artikel is geschreven door MSD.

▼ *De referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

ZINPLAVA® (bezlotoxumab)

AINF-1213777-0074

Sander van Deventer
Operating partner bij Forbion Capital Partners en
hoogleraar Translationele gastro-enterologie bij het LUMC

Focus op geneesmiddelen die wérken behoudt de innovatie

Sander van Deventer, operating partner bij Forbion Capital Partners en hoogleraar Translationele gastro-enterologie bij het LUMC, is al dertig jaar betrokken bij de geneesmiddelenontwikkeling. Zijn ervaring is dat de introductie van innovatieve geneesmiddelen telkens weer leidt tot discussie over de vergoeding. Omdat nieuwe medicijnen de zorg duurder maken. Een opvatting die volgens hem niet klopt en voortkomt uit gebrek aan kennis over de ontwikkeling van geneesmiddelen. Hij wil graag het besef vergroten dat innovatieve geneesmiddelen wérken.

'Toen ik in 1987 als internist in een verpleeghuis werkte, zag ik een vrouw van 35 jaar met reuma die in een rolstoel zat. Voor haar was er niets meer. Laatst fietste ik met een trainingsgroep in Toscane. Een Engelse vrouw met reuma reed voorop. 'Sander van Deventer schudt de voorbeelden van goed werkende innovatieve geneesmiddelen die sinds de jaren negentig van de vorige eeuw zijn geïntroduceerd, uit zijn mouw. 'Er zijn heel veel middelen die heel goed werken en een enorme impact hebben gehad op de geneeskunde. Patiënten met reuma, hiv, de ziekte van Crohn, MS en hepatitis C zijn nu goed te behandelen.' Waardoor mensen productief blijven en wordt voorkomen dat ze in een ziekenhuis- of verpleeghuis terechtkomen.

Maar voordat deze geneesmiddelen beschikbaar kwamen, was er vaak forse discussie over de vergoeding van de vaak duurdere geneesmiddelen. 'Met de vergoeding van hiv-middelen zou volgens de minister de gezondheidszorg failliet gaan.' Deze discussie blijft bij iedere innovatie terugkomen. Van Deventer kan de reacties op de vergoedingsaanvraag voor een nieuw middel voor hemofilie B, al voorspellen. 'Het gaat om een gentherapie die geen bloedingen geeft, waarbij een eenmalige toediening misschien wel vijftien jaar werkt. De patiënt hoeft niet te spuiten, niet naar het ziekenhuis en heeft geen gewrichtsdestructie door bloedingen. Ik weet zeker dat als voor de vergoeding van dit middel een bedrag van acht of negen ton ter sprake komt, de minister er schande van spreekt.' Terwijl het middel volgens hem een enorme besparing oplevert en beter is voor de patiënt. 'Hemofiliepatiënten spuiten nu twee keer per week stollingsfactor VIII of IX. De behandeling zorgt wel voor een levensverwachting tot 75 jaar, maar het is geen goede behandeling: mensen krijgen bloedingen en gewrichtsklachten. En ook deze middelen kosten ongeveer tien miljoen euro over de levensduur van de patiënt.'

Deze houding in de financieringsdiscussie wringt vooral omdat er volgens Van Deventer wel veel geld gestoken wordt in dingen die niet heel effectief zijn. 'Vijftig procent van de geneesmiddelen gaat naar hele oude mensen die soms tien verschillende middelen voorgeschreven krijgen, maar ze niet eens slikken. Twintig jaar oude middelen, die niet eens zo heel effectief zijn, aan een negentigjarige geven, is dat zo kosteneffectief?' vraagt Van Deventer zich af.

De gezondheidszorg in Nederland is te veel financieringsgedreven, oordeelt Van Deventer. 'Zorgonderhandelaars bepalen een budget voor ziekte. De zorgverzekeraar wil dit budget zo laag mogelijk. Ziekenhuizen willen graag meer patiënten in het ziekenhuis. Dan kom je op een lager bedrag per patiënt.' Hij vindt dit een onwenselijke situatie. 'Het zorgt voor wrijving bij de dokter. Die wil wel behandelen, maar heeft het geld niet om voor te schrijven wat hij zou willen.'

Aan de huidige situatie ligt het idee ten grondslag dat nieuwe geneesmiddelen de gezondheidszorg onbetaalbaar maken, zo luidt zijn analyse. En dat is 'een verkeerde perceptie.' 'Het percentage van het zorgbudget dat naar geneesmiddelen gaat, ligt al tien jaar stabiel op zo'n 7,5 procent. We geven daarbij per jaar wel ongeveer vijf tot zeven procent meer uit aan 'dure' geneesmiddelen, maar het percentage aan extramurale geneesmiddelen dat door apotheken wordt verstrekt, daalt,

waardoor het een het ander compenseert. Het percentage kosten voor ziekenhuizen en specialistische zorg binnen de totale zorgkosten, stijgt daarentegen wel ieder jaar.'

De hardnekkige opvatting dat nieuwe geneesmiddelen te duur zijn, komt volgens Van Deventer voort uit een gebrek aan kennis over de ontwikkeling van geneesmiddelen. 'Wij hebben hier lange tijd geen geneesmiddelenindustrie gehad. De kennis van ontwikkeling is nihil. Onderzoek is de motor en zonder dat kunnen we niet. Maar iets in een laboratorium kunnen maken, is nog geen geneesmiddelenontwikkeling.

'De expertise verdwijnt. Europa is een krimpmarkt als het gaat om geneesmiddelenontwikkeling'

Onderzoek kost misschien 1 procent van het bedrag om geneesmiddelen in de kliniek te krijgen. De andere 99 procent gaat naar ontwikkeling, het betrouwbaar en veilig op grote schaal kunnen maken en het preklinische werk.'
Om te illustreren hoe moeilijk het is om nieuwe geneesmiddelen in de kliniek te krijgen, wijst Van Deventer op het resultaat van de samenwerkende Small and Medium Sized Enterprises, duizend biotechnologiebedrijven die verenigd zijn binnen de European Medicines Agency. 'Zij hebben afgelopen tien jaar duizend middelen ontwikkeld, voor negen middelen een registratie aangevraagd en deze voor vijf middelen gekregen.'

Dat innovatieve geneesmiddelen maar moeizaam een registratie en vergoeding krijgen, remt de innovatiedrang, merkt Van Deventer. 'Nadat farmaceutische bedrijven honderd miljard euro hebben geïnvesteerd in een geneesmiddel voor de ziekte van Alzheimer, zijn bijna alle grote bedrijven daarmee gestopt. Onder meer vanuit de gedachte dat ze nooit een vergoeding zouden krijgen. Maar zouden we een geneesmiddel tegen de ziekte van Alzheimer hebben, dan zou dit een enorme besparing opleveren. Er gaat nu twaalf miljard euro naar verpleeghuizen.'

Als dit zo doorgaat, verdwijnt zelfs de innovatie, vreest Van Deventer 'Trials vinden niet meer plaats vanuit Nederland of Nederlandse centra zijn er niet meer bij betrokken.
De expertise verdwijnt. Europa is al een krimpmarkt als het gaat om geneesmiddelenontwikkeling. China is nu een goede afnemer van innovatie, vroeger of later gaan zij zelfs onze innovatie overnemen. Net als in de Tech-sector.'

Om het tij te keren, moet de overheid zich niet langer blindstaren op de kosten, maar een goede prijs betalen voor innovatieve geneesmiddelen die goed werken en minder investeren in niet-innovatieve geneesmiddelen, vindt Van Deventer. 'Er zijn belachelijk dure geneesmiddelen, die niet eens zo innovatief zijn. Dat moet je als overheid niet slikken. Ik zou liever geld steken in dingen die wérken.' Een andere kentering die hij welkom heet, is afzien van de op financiering gedreven gezondheidszorg. Zorgverzekeraars zouden als alternatief ook kunnen vergoeden op basis van uitkomst bij de patiënt. 'De zorgverzekeraar kan bijvoorbeeld als doel stellen dat tachtig procent van de patiënten met reuma in remissie komt.' ●

Prof. dr. Marlies Schijven,
Juryvoorzitter Prix Galien MedTech Award

Introducing the MedTech 'Prix Galien': Start with the WHY!

Een nieuwe prijs, de Prix Galien MedTech Award! Bogend op een mooie traditie van inmiddels 25 jaar 'Prix Galien' in Nederland werd ik onlangs gepolst door Frank Snoek en Philip de l'Orme . Of ik soms betrokken wilde zijn in het helpen opzetten van een jury die zich buigt over wat nu écht 'prijzenswaardige' zorginnovatie is. Natuurlijk wil ik dat, dat past bij mijn leeropdracht, en wat een mooie uitdaging ook!
Met het concept 'prijzenswaardige zorg' in gedachten werd dit jaar de Prix Galien MedTech Award ingesteld, een award die beoogt aantoonbaar waardevolle innovaties in de zorg voor patiënt, mantelzorger en/of zorgverlener te belonen. Maar wat ís prijzenswaardige zorg nu eigenlijk? Het is – zeker in het MedTech-gebied – verleidelijk om de aandacht te verleggen naar mooie technologie en innovatieve voorstellen, terwijl de focus moet liggen bij het probleem dat feitelijk opgelost of verlicht wordt. 'Start With the Why' – een mooi concept dat ik hierbij graag leen van Simon Sinek. Maar hoe dan? (De 'how')? Allereerst hebben we echt een fantastische jury bij elkaar gebracht. Met onder anderen strategische en beleidsgerichte denkers en bestuurders, medisch en klinisch psychologen, onderzoekers naar 'human factors', een directeur zorg van een zorgve ets als u verwacht misschien. Maar wél de mensen die goed kunnen nadenken over de impact van zorginnovatie op de zorg.
Over 'Start With the Why: waarom dan een 'Prix Galien MedTech Award'? Niet omdat de tijd er nu rijp voor is, maar feitelijk omdat het er hoog tijd voor is. We zijn in toenemende mate afhankelijk van technologie in de zorg om goede, ja 'prijzenswaardige' zorg te kunnen leveren. We kunnen, door slim gebruik van technologische innovaties nog bétere zorg gaan leveren. Op afstand, en toch dichtbij. Sneller weten wat voor probleem er speelt, en eerder richting de oplossing ervan. Mooie voorstellen hiervoor zijn ons aangedragen als kandidaat voor de Prijs. We hebben gejureerd en daarbij scherp gedebatteerd over inhoud, validatieprocessen, publicaties en externe toetsing, schaal en schaalbaarheid, doelgroep betrekking, cocreatie, team, verkrijgbaarheid en nog vele andere factoren. Maar vooral of de innovatie aantoonbaar kan bijdragen aan betere zorg. En de winnaar? Daar ga ik met een warm gevoel én goed onderbouwd rapport – hard voor applaudisseren op 2 oktober! ●

KANDIDATEN

MEDTECH AWARD

FreeStyle Libre	Abbott Diabetes Care
IntelliSite	Philips
SAPIEN 3 transcatheter heart valve	Edwards Lifesciences
Trevo	Stryker
VR-iend	Horus

Jury Prix Galien MedTech Award 2018

Prof. dr. Marlies P. Schijven, MD PhD, MHSc (juryvoorzitter)
- Gastro-Intestinal Surgeon
- Principal Educator and Principal Investigator, Chair on Simulation, Serious Gaming and Applied Mobile Healthcare
- Program Leader e-Health Netherlands Federation of University Medical Centers
- AMC, Amsterdam
- Professor Schijven heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale Prix Galien jury

Mw. drs. Cathy C. van Beek, MCM
- Vicevoorzitter Programma Cie IMDI (Innovative Medical Devices Initiative) NWO/ZonMw
- VWS Kwartiermaker Duurzaamheid in de Zorg
- Strategisch Regioadviseur Duurzaamheid Radboudumc en Radboud Universiteit, Nijmegen

Prof. dr. Annelien L. Bredenoord
- Professor of Ethics of Biomedical Innovation
- Julius Center
- Department of Medical Humanities
- University Medical Center Utrecht

Prof. dr. J.C. (Hans) Clevers
- Group leader at the Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research
- Professor of Molecular Genetics
- Director Research of the Princess Máxima Center for Pediatric Oncology
- University Medical Center Utrecht

Drs. J.P. Joris van Eijck, MBA
- Directeur Zorg
- Menzis, Enschede

Prof. dr. J.E.W.C. (Lisette) van Gemert - Pijnen
- University of Twente
- Dir. Center eHealth Research & Wellbeing
- Dept. Psychology, Health and Technology
- Senior Researcher UMCG/RUG
- Adj. Professor at University of Waterloo Canada

Dr. E.M.S.J. (Lies) van Gennip
- Directeur/Bestuurder Nictiz Den Haag

Prof. dr. Heleen Riper, PhD
- Full Professor eMental-Health/ clinical psychology
- Chair Triple-E (EMGO Ehealth Excellence)
- President PAST International Society for Research on Internet Interventions (ISRII)
- VU Amsterdam

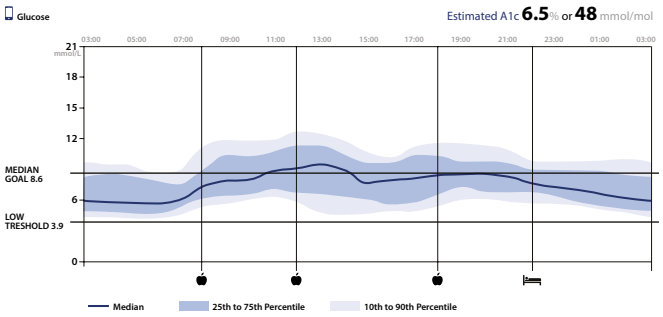
Prof. dr. J.M.C. (Jan Maarten) Schraagen
- Principal Scientist at TNO Human Factors, Soesterberg
- Professor of Applied Cognitive Psychology
- University of Twente, Enschede

Prof. dr. F.J. (Frank) Snoek, PhD
- Professor of Medical Psychology
- Chair Department of Medical Psychology Academic Medical Center (AMC) and VU University Medical Center (VUMC)
- Head of Diabetes Psychology Research group Amsterdam

Diepgaand inzicht in de behandeling van diabetes mellitus met flash glucosemonitoring

Diabetes mellitus is een van de meest voorkomende ziekten in Nederland. De behandeling heeft als doel het HbA1c, de gemiddelde bloedglucosewaarde van de afgelopen weken, zo laag mogelijk te houden omdat is aangetoond dat hiermee het risico op micro- en macrovasculaire complicaties wordt verminderd.[1, 2] Echter: hoe lager het HbA1c, hoe hoger het risico op hypoglykemie.[1, 2] Zo'n acute lage bloedsuikerwaarde (<3,9 mmol/L) gaat gepaard met vervelende bijwerkingen en komt tot wel 1,8 keer per week voor bij mensen die insuline gebruiken.[3] Een hypo heeft grote invloed op de kwaliteit van leven van mensen met diabetes.

Glucose Pattern Insights
6 januari 2017 - 19 januari 2017 (14 Days)



De bloedglucosespiegel kan enorm variëren door dieet en medicatie, maar ook als gevolg van lichamelijke activiteit, stress, ziekte en hormonen. Daarom moeten mensen met diabetes tot wel 7-8 keer per dag een pijnlijke vingerprik uitvoeren en de bloedglucosewaarde bepalen om een beslissing te kunnen nemen over insulinegebruik en/of voedselinname.

Innovatief glucosemeten met FreeStyle Libre

Flash glucosemeten is een innovatieve pijnvrije meetmethode die niet alleen de actuele glucosewaarde geeft maar ook gegevens van de afgelopen 8 uur en een trendpijl die aangeeft in welke richting de glucosewaarde zich beweegt. De sensor wordt aangebracht op de bovenarm en blijft 2 weken in gebruik. Deze kan met een reader, Android-telefoon of een iPhone worden uitgelezen. Sensorkalibratie is niet meer nodig. De verzamelde informatie wordt vervolgens in begrijpelijke rapporten weergegeven zodat de gebruiker veel meer inzicht in de ziekte krijgt en betere beslissingen kan nemen.
Ook is het zeer eenvoudig om deze rapporten te delen met de behandelaren.

Significante reductie optreden hypoglykemie

FreeStyle Libre is bewezen betrouwbaar en accuraat bij volwassenen en kinderen[4, 5]. De eenvoudige meetmethode zorgt ervoor dat mensen structureel significant vaker hun glucose bepalen vergeleken met vingerprikken.[6] FreeStyle Libre is in 2 studies vergeleken met vingerprikken bij de behandeling van mensen met type 1 en type 2 diabetes.[6, 7]
De studie bij type 1 diabetes liet een significante daling zien van zowel het aantal hypo's (-26%) als de tijd in hypoglykemie (-38%) bij gebruik van FreeStyle Libre. De studie bij type 2 diabetes leidde tot vergelijkbaar goede resultaten (aantal -28%, tijd -43%). In beide studies steeg het HbA1c niet. Gebruikers van FreeStyle Libre hadden bovendien hogere 'treatment satisfaction' scores dan de controlegroepen. Beide studies concluderen dan ook dat deze nieuwe methode van glucosemeten een goed alternatief is voor vingerprikken.

Het Zorginstituut Nederland heeft zeer recent geadviseerd FreeStyle Libre uit de basiszorg te vergoeden voor 4 patiënt-groepen.[8] Hiermee krijgt een grote groep mensen met diabetes een krachtig wapen in handen bij de behandeling van hun complexe ziekte.

▼ *De referenties vindt u elders in deze uitgave.*

FreeStyle Libre
FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Philips IntelliSite Pathology Solution is ontwikkeld om de efficiëntie en samenwerking in uw klinisch laboratorium te vergroten. Hoge resolutiebeelden, samenwerkingsfuncties en ondersteuningshulpmiddelen voor casusmanagement kunnen u helpen bij het maken van de volgende stappen in het verbeteren van de workflow en het versnellen van het delen van kennis tussen klinische collega's. www.philips.com/digtalpathology

Digitale pathologie: de patiënt wint altijd

De digitalisering van onze gezondheidszorg is een onomkeerbare evolutie, maar is slechts zinvol als ook de patiënt er uiteindelijk voordeel uit haalt. Digitale pathologie op de dienst Pathologische Anatomie van het AZ Sint Jan in Brugge is op dat vlak toonaangevend.

De dienst Pathologische Anatomie van AZ Sint-Jan streeft al jaren naar een continue verbetering van het onderzoek van weefsels en cellen, om accurater en sneller diagnoses te kunnen stellen. Het is dan ook het eerste ziekenhuis in België dat de volledige werking in de afdeling Pathologie ondersteunt met digitale pathologie. Dat betekent dat de microscoopbeelden of coupes digitaal worden omgezet en verwerkt.

Dokter Ivo Van Den Berghe, diensthoofd: 'In de klassieke pathologie bekijkt de patholoog de coupes onder een microscoop. De voorbereiding, het maken van de coupes en het bekijken ervan zijn een tijdrovend proces. Met digitale pathologie worden de coupes nu gescand met een hoge-resolutiescanner, zodat de patholoog de beelden kan bekijken op een computerscherm. Dit is echt een doorbraak want de onderzoeken die hier worden uitgevoerd zijn door de jaren heen veel complexer geworden.'

De nieuwe methode levert beelden met haarfijne kwaliteit en scherpte op. 'We kunnen ze met verschillende digitale tools analyseren. De diagnostiek wordt verfijnder met mogelijk een directe weerslag op de behandeling of therapie', aldus dokter Van Den Berghe. 'Door het feit dat er minder manueel werk is, gaat het ook sneller en is er minder kans op fouten.'

'Een aantal ongemakken, zoals vermoeide ogen en nekpijn als gevolg van het continu werken met een microscoop, is verleden tijd. Maar we hebben vooral meer gemoedsrust omdat we weten dat de patiëntveiligheid erop is vooruitgegaan. De coupes hebben barcodes die uniek zijn voor elke patiënt. Ze worden ook meteen toegewezen aan de juiste patholoog. Verslagen worden digitaal aan het beeld gelinkt, wat fouten uitsluit.'

Deze manier van werken biedt ook voordelen voor het multidisciplinair overleg met andere artsen. Ivo Van Den Berghe: 'Wanneer we onze patiënten bespreken tijdens zo'n overleg kunnen we gemakkelijk de beelden van die patiënt oproepen op het scherm. Vroeger was zoiets ondenkbaar: je kon onmogelijk alle microscoopglaasjes van alle patiënten meenemen naar zo'n vergadering.'

De sleutel tot het ontcijferen en behandelen van zeldzame tumoren ligt in internationale samenwerking. 'We werken samen met Philips om een digitaal platform te creëren met andere ziekenhuizen – zoals Massachusetts General Hospital en Brigham Women's Hospital in de VS', vertelt dokter Van Den Berghe. 'In Europa zullen we ons netwerk uitbreiden met universiteiten in België, Schotland en Italië. Zo komt een internationaal netwerk rond zeldzame tumoren tot stand.'

'Dankzij de beeldkwaliteit, de traceerbaarheid van coupes en de diagnostische tools zal de patiënt uiteindelijk altijd de winnaar zijn', besluit Ivo Van Den Berghe.

Bekijk de video op YouTube.

PHILIPS

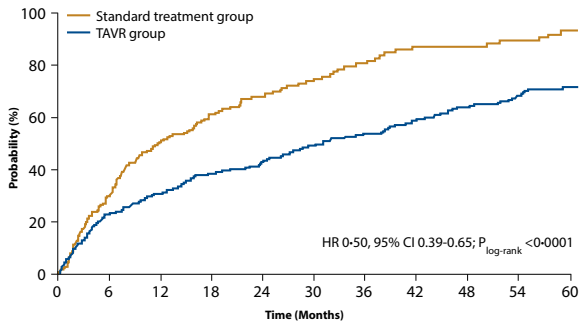
Hartklepaandoeningen komen vaker voor omdat mensen ouder worden. Bij een vernauwing van de aortaklep door bijvoorbeeld verkalking, kan de levensverwachting ernstig afnemen. Middels de techniek van de transcatheter hartklepimplantatie, kunnen ook mid- en hoog-risico patiënten worden geholpen die niet meer voor chirurgie in aanmerking komen.

Oplossingen voor significante hartklepziekten; verbetering van de kwaliteit van leven!

Gedreven door een passie om patiënten te helpen, richt Edwards Lifesciences zich op het bieden van therapieën voor patiënten die lijden aan structurele hartziekten en kritieke ziekten. Edwards geloofd dat het leveren van hartkleppen via een katheter zonder openhartoperatie mogelijk was, ondanks twijfels van sommige leiders in de cardiologie en hartchirurgische gemeenschappen, en begon toegewijd onderzoek naar de ontwikkeling van transkatheterhartklep (THV). Het van start gaan van deze strategie was niet zonder significante bedrijfsrisico's, maar het managementteam van Edwards was van mening dat het in de beste positie was om deze inspanningen te leiden om een verschil te maken voor de patiënten die het bedient.
Het bedrijf heeft zijn decennialange expertise op het gebied van hartkleppen gebruikt en een THV gebouwd op basis van zijn klinisch superieure runderweefseltechnologie.
Het was door die inspanning dat Edwards in staat was om de behandeling van hartklepaandoeningen te transformeren van een invasieve, borstopenende operatie naar een gesloten borstkas, kloppende hartprocedure, met behulp van een minimaal invasieve katheterbenadering.

In april 2016 heeft Edwards nieuwe gegevens bekendgemaakt over patiënten met een gemiddeld risico op openhartoperaties, waaruit bleek dat TAVR met de SAPIEN 3-klep op één jaar superieur was aan chirurgie op een samengesteld primair eindpunt van mortaliteit, beroerte en matige of ernstige aortische regurgitatie (terugstromen van bloed in de verkeerde stroomrichting). Bovendien toonde de SAPIEN 3-klep een klinische superioriteit van één jaar aan individuele beoordelingen van mortaliteit door alle oorzaken en beroertes. De resultaten van het onderzoek werden gepresenteerd als onderdeel van de laat-brekende klinische onderzoeken op de 65e jaarlijkse wetenschappelijke sessie van het American College of Cardiology in Chicago en gelijktijdig online gepubliceerd in *The Lancet*.

Recentelijk heeft Edwards 30-daagse gegevens bekend-gemaakt van zijn Europese post-goedkeuringsonderzoek van de SAPIEN 3-klep bij 1.947 patiënten, die positieve resultaten voor de patiënt vertoonden, waaronder de laagste gemelde sterftecijfers en beroerteniveaus in de SOURCE-familie van registers. De SOURCE 3 Registry bestudeert het gebruik van de SAPIEN 3-klep in een echte commerciële omgeving en behandelt patiënten met ernstige, symptomatische as. Patiënten die werden behandeld via transfemorale toediening hadden een hoog overlevingspercentage van 98,1 procent na 30 dagen, evenals een lage beroerte van 1,2 procent.



Number at risk

Standard treatment group	179	121	85	62	46	27	19	11	11	9	3
TAVR group	179	138	124	110	101	89	81	72	63	53	35

Kaplan-Meier analysis of all-cause mortality for the intention-to-treat population
TAVR = transcatheter aortic valve replacement. HR = hazard ratio.

Naast het feit dat een TAVI-procedure een betere uitkomst heeft ten opzichte van chirurgie (bij hoog- en intermediate-risico-patiënten). Bovenstaande grafiek laat zien dat een TAVI een veel grotere verbeterde uitkomst heeft dan een medische behandel-methodiek.

Vandaag vertonen de PARTNER 1, 2 en 3 superioriteit in vergelijking met chirurgie bij intermediaire en hoogrisicopatiënten, en laten ze bovendien een superieure uitkomst na 1 jaar zien.

TAVI with the SAPIEN 3 Valve

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

Stryker is proud to be on the forefront of providing clinical evidence that helpsexpand the number of patients who may benefit from stent retriever thrombectomy. Reach out to your Stryker representative for more information.

MEDTECH AWARD

Stryker's Trevo™ Retriever becomes the first and only device indicated for treatment up to 24 hours

The power of clinical evidence

The Stryker-sponsored DAWN Trial demonstrated that nearly 50% of patients achieved functional independence when treatment with the Trevo Retriever + medical management was initiated beyond 6 hours from onset.

DEFUSE 3, an NIH sponsored RCT, confirmed the results of the DAWN Trial for late window stroke patients within the 6-16 hours from symptom onset.

The Trevo Registry confirms the benefit of the Trevo Retriever in a real-world setting up to 24 hours from symptom onset - supporting this new standard of care.

Now with the Trevo Retriever...

More patients can be saved from a lifetime of disability The DAWN™ Trial demonstrated a 35.5% absolute benefit with stent retriever thrombectomy plus medical management vs. medical management alone.

There is Class 1 Level A evidence for urgent evaluation beyond 6 hours.

You have a treatment option to limit the progression of the stroke
Significantly more infarct growth in medical management arm vs. the Trevo Retriever + medical management arm at 24 hours.

▼ *De verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.*

stryker

VRiendje is een unieke doe-het-zelf Virtual Reality oplossing. Iedereen kan hiermee VR beelden opnemen en/of live streamen met de gebruiksvriendelijke mobiele camera en het VR platform. Met VRiendje wordt werken met VR ook voor ieder ziekenhuis toegankelijk. Het brengt de patiënt namelijk virtueel samen met vrienden en familie. Zo hoeft de patiënt niets meer uit het dagelijkse leven te missen. En kunnen vrienden en familie als het ware de hele dag op bezoek komen. VRiendje geeft de patiënt het gevoel er weer echt bij te zijn en bij te horen.

VRiendje

Met genoegen presenteren we u ons VRiendje concept! VRiendje is een unieke doe-het-zelf Virtual Reality [VR]-oplossing. Het is zo ontwikkeld dat iedereen zelfstandig VR-beelden kan live streamen en opnemen met onze zeer gebruiksvriendelijke mobiele 360° camera. Dit in combinatie met een gesloten eigen VR-streaming platform voor het opslaan en afspelen van de VR-beelden.

Ontstaan VRiendje

Horus VR en haar voorganger houdt zich sinds 2011 al bezig met het opnemen en live streamen en opnemen van hoogwaardige VR- en 360° videobeelden. Opdrachtgevers vanuit de hele wereld als Google, Samsung, Facebook maken graag gebruik van onze dienstverlening. De techniek van het livestreamen en opnemen hebben we dus al jaren onder controle.
Zoals elk jaar stelt Horus VR haar kennis en kunde gratis beschikbaar ten behoeve van een goed doel. Dit om awareness te creëren of om geld in te zamelen. Onze VR-camera's staan bijvoorbeeld al jaren in het Glazen Huis, te Hilversum.
In 2015 hebben we het dichterbij gezocht en hebben letterlijk onze overburen, het Martini Ziekenhuis te Groningen, gevraagd of we iets voor hun zouden kunnen betekenen. Bijvoorbeeld kinderen die met Kerst niet naar huis kunnen misschien wel met een virtuele livestream 'naar huis' zouden kunnen.
Horus VR heeft hiermee reeds in oktober 2015 de basis gelegd voor het huidige VRiendje-concept. Onder de noemer Immersive Care hebben we indertijd een eerste brandwondenpatiënt een onvergetelijke Kerst bezorgd. Middels een dubbele VR-livestream (een soort Skype VR) hebben we de desbetreffende patiënt, zijn vrienden en familie virtueel herenigd! Zowel de patiënt in het Martini Brandwonden Centrum in Groningen als zijn familie in Boekarest hebben het gevoel gehad in één en dezelfde ruimte te verblijven ondanks het feit dat beide locaties meer dan 2000 kilometer uit elkaar lagen.
Dit was de zeer succesvolle start van een betekenisvol idee en het begin van een schaalbare oplossing in wording …

Kortom, we stellen patiënten in staat om op een eenvoudige en betaalbare wijze het ziekenhuis of de zorginstelling virtueel te kunnen verlaten en zo het contact met de buitenwereld te kunnen behouden. En zelfs te kunnen deelnemen aan activiteiten die buiten het ziekenhuis plaatsvinden!

Wat VRiendje eveneens uniek maakt is de samenwerking met partijen als een Staatsbosbeheer en Wildlands Adventure Zoo. Zij zullen ook op gezette tijden gaan livestreamen vanuit het bos of vanuit de dierentuin. Dus een virtuele rondwandeling onder begeleiding van je vriend de boswachter die je meeneemt in het bos behoort eveneens tot de mogelijkheid.

VR-iend

Maarten Altelaar

Reinoud Gosen

Laura Heitman

Proteomics is nu interessant voor geneesmiddelenontwikkeling

Maarten Altelaar, adjunct hoogleraar Biomoleculaire massaspectrometrie en proteomics aan de Universiteit van Utrecht en hoofd Proteomics van het Nederlands Kankerinstituut (NKI), vindt het vanuit zijn analytisch chemische achtergrond 'fantastisch' om methoden te ontwikkelen om onderzoek te doen aan complexe biologische systemen. Het levert hem succes op in de fundamentele wetenschap en in klinisch relevante toepassingen.

Zijn vakgebied, de fosfoproteomics, heeft zich intussen zover ontwikkeld dat toepassing in complexe biologische systemen mogelijk is. De onderzoeksmethode is zo gevoelig dat hele beperkte hoeveelheden lichaamsmateriaal, zoals primaire celculturen of kleine stukjes weefsel, kunnen worden onderzocht. 'Proteomics is nu een volwassen techniek die ook in complexe systemen grote hoeveelheden data genereert en statistiek mogelijk maakt. Dat maakt de techniek ook interessant voor klinisch farmacologisch onderzoek. Veel nieuwe drug compounds zijn gericht op kinases die signalen van binnen en buiten de cel doorgeven. De dynamiek van die signalering is heel goed met proteomics te onderzoeken.' Altelaar ziet de nominatie voor de Prix Galien Research Award 2018 als een waardering van de farmaceutische industrie voor zijn werk. 'De toepassingen die uit proteomics voortkomen, worden interessant gevonden.'

De kracht van Altelaars werk is dat hij proteomicsmethoden ontwikkelt om complexe biologische problemen te doorzien die klinisch relevant zijn. Hij gaat daarbij altijd multidisciplinaire samenwerkingsverbanden aan. Hij werkt vooral met koppels aio's en postdocs die enerzijds bijdragen aan de technologische ontwikkeling en anderzijds zorgen voor de toepassing in de biologie. 'Ik wil altijd het maximale eruit halen en dit zo uitwerken dat we een totaalwerk kunnen publiceren in grote vakbladen. Als dit werk is gedaan, kunnen anderen de methodes gebruiken. Ik ga dan aan nieuwe dingen werken.'

Altelaar werkt op twee fronten: hij doet researchgedreven onderzoek aan de Universiteit Utrecht en faciliterend onderzoek bij het NKI. In Utrecht werkt hij onder andere samen met een neurowetenschappenonderzoeksgroep aan het begrip 'synaptische plasticiteit' en welke rol dit speelt bij autismespectrumstoornissen (ASS). Bij de communicatie tussen twee synapsen gaat er een prikkel uit naar het ontvangende neuron dat dit signaal kan versterken of dempen. Wanneer er heel veel prikkels zijn, is het belangrijk om signalen te kunnen dempen. Kinderen met autisme of ADHD kunnen dit heel slecht. 'Wij kijken wat het effect is van genmutaties op de synaptische plasticiteit bij neuronale cellen van de rat. Door een stofje toe te voegen dat een langdurige demping induceert, kunnen we met proteomics op moleculair niveau zien hoe deze demping wordt gereguleerd. We hebben eiwitten gevonden die niet eerder zijn beschreven en een mogelijke link ontdekt tussen de genmutatie en de activiteit van het eiwitdegradatiesysteem. Deze vondst wordt nu verder onderzocht en biedt de mogelijkheid om met geneesmiddelen in te grijpen.'

Het onderzoek in samenwerking met het NKI start doorgaans met een klinisch probleem. Bijvoorbeeld de geneesmiddelen-resistentie bij melanoom of de vraag waarom patiënten al dan niet goed reageren op immuuntherapie. Daar kan Altelaar met proteomics uitzoeken welke signaalroutes tumorcellen zijn aangegaan om de chemotherapie te overleven, zodat ook deze 'vluchtroutes' aangepakt kunnen worden. Hij vond in ROCK-1-kinase een potentiële nieuwe target voor combinatietherapie. Of in het geval van immuuntherapie kunnen individuele verschillen in eiwithuishouding verklaren welke patiënten wel of niet reageren, om zo patiënten te kunnen selecteren voor de juiste 'personalised' therapie. ●

De farmaceutische industrie krijgt veel meer interesse in regeneratie

Reinoud Gosens, adjunct hoogleraar Translationele farmacologie, bij het Groningen Research Institute for Astma and COPD (GRIAC) wil graag nieuwe farmacologische concepten uitdenken en is daarbij nadrukkelijk op zoek naar positionering in de kliniek. Nominatie voor de Prix Galien Research Award 2018 is voor hem het teken dat klinische collega's zijn concepten omarmen.
Gosens is vooral geïnteresseerd in het ontstaan van chronische ontstekingen en structuurverandering in het weefsel van de luchtwegen. 'De huidige klassen geneesmiddelen kunnen de luchtwegen wel verwijden, maar beïnvloeden de structuurveranderingen onvoldoende.' Hij zou dit het liefst wél kunnen veranderen.

En dat blijkt goed te lukken. Als Gosens uit zijn publicaties iets moet kiezen met de meeste impact, is het een oude studie uit 2005. 'Omdat deze een volledig vernieuwend concept beschrijft, een enorme stroom aan onderzoek heeft opgeleverd en nu in de klinische praktijk zichtbaar is.'
Het onderzoek beschrijft voor het eerst dat ontstekingscellen en epitheelcellen in de longen niet-neuronaal acetylcholine uitscheiden en dat dit bijdraagt aan chronische ontsteking en structuurveranderingen in longweefsel. 'Dat niet-neuronaal acetylcholine bestaat, was al wel beschreven, maar niet in de longen en niet dat het bijdraagt aan ontsteking en structuurverandering. De studie bracht een golf van interesse teweeg. Het onderwerp speelde op dat moment ook heel erg omdat net een nieuw langwerkend anticholinergicum op de markt was gekomen, weliswaar vanuit de klassieke gedachte over luchtwegverwijding.'

Deze LAMA's zijn nog niet als ontstekingsremmers geregistreerd, maar Gosens' onderzoek is inmiddels wel in de fase van klinisch onderzoek beland. Allereerst wordt het concept getoetst bij patiënten en daarnaast loopt een trial met een afgeleide toepassing: targeted lung denervation. Daarbij worden met een bronchoscopische ingreep lokaal zenuwen uitgeschakeld. De resultaten zijn bemoedigend, aldus Gosens. 'De eerste data laten zien dat het concept in patiënten werkt zoals gedacht. En ik kan me goed voorstellen dat targeted lung denervation een ontstekingsremmend effect zal aantonen.'
Een tweede onderzoekslijn waarmee Gosens veel succes boekt, is de rol van WNT-signalering bij weefselherstel in de long. Dit onderzoek zit nog in de basaal wetenschappelijke fase. Gosens heeft aangetoond dat de WNT-signaleringsroute bij astma en COPD intrinsiek defect is en dat een overactivatie met name in longfibroblasten en gladde spiercellen van de luchtwegen ontsteking, contractiliteit en weefselremodellering veroorzaakt.

'De cellen die WNT-groeifactoren produceren, ontsporen, maar we begrijpen nog niet goed hoe het werkt.' Desondanks ziet Gosens al wel een potentieel aangrijpingspunt voor regeneratieve farmacologie. 'Geneesmiddelen zouden het defect in longweefselherstel kunnen herstellen.'
Het onderzoek van Gosens krijgt veel belangstelling van de farmaceutische industrie. 'De timing valt perfect samen met de verschuiving van hun focus,' verklaart hij. 'De afgelopen decennia stak de industrie nadrukkelijk energie in betere bronchusverwijders. Die innovatie is nu wel uitgeput. Bedrijven erkennen ook dat de huidige therapie weinig invloed heeft op de ziekte. Zij krijgen veel meer interesse in regeneratie.'

Zijn succesformule? 'Een helder doel formuleren, met focus naar dat doel toewerken en bewust zijn dat je het doel nooit behaalt als je niet samenwerkt met collega's die van waarde zijn. Onderzoek is teamsport. En ik ben een verbinder, genereer enthousiasme en laat mensen een perspectief zien, zodat ze meedenken en instappen.' ●

Met winnaarsmentaliteit altijd op zoek naar nieuwe concepten

Laura Heitman, universitair hoofddocent Moleculaire farmacologie aan het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR) wil altijd aan nieuwe farmacologische concepten werken en haar ideeën in het lab omzetten tot een meetbaar protocol. In de hoop op nieuwe ideeën voor het ontwikkelen van geneesmiddelen.
'In de geneesmiddelenontwikkeling is nog heel veel ruimte voor verbetering,' is de overtuiging van Laura Heitman.
'Heel veel middelen vallen af in het ontwikkelproces. Ik wil nieuwe concepten vinden, waardoor de kans van slagen vergroot.'
Haar idee is dat wanneer meer informatie beschikbaar is over waar, hoelang en hoe goed een middel aan de receptor bindt, deze kansen beter zijn.
Heitman heeft afgelopen jaren twee nieuwe farmacologische concepten voor interacties tussen liganden en aan G-eiwit gekoppelde receptoren (GPCR) uitgewerkt: allostere modulatie (niet-competitieve binding) en drug target binding kinetics. Hiervoor heeft ze begin juni 2018 een Vidi-subsidie van NWO binnengehaald. Haar werk aan allostere modulatie waarbij ze samenwerkte met een kristallografieonderzoeksgroep van de University of California in San Diego en wat in 2016 een gezamenlijke *Nature*-publicatie opleverde, is haar grootste trots.
'En dat is niet alleen vanwege de hoge impact, maar ook omdat het een vervolg was van mijn eerste onderzoek als onderzoeks-leider waarop mijn eerste aio is gepromoveerd.'
In dat project heeft Heitman met haar collega's een kristalstructuur van de CCR2-receptor opgehelderd, die op de hoofdbindingsplaats (orthosteer) en op een andere (allostere) bindingsplaats aan twee antagonisten was gebonden.
'De allostere antagonist was al wel beschreven, maar hoe deze werkte was nog niet bekend. Aan de start van dit project hebben wij gekeken naar de chemische structuur en deze was zo anders dan die van de antagonist waardoor we dachten dat het op een heel andere plaats zou binden. Computermodellen gaven daarvoor een sterke indicatie. We moesten hier in het lab destijds alles nieuw opzetten, maar in 2016 konden we de kristalstructuur van de CCR2-receptor visualiseren.
De bindingsplek bleek precies de plek die we in gedachten hadden.'
De vondst dat de allostere bindingsplaats aan de binnenkant van de cel zat had echt nieuwswaarde, vertelt Heitman.
'Daarom werd het ook gepubliceerd in Nature.' En daarom gaat Heitman met haar collega's in San Diego deze bindingsplaats verder onderzoeken. 'We kunnen de kennis van de bindingsplaats gebruiken voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen waarvan we denken dat ze beter zijn dan bestaande geneesmiddelen. Want een geneesmiddel dat op dezelfde plek bindt als het natuurlijk ligand, heeft heel veel last van hoge concentraties chemokines. Een allostere antagonist hoeft die competitie niet aan te gaan. Bovendien willen we weten of die bindingsplaats ook op andere GPCR's zit.'
Heitman heeft een echte 'winnaarsmentaliteit', vertelt ze als ze reageert op de nominatie voor de Prix Galien Research Award.
'Als ik een goed idee heb, bijt ik me er volledig in vast.
Die mentaliteit heeft me gebracht waar ik nu ben. Maar als groepsleider moet ik ook in de gaten houden dat ik niet te ver doordrijf. Want ik wil ook een goed rolmodel zijn. Ik ben een heel gepassioneerde wetenschapper, maar kan dat alleen volhouden als ik ook mens met een privéleven en moeder met een gezinsleven ben. Daardoor kan ik mijn werk goed doen en dat wens is ook mijn onderzoeksgroep toe.' ●

PRIX GALIEN NEDERLAND 2018

Dinsdag 2 oktober 2018

Programma uitreiking Prix Galien 2018

17.00 uur	Ontvangst, borrel en voorgerecht
18.00 uur	- Welkom - Videocompilatie 25 jaar Prix Galien Nederland - Voorstellen kandidaten Prix Galien Pharmaceutical Award - Voorstellen kandidaten Prix Galien MedTech Award - Voorstellen genomineerden Prix Galien Research Award
18.20 uur	Voordracht 'Stamcellen, Mini-organen en Personalized Medicine' door prof dr. Hans Clevers, group leader at the Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, Professor of Molecular Genetics, Director Research of the Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, UMCU
18.50 uur	Hoofdgerecht
19.20 uur	Bekendmaking genomineerden Prix Galien Pharmaceutical Award door juryvoorzitter prof. dr. Jan Danser en Prix Galien MedTech Award door juryvoorzitter prof. dr. Marlies Schijven
19.35 uur	Voordracht 'Geneesmiddelen die echt werken' prof. dr. Sander van Deventer, Operating Partner, Forbion; CSO, UniQure; Hoogleraar Translationele Gastroenterologie, LUMC
20.05 uur	Nagerecht
20.30 uur	Bekendmaking winnaar Prix Galien Research Award en uitreiking Award door juryvoorzitter Jan Danser + presentatie door winnaar
20.55 uur	Bekendmaking winnaar Prix Galien Pharmaceutical Award en uitreiking Award door juryvoorzitter Jan Danser + presentatie door winnaar
21.15 uur	Bekendmaking winnaar Prix Galien MedTech Award en, uitreiking Award door juryvoorzitter Marlies Schijven + presentatie door winnaar
21.35 uur	Afsluiting en receptie

Referenties Dupixent

1. volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/constitutioneel-eczeem/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-van-constitutioneel-eczeem (09/05/2018).
2. NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2014.
3. Hamilton J et al. Immunotherapy 2015; 10.2217/imt.15.69 (Epub ahead of print); Drug evaluation review.
4. SmPC dupilumab, 09-2017.
5. GAAF! Jaargang 24; nr. 2 voorjaar 2018.

Referenties FreeStyle Libre

1. https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/dcct-edic-diabetes-control-complications-trial-follow-up-study.
2. https://www.dtu.ox.ac.uk/UKPDS/trialresults.php.
3. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. Diabet. Med. 31, 92–101 (2014).
4. Bailey, T. (2015). The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 17.
5. Edge J, Acerini C, Campbell F, et al An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes Archives of Disease in Childhood 2017;102:543-549.
6. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser I. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. The Lancet. 2016;388(10057):2254 - 2263.
7. Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., Hermanns, N., Riveline, J., & Rayman, G. (2016). Use of Novel Flash Glucose-Sensing Technology to Optimise Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 18, Supp 1.
8. Brief en standpunt Flash Glucose Monitoring aan de minister van Medische Zorg en Sport.

Referenties Lartruvo

1. Tap WD, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Published online June 9, 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30587-6.
2. Ravi V, Patel S, Benjamin RS. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas. Oncology (Williston Park) 2015;29(1):43-50.
3. Samenvatting van de Productkenmerken Lartruvo.
4. Heldin CH, et al. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. J Intern Med. 2018 Jan;283(1):16-44. doi: 10.1111/joim.12690. Epub 2017 Oct 17.
5. ClinicalTrials.gov: NCT02451943.
6. EMA. Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002602.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
7. EMA. Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004216/WC500212882.pdf.
8. Commisse BOM. Olaratumab in combinatie met doxorubicine als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd wekedelensarcoom. Medische Oncologie 2017;2(1):37-39.

Referenties Mavenclad

1. SmPC Mavenclad December 2017.
2. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416-426.
3. Leist TP, Comi G, Cree BA et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):257-267.
4. Montalban X. Clinical study report ONWARD. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on cladribine tablet therapy with interferon-beta (IFN-ß) treatment in multiple sclerosis (MS) subjects with active disease (ONWARD), 2016.
5. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2017 Aug 1.
6. Baker D, Herrod SS, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jun 5;4(4):e360.
7. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Assessment report cladribine 10 mg (MAVENCLAD) tablets, 22 juni 2017.
8. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):874-887. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.
9. J.C. Sipe, Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2010;10(3):365-375.

Referenties Olumiant

1. Olumiant SmPc.
2. Epar baricitinib http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf.
3. Popa CP, et al. NTvR 2017; 2:14-17.
4. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652-662.
5. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977.

Referenties Orkambi

1. Orkambi® Samenvatting van de productkenmerken. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf. Geraadpleegd mei 2018.
2. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie. Rapportage van het jaar 2016. Beschikbaar op: www.ncfs.nl,geraadpleegd mei 2018.
3. Heijerman HGM, Jonge HR De. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. Ned Tijschr Geneeskd 2004;148:816–819.
4. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, e.a. Lumacaftor–Ivacaftor in Patiënts with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015;373:220–231.
5. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, e.a. Lumacaftor/Ivacaftor in patiënts aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:912–920.
6. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, e.a. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patiënts aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017;5:557–567.
7. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, e.a. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patiënts with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2017;5:107–118.

Referenties Spinraza:

1. Tizzano EF & Finkel RS. Neuromuscul Disord. 2017 27:883-889.
2. SPC SPINRAZA November 2017.
3. De Vivo D, et al. 69th AAN Meeting. 2017 (S46.003) Apr 22-27, Boston, MA, USA.
4. Finkel RS et al. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-1732.
5. Mercuri E et al. N Engl J Med. 2018;378(7):625-635.
6. Parente V & Corti S. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756285618754501.

References Zinplava

1. SWAB richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Februari 2014.
2. Keller, J.J. and Kuijper, E.C. Treatment of Recurrent and Severe Clostridium Difficile Infection. Annu. Rev. Med. 2015. 66:373–386.
3. Wilcox, M.H. et al: Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. New England Journal of Medicine 2017; 376 (4): 305-317.
4. Prabhu, V.S. et al: Thirty-Day Readmissions in Hospitalized Patients Who Received Bezlotoxumab With Antibacterial Drug Treatment for Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases 2017;65(7):1218–1221.
5. Prabhu, V.S. et al: Cost-effectiveness of Bezlotoxumab Compared With Placebo for the Prevention of Recurrent Clostridiumdifficile Infection. Clin Infect Dis. 2018 Jan 18;66(3):355-362.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE DUPIXENT®

▼ 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 de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

Samenstelling: Dupixent® 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevat per voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik 300 mg dupilumab in een oplossing van 2 ml (150 mg/ml). **Werking :** Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine (IL)-4 receptor alfa dat de IL-4/IL-13-signaaltransductie blokkeert. **Indicatie:** Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische behandeling. **Dosering:** De behandeling dient te worden opgestart door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met de diagnose en behandeling van atopische dermatitis. De aanbevolen dosis Dupixent voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Dupixent kan gebruikt met of zonder behandeling met topische corticosteroïden. Het is mogelijk topische calcineurineremmers te gebruiken, maar dit zou moeten worden beperkt tot enkel de probleemgebieden, zoals het gezicht, de hals, intertrigineuze gebieden en de genitaliën. Kinderen: De veiligheid en werkzaamheid van Dupixent bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Ouderen: voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast. Verminderde leverfunctie: er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. Verminderde nierfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de vermelde hulpstof(fen). **Waarschuwingen:** Overgevoeligheid: vindt er een systemische overgevoeligheidsreactie (onmiddellijk of vertraagd) plaats, stop dan onmiddellijk met het toedienen van Dupixent en start met de van toepassing zijnde behandeling. Intestinale worminfectie: Dupixent kan invloed hebben op de reactie van het immuunsysteem op intestinale worminfecties, omdat het de IL-4/IL-13-signaaltransductie blokkeert. Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men Dupixent opstart. Als patiënten geïnfecteerd raken gedurende de behandeling met Dupixent en zij reageren niet op een behandeling tegen intestinale wormen, stop dan met Dupixent tot de infectie is verholpen. Aan conjunctivitis gerelateerde voorvallen: patiënten die worden behandeld met Dupixent en die conjunctivitis ontwikkelen die zich niet met standaardbehandeling laat verhelpen, dienen een oogonderzoek te ondergaan. Comorbide astma: de veiligheid en werkzaamheid van Dupixent bij de behandeling van astma zijn niet vastgesteld. Patiënten met comorbide astma mogen hun behandeling voor astma niet aanpassen of stopzetten zonder hierover eerst met hun arts te overleggen. Patiënten met comorbide astma dienen zorgvuldig te worden opgevolgd na stopzetting van Dupixent. **Interacties:** De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van Dupixent en levende vaccins zijn niet onderzocht. Patiënten die met Dupixent worden behandeld, mogen gelijktijdig vaccinatie met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan. **Zwangerschap:** Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dupilumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Men zou Dupixent alleen bij zwangerschap moeten gebruiken als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak*: reacties op de injectieplaats. *Vaak*: conjunctivitis, orale herpes, eosinofilie, hoofdpijn, allergische conjunctivitis, oculaire pruritus, blefaritis. **Verpakking:** Dupixent® is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde spuiten (EU/1/17/1229/006). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Financiering verloopt via add-on. Voor prijzen zie de Z-index taxe. Deze informatie is het laatst herzien in januari 2018. - Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.
- Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:sanofi-aventis groupe. 54, rue La Boétie. 75008 Parijs, Frankrijk - Lokale vertegenwoordiger: sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 (0)182 557 755 - 'Sanofi Genzyme and Regeneron are committed to providing resources to advance research in dermatology in areas of unmet medical needs among patients with poorly controlled moderate-to-severe atopic dermatitis'. SANL.DUP.18.04.0232

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN LARTRUVO®

Naam en farmaceutische vorm: Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **Samenstelling:** Elke injectieflacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab. Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab. **Farmacotherapeutische groep:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC27. **Indicaties:** Lartruvo is als combinatietherapie met doxorubicine geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie en die niet eerder zijn behandeld met doxorubicine. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Er zijn infusiegerelateerde reacties (IGR's), waaronder anafylactische reacties, gemeld tijdens klinische onderzoeken met olaratumab. De meeste reacties deden zich voor tijdens of na de eerste infusie met olaratumab. Symptomen van IGR's waren onder andere overmatig blozen, kortademigheid, bronchospasme of koorts/rillingen. In enkele gevallen manifesteerden de symptomen zich als ernstige hypotensie, anafylactische shock of fatale hartstilstand. Ondanks het gebruik van premedicatie kunnen er zich ernstige IGR's s, zoals anafylactische reacties, voordoen. Patiënten dienen tijdens de infusie nauwlettend gevolgd te worden op klachten en verschijnselen van IGR's in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is. Bij patiënten die eerder last hebben gehad van een IGR graad 1 of 2, wordt premedicatie met difenhydraminehydrochloride (intraveneus), paracetamol en dexamethason aangeraden. Olaratumab dient onmiddellijk en permanent te worden gestaakt bij patiënten die last krijgen van IGR graad 3 of 4. Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op neutropenie. Neutrofielentelling dient nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Neutrofielentelling dient gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met olaratumab en doxorubicine en ondersteunende zorg dient gegeven te worden, zoals antibiotica of G-CSF volgens de lokale richtlijnen. Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op hemorragische voorvallen. Bloedplaatjestellingen dienen nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Coagulatieparameters dienen gecontroleerd te worden bij patiënten met een predispositie voor bloedingen, zoals gebruik van een anticoagulans. In een onderzoek van olaratumab in combinatie met liposomaal doxorubicine, was er één casus van fatale intracraniale hemorragie bij een patiënt die gevallen was ten tijde van de behandeling. Het risico op cardiale toxiciteit wordt groter bij toenemende doses antracyclinen, waaronder doxorubicine. Er zijn geen data voor de combinatie van olaratumab en doxorubicine bij met antracycline voorbehandelde patiënten, waaronder eerdere behandeling met doxorubicine. Dit geneesmiddel bevat 146 mg natrium in elke flacon van 50 ml. Bij patiënten met een natriumbeperkt dieet dient hier rekening mee te worden gehouden. Doxorubicine kan cardiotoxiciteit veroorzaken. Het risico op toxiciteit neemt toe naarmate er hogere cumulatieve doses worden toegediend en is hoger bij mensen met cardiomyopathie, mediastinumbestraling in de anamnese of met een reeds bestaande hartaandoening. Om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken, dient het gebruik van geschikte cardiobeschermende maatregelen (LVEF-bepaling, zoals ECHO of MUGA-scan, ECG en/of gebruik van cardiobeschermende middelen) te worden overwogen en gepland bij alle patiënten vóór het begin van en tijdens de behandeling. In het fase 2-onderzoek kregen patiënten in beide behandelgroepen die 5 of meer cycli doxorubicine kregen, een dosis dexrazoxaan vanaf cyclus 5 en verder voorafgaand aan elke dosis doxorubicine om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken. Omdat doxorubicine snel wordt gemetaboliseerd en bij voorkeur wordt uitgescheiden door het biliaire systeem, is de toxiciteit van doxorubicine verhoogd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Zie de SPC van doxorubicine voor een juiste monitoring van de leverfunctie en dosisaanpassingen van doxorubicine bij patiënten met een leverfunctiestoornis. **Bijwerkingen:** Frequentie in het algemeen: *zeer vaak (≥ 1/10):* neutropenie, lymfopenie, hoofdpijn, diarree, mucositis, misselijkheid, braken, skeletspierstelselpijn, infusie gerelateerde reacties (anafylactische reacties / anafylactische shock); Frequentie graad 3/4: *zeer vaak (≥ 1/10):* neutropenie; *vaak (≥ 1/100, <1/10):* lymfopenie, diarree, mucositis, misselijkheid, skeletspierstelselpijn, infusie gerelateerde reacties (anafylactische reacties / anafylactische shock); *niet gerapporteerd:* hoofdpijn, braken. **Bewaring**: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. **Aflevering:** U.R. **Prijzen en vergoeding:** zie Z-index (taxe). **Meer informatie:** zie de volledige Samenvatting van de Productkenmerken op lilly.nl. Raadpleeg vóór gebruik de bijsluitertekst. Informatie is op aanvraag verkrijgbaar bij Eli Lilly Nederland, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, telefoon 030-6025800. **Datum:** januari 2018

▼ 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.

MAVENCLAD 10 MG TABLETTEN

Samenstelling en farmaceutische vorm: Elke tablet bevat 10 mg cladribine. Hulpstoffen: Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl-ß-cyclodextrine), sorbitol, magnesiumstearaat. **Indicatie:** MAVENCLAD is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve *relapsing* multipele sclerose (MS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Actieve chronische infectie (tuberculose of hepatitis). Starten van een behandeling met cladribine bij immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten die op dit moment immunosuppressieve of myelosuppressieve behandeling ondergaan. Actieve maligniteit. Matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min). Zwangerschap en borstvoeding. **Belangrijkste bijwerkingen:** De meeste klinisch relevante bijwerkingen gemeld bij MS-patiënten die in klinische onderzoeken cladribine kregen bij de aanbevolen cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg over een periode van 2 jaar waren lymfopenie en herpes zoster. Zeer vaak komt voor: lymfopenie. Vaak komen voor: orale herpes, dermatomale herpes zoster, afname van het aantal neutrofielen. huiduitslag, alopecia. Zeer zelden komt voor: tuberculose. **Waarschuwingen:** Hematologische monitoring: Het werkingsmechanisme van cladribine is nauw verbonden aan een verlaging van het aantal lymfocyten. Het effect op het aantal lymfocyten is dosisafhankelijk. Afname van het aantal neutrofielen, aantal rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine of het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de uitgangswaarden is ook waargenomen in klinische onderzoeken, hoewel deze parameters doorgaans binnen het bereik van normaalwaarden blijven. Bijkomende hematologische bijwerkingen kunnen worden verwacht wanneer cladribine vóór of gelijktijdig wordt toegediend met andere stoffen die het hematologische profiel beïnvloeden. Infecties: Cladribine kan het afweersysteem van het lichaam verzwakken en mogelijk de kans op infecties vergroten. HIV-infectie, actieve tuberculose en actieve hepatitis moeten worden uitgesloten voordat wordt gestart met cladribine. Latente infecties kunnen worden geactiveerd, met inbegrip van tuberculose of hepatitis. Uitstel van het starten van de behandeling met cladribine moet ook worden overwogen bij patiënten met een acute infectie totdat de infectie volledig onder controle is.
Bijzondere aandacht wordt aanbevolen voor patiënten die geen voorgeschiedenis hebben van blootstelling aan het varicellazostervirus.
De incidentie van herpes zoster was toegenomen bij patiënten die werden behandeld met cladribine. Indien het aantal lymfocyten onder 200 cellen/mm^3 daalt, moet profylaxe tegen herpes in overeenstemming met de lokale standaardpraktijk worden overwogen zolang er sprake is van lymfopenie van graad 4. Maligniteiten: In klinische onderzoeken zijn gevallen van maligniteiten frequenter waargenomen bij patiënten die met cladribine werden behandeld dan bij patiënten die placebo kregen. Anticonceptie: Voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2 moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken advies krijgen over de kans op een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap voorkomen door effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Mannelijke patiënten moeten voorzorgsmaatregelen nemen om te voorkomen dat hun vrouwelijke partner zwanger wordt tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Bloedtransfusies: Bij patiënten die bloedtransfusies moeten ondergaan, wordt aanbevolen om cellulaire bloedcomponenten vóór toediening te bestralen, om transfusie-gerelateerde 'graft versus host'-reacties te voorkomen. Overschakelen naar en van behandeling met cladribine: Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunomodulerende of immunosuppressieve geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met de werkingswijze en de duur van het effect van het andere geneesmiddel voordat MAVENCLAD wordt gestart. Er moet eveneens met een mogelijk additief effect op het immuunsysteem rekening worden gehouden, wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt na behandeling met MAVENCLAD. Wanneer wordt overgeschakeld van een ander MS-geneesmiddel, moet een baseline MRI worden uitgevoerd. Leverfunctiestoornis: Hoewel het belang van de leverfunctie voor de eliminatie van cladribine verwaarloosbaar wordt geacht, wordt het gebruik van MAVENCLAD niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 6), omdat er geen gegevens beschikbaar zijn. Fructose-intolerantie: MAVENCLAD bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Interacties:** MAVENCLAD bevat hydroxypropylbetadex, dat mogelijk beschikbaar is voor complexvorming met andere geneesmiddelen, hetgeen mogelijk leidt tot een toename van de biologische beschikbaarheid van een dergelijk product. Immunosuppressieve geneesmiddelen: Starten met behandeling van cladribine is gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten die momenteel immunosuppressieve of myelosuppressieve behandeling ondergaan met bijvoorbeeld methotrexaat, cyclofosfamide, ciclosporine of azathioprine, of chronisch gebruik van corticosteroïden, vanwege een risico van additieve effecten op het immuunsysteem. Acute kortdurende behandeling met systemische corticosteroïden mag tijdens de behandeling met cladribine worden toegediend. Andere ziektemodificerende geneesmiddelen: Het gebruik van MAVENCLAD met interferon bèta resulteert in een verhoogd risico op lymfopenie. De veiligheid en werkzaamheid van MAVENCLAD in combinatie met andere ziektemodificerende behandelingen voor MS zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige behandeling wordt niet aanbevolen. Hematotoxische geneesmiddelen: Vanwege de door cladribine geïnduceerde afname van het aantal lymfocyten kunnen additieve hematologische bijwerkingen worden verwacht wanneer cladribine vóór of gelijktijdig wordt toegediend met andere stoffen die het hematologische profiel beïnvloeden. Levende of verzwakt levende vaccins: Behandeling met MAVENCLAD mag niet worden gestart binnen 4 tot 6 weken na vaccinatie met levende of verzwakte levende vaccins vanwege een risico op actieve infectie door het vaccin. Vaccinatie met levende of verzwakte levende vaccins moet worden vermeden tijdens en na de behandeling met cladribine, zolang de aantallen witte bloedcellen van de patiënt niet binnen het bereik van de normaalwaarden vallen. Sterke remmers van de transporteiwitten ENT1, CNT3 en BCRP: Op het niveau van absorptie van cladribine blijkt de enige denkbare klinisch relevante interactieroute het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP of ABCG2) te zijn. Remming van BCRP in het maag-darmstelsel kan leiden tot toename van de orale biologische beschikbaarheid en systemische blootstelling van cladribine. Sterke inductoren van de transporteiwitten BCRP en P-gp: De effecten van sterke inductoren van de efflux-transporteiwitten BCRP en P-glycoproteïne (P-gp) op de biologische beschikbaarheid en dispositie van cladribine zijn niet formeel onderzocht. Een mogelijke afname van blootstelling aan cladribine moet in overweging worden genomen indien sterke inductoren van de transporteiwitten BCRP (bijvoorbeeld corticosteroïden) of P-gp (bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid) gelijktijdig worden toegediend. Hormonale anticonceptie: Het is op dit ogenblik niet bekend of cladribine de effectiviteit van systemische hormonale anticonceptiemiddelen vermindert. Daarom dienen vrouwen die systemische hormonale anticonceptie gebruiken, een barrièremethode toe te voegen tijdens de behandeling met cladribine en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis in elk behandelingsjaar. **Zwangerschap en borstvoeding:** Voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2 moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken advies krijgen over de kans op een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de MAVENCLAD-behandeling wordt gestart in jaar 1 en jaar 2, en worden voorkomen door effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die systemische hormonale anticonceptie gebruiken, dienen een barrièremethode toe te voegen tijdens de behandeling met cladribine en gedurende ten minsten 4 weken na de laatste dosis in elk behandelingsjaar. Vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met MAVENCLAD moeten de behandeling staken. Aangezien cladribine invloed heeft op DNA-synthese kunnen bij mensen bijwerkingen op gametogenese worden verwacht. Daarom moeten mannelijke patiënten voorzorgsmaatregelen nemen om te voorkomen dat hun partner zwanger wordt tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Afgaande op ervaring met mensen met andere stoffen die DNA-synthese remmen, kan cladribine aangeboren misvormingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Vanwege het potentieel van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens behandeling met MAVENCLAD en gedurende 1 week na de laatste dosis. **Dosering:** De aanbevolen cumulatieve dosis van MAVENCLAD is 3,5 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van 2 jaar, toegediend als 1 behandelingskuur van 1,75 mg/kg per jaar. Elke behandelingskuur bestaat uit 2 behandelingsweken: één week aan het begin van de eerste maand en één week aan het begin van de tweede maand van het respectieve behandelingsjaar. Elke behandelingsweek bestaat uit 4 of 5 dagen waarop een patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht, 10 mg of 20 mg (één of twee tabletten) krijgt als een enkele dagelijkse dosis. **Farmacotherapeutische categorie:** selectieve immunosuppressiva, ATC code: L04AA40. **Houdbaarheid/bewaring**: 3 jaar. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **Overige informatie:** Blisterverpakking van georiënteerd polyamide (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylchloride (PVC) – aluminium (Al) verzegeld in een kartonnen mapje en vastgezet in een moeilijk door kinderen te openen omdoos. Verpakkingsgrootten van 1, 4, 5, 6, 7 of 8 tabletten. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding:** MAVENCLAD wordt volledig vergoed. Voor de prijs: zie KNMP-taxe. **Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/17/1212/001-006. **Laatste goedkeuring verkorte SmPC:** Februari 2018 (v4.0).
De volledige productinformatie en aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar bij Merck B.V.,Tupolevlaan 41-61, 1119 NW Schiphol-Rijk, tel: 020 – 6582824.

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OLUMIANT

Naam en farmaceutische vorm: Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten. Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten. **Samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg respectievelijk 4 mg baricitinib. **Farmacotherapeutische groep:** Selectieve immunosuppressiva , ATC-code: L04AA37. **Indicaties:** Olumiant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying anti-rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. Olumiant kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat. **Dosering:** De behandeling moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld > 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags kan ook worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor geleidelijke dosisverlaging. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen; zwangerschap. **Waarschuwingen:** De risico's en voordelen van behandeling met Olumiant moeten vóór instelling van de therapie bij patiënten met actieve, chronische of recidiverende infecties zorgvuldig worden afgewogen. Als een infectie optreedt, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord; de behandeling met Olumiant moet tijdelijk worden stopgezet als de patiënt niet op standaardtherapie reageert. Behandeling met Olumiant dient pas te worden hervat nadat de infectie is verdwenen. Olumiant mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve TB. Behandeling dient niet te worden begonnen bij patiënten met een ANC < 1 x 109 cellen/l, ALC < 0,5 x 109 cellen/l of een hemoglobinegehalte < 5 mmol/l of moet tijdelijk worden gestopt als deze bevindingen zich voordoen bij routine controle tijdens de behandeling. Als een patiënt herpes zoster ontwikkelt, moet de behandeling tijdelijk worden gestopt totdat de verschijnselen verdwijnen. Vóór instelling van behandeling met Olumiant moet overeenkomstig de klinische richtlijnen op virale hepatitis worden gescreend. Als HBV-DNA wordt gedetecteerd, moet een leverspecialist worden geconsulteerd om vast te stellen of de behandeling moet worden onderbroken. Gebruik met levende, verzwakte vaccins tijdens, of direct voor behandeling met Olumiant wordt niet aanbevolen. Vóórdat met Olumiant wordt gestart, wordt aanbevolen om de vaccinatiestatus van alle patiënten op orde te brengen, in overeenstemming met de laatste vaccinatierichtlijnen. In vergelijking met placebo zijn dosisafhankelijke verhogingen van de bloedlipideparameters bij met baricitinib behandelde patiënten gemeld. Als tijdens routine controle gedurende de behandeling van de patiënt verhogingen van ALT of AST worden waargenomen en door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade wordt vermoed, moet Olumiant tijdelijk worden stopgezet totdat deze diagnose is uitgesloten. Het risico op maligniteiten waaronder lymfoom is bij patiënten met reumatoïde artritis verhoogd. Voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) zijn gemeld. Als klinische verschijnselen optreden, de behandeling met Olumiant tijdelijk onderbreken, patiënten direct evalueren en een passende behandeling toepassen. De combinatie met biologische DMARD's of andere januskinase (JAK)-remmers wordt niet aanbevolen omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten. Gegevens over het gebruik van baricitinib samen met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen (zoals azathioprine, tacrolimus, ciclosporine) zijn beperkt en voorzichtigheid is bij dergelijke combinaties geboden. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak (≥ 1/10):* bovenste luchtweginfecties, hypercholesterolemie; *vaak (≥ 1/100, < 1/10):* herpes zoster, herpes simplex, gastro-enteritis, urineweginfecties, trombocytose, misselijkheid, verhoogd ALT; *soms (≥ 1/1.000, <1/100):* neutropenia, hypertriglyceridemia, verhoogd AST, acne, gewichtstoename, verhoogd creatinefosfokinase. **Aflevering:** U.R. **Prijzen en vergoeding:** zie Z-index (taxe). **Meer informatie:** zie de volledige Samenvatting van de Productkenmerken op lilly.nl. Raadpleeg vóór gebruik de bijsluitertekst. Informatie is op aanvraag verkrijgbaar bij Eli Lilly Nederland, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, telefoon 030-6025800. **Datum:** februari 2018.

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.

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

(Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de volledige productinformatie)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie onder 'Melding van vermoedelijke bijwerkingen' voor het rapporteren van bijwerkingen.

Productnaam: Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten en Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten **Presentaties:** filmomhulde tablet die 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor bevat en filmomhulde tablet die 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor bevat. **Therapeutische indicaties:** Orkambi is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. **Dosering en wijze van toediening:** Orkambi dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van de *F508del*-mutatie op beide allelen van het *CFTR*-gen te bevestigen. Voor 6 tot en met 11 jaar is de aanbevolen dosis elke 12 uur oraal twee 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor tabletten. Voor ≥ 12 jaar is de aanbevolen dosis elke 12 uur oraal twee 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor tabletten. Orkambi dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. Voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis wordt een dosisverlaging aanbevolen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** *Respiratoir:* Respiratoire voorvallen kwamen vaker voor tijdens het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Ernstige respiratoire voorvallen werden vaker gezien bij patiënten met een procent voorspelde FEV_1 ($ppFEV_1$) < 40 behandeld met de volledige dosis en kunnen tot stopzetting van het geneesmiddel leiden. De klinische ervaring bij patiënten met een $ppFEV_1$ < 40 is beperkt en aanvullende controle van deze patiënten tijdens het opstarten van de behandeling wordt aanbevolen. Na het opstarten van lumacaftor/ivacaftor is bij sommige patiënten ook een tijdelijke daling in FEV_1 waargenomen. Er is geen ervaring met het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met pulmonale exacerbatie en dit is niet raadzaam. *Bloeddruk:* De bloeddruk moet bij alle patiënten tijdens de behandeling periodiek worden gecontroleerd. *Leverfunctie:* Bij patiënten met gevorderde leverziekte is een verslechtering van de leverfunctie gemeld. Decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen met de dood als gevolg, is gemeld bij CF-patiënten met vooraf bestaande cirrose met portale hypertensie die lumacaftor/ivacaftor kregen. Orkambi dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gevorderde leverziekte, en alleen als wordt verwacht dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als lumacaftor/ivacaftor bij deze patiënten wordt gebruikt, moeten zij na het opstarten van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden verlaagd. Bij patiënten met CF die lumacaftor/ivacaftor kregen, zijn verhoogde transaminasen gemeld. In sommige gevallen werden deze verhogingen in verband gebracht met gelijktijdige verhogingen in het totale serumbilirubine. Aanbevolen wordt om leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voordat met Orkambi wordt gestart, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van de behandeling en vervolgens jaarlijks. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van verhogingen in ALAT, ASAT of bilirubine, moeten meer frequente controles worden overwogen. Bij significante verhogingen in ALAT of ASAT, met of zonder een verhoogd bilirubine moet de toediening van Orkambi worden stopgezet en moeten de laboratoriumonderzoeken zorgvuldig worden opgevolgd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Nadat de transaminaseverhogingen zijn verdwenen, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de toediening worden overwogen. *Nierfunctiestoornissen:* Voorzichtigheid is geboden wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie. *Oogaandoeningen:* Bij pediatrische patiënten die met lumacaftor/ivacaftor en ivacaftor in monotherapie werden behandeld, zijn er gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglens zonder impact op het gezichtsvermogen gemeld. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met Orkambi starten, wordt oogonderzoek vóór en tijdens de behandeling aanbevolen. *Orgaantransplantatie:* Lumacaftor/ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. **Farmacokinetische interacties:** Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A en ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A indien toegediend als monotherapie. Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. *CYP3A-substraten:* Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A-substraten of CYP3A-substraten met een smalle therapeutische breedte wordt niet aanbevolen. Hormonale anticonceptiva zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met Orkambi. *CYP3A-inductoren:* Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren zoals rifampicine verlaagt de blootstelling aan ivacaftor aanzienlijk. Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, sint-janskruid) wordt daarom niet aanbevolen. *CYP3A remmers:* Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met itraconazol, een krachtige CYP3A-remmer, had geen effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verhoogde de blootstelling aan ivacaftor. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig wanneer met CYP3A remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen. Wanneer echter met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A remmers innemen, moet de dosis worden aangepast. *P-gp substraten:* Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met P-gp substraten (bijv. digoxine) kan de blootstelling aan deze substraten veranderen. *CYP2B6 en CYP2C substraten:* In vitro onderzoeken geven aan dat gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor de blootstelling aan CYP2C8 en CYP2C9 substraten kan veranderen (d.w.z. ofwel verhogen of verminderen), de blootstelling aan CYP2C19 substraten kan verminderen en de blootstelling aan CYP2B6 substraten aanzienlijk kan verminderen. *BCRP remmers:* In vitro onderzoeken geven aan dat gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die BCRP remmen de plasmaconcentratie van lumacaftor kan verhogen. Gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die substraten zijn voor OAT1/3 en BCRP transport kan de plasmaconcentratie van dergelijke geneesmiddelen verhogen. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lumacaftor/ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de moeder behandeling met lumacaftor/ivacaftor noodzakelijk maakt. Het is niet bekend of lumacaftor en/of ivacaftor en de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met lumacaftor/ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. **Bijwerkingen:** De bijwerkingen die het vaakst werden ervaren door patiënten van 12 jaar en ouder die lumacaftor/ivacaftor kregen in de samengevoegde, placebogecontroleerde, fase 3-onderzoeken waren dyspneu, diarree en nausea. Ernstige bijwerkingen die bij ten minste 0,5% van de patiënten van 12 jaar en ouder optraden, waren hepatobiliaire voorvallen (bijv. verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie). Andere bijwerkingen omvatten nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, rhinitis, hypertensie, hoofdpijn, duizeligheid, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, oorcongestie, neusverstopping, productieve hoest, sputum toegenomen, afwijkende ademhaling, orofaryngeale pijn, bijholteverstopping, rinorroe, farynx erytheem, Abdominale pijn, bovenbuikpijn, flatulentie, braken, rash, menstruatiestoornissen en borstaandoeningen (bijv. onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, metrorragie, borstgezwel, menorragie, amenorroe, polymenorroe, borstontsteking, gynaecomastie, tepelaandoening, tepelpijn, oligomenorroe), bacteriën in sputum, bloed creatinefosfokinase verhoogd en bloeddruk verhoogd. Het veiligheidsprofiel bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud komt over het algemeen overeen met dat voor volwassen patiënten. **Lijst van hulpstoffen:** cellulose (microkristallijn), croscarmellosenatrium, hypromellose acetaat succinaat, povidon K30, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, karmijn (E120), briljantblauw FCF aluminiumlak (E133), indigokarmijn aluminiumlak (E132), schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol, ammoniumhydroxide **Bewaring en gebruik:** Bewaren beneden 30°C. Voor oraal gebruik. Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen. **Afleverstatus:** UR **Vergoedingsstatus:** Orkambi wordt vergoed via het GVS **Houder van de handelsvergunning:** Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd., 2 Kingdom Street, Londen W2 6BD, Verenigd Koninkrijk. **Nummer handelsvergunning:** EU/1/15/1059/001-003, 005 **Datum van eerste verlening van de vergunning:** 19 november 2015. **Datum van herziening van de tekst:** februari 2018. Orkambi is een handelsmerk van Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl). Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV – Leidsevaart 20, 2013 HA, HAARLEM. Tel.: 023- 7991600

SPINRAZA VERKORTE PRODUCTINFORMATIE

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Naam:** Spinraza 12 mg oplossing voor injectie. **Samenstelling:** Elke injectieflacon van 5 ml bevat nusinersen-natrium overeenkomend met 12 mg nusinersen. Elke ml bevat 2,4 mg nusinersen. **Indicaties:** Spinraza is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie. **Dosering:** Behandeling met Spinraza mag alleen worden ingezet door een arts met ervaring in de behandeling van spinale spieratrofie. Spinraza is bestemd voor intrathecaal gebruik via lumbaalpunctie. De aanbevolen dosering is 12 mg (5 ml) per toediening. Behandeling met Spinraza dient zo snel mogelijk na diagnose te worden ingezet met 4 oplaaddoses op dag 0, 14, 28 en 63. Daarna dient om de 4 maanden een onderhoudsdosis te worden toegediend. Er is geen informatie beschikbaar over de werkzaamheid van dit geneesmiddel op lange termijn. De noodzaak om de behandeling voort te zetten moet regelmatig worden herbeoordeeld en op individuele basis worden overwogen, afhankelijk van de klinische presentatie van de patiënt en diens respons op de therapie. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) voor aanvullende informatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Lumbaalpunctie: Er bestaat een risico op bijwerkingen die verband houden met de lumbaalpunctie (bijv. hoofdpijn, rugpijn, braken). Mogelijke problemen met deze toedieningsweg kunnen voorkomen bij zeer jonge patiënten en patiënten met scoliose. Het gebruik van echoscopie of andere beeldvormingstechnieken als hulpmiddel bij de intrathecale toediening van Spinraza kan worden overwogen naar het oordeel van de arts. Trombocytopenie en afwijkingen in de coagulatie, waaronder acute, ernstige trombocytopenie, zijn waargenomen na toediening van andere subcutaan of intraveneus toegediende antisense-oligonucleotiden. Indien dit klinisch is geïndiceerd, wordt aanbevolen om vóór de toediening van Spinraza laboratoriumonderzoek van bloedplaatjes en coagulatie uit te voeren. Renale toxiciteit is waargenomen na toediening van andere subcutaan of intraveneus toegediende antisense-oligonucleotiden. Indien dit klinisch is geïndiceerd, wordt aanbevolen om het eiwitgehalte in de urine te bepalen (bij voorkeur op een monster van de eerste ochtendurine). Bij een aanhoudend verhoogd eiwitgehalte in de urine dient verdere evaluatie te worden overwogen. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen met een incidentie ≥ 5% hoger bij patiënten die behandeld werden met Spinraza ten opzichte van de controlegroep: Zeer vaak (≥ 1/10): hoofdpijn, rugpijn, braken. Deze bijwerkingen kunnen worden beschouwd als manifestaties van postlumbaalpunctiesyndroom. Bijwerkingen vastgesteld na goedkeuring: Frequentie niet bekend: complicaties gerelateerd aan de lumbaalpunctie, waaronder ernstige infecties zoals meningitis. **Afleverstatus:** UR. **Vergoedingsstatus:** Vergoeding is aangevraagd. **Registratienummer:** EU/1/17/1188/001. **Houder van de handelsvergunning:** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Verenigd Koninkrijk. **Datum van eerste verlening van de vergunning:** 30 mei 2017 **Datum van herziening van de tekst:** september 2017. Deze productinformatie is afgeleid van de goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor aanvullende informatie. Spinraza is een product van Biogen. BIOGEN Netherlands B.V. Postbus 42, 1170 AA Badhoevedorp. Telefoon (020) 54 22 000. www.biogen.nl

TREVO™XP PROVUE RETRIEVERS
See package insert for complete indications, complications, warnings, and instructions for use.
INDICATIONS FOR USE 1. The Trevo Retriever is indicated for use to restore blood ow in the neurovasculature by removing thrombus for the treatment of acute ischemic stroke to reduce disability in patients with a persistent, proximal anterior circulation, large vessel occlusion, and smaller core infarcts who have rst received intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA). Endovascular therapy with the device should start within 6 hours of symptom onset. 2. The Trevo Retriever is intended to restore blood ow in the neurovasculature by removing thrombus in patients experiencing ischemic stroke within 8 hours of symptom onset. Patients who are ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) or who fail IV t-PA therapy are candidates for treatment. 3. The Trevo Retriever is indicated for use to restore blood ow in the neurovasculature by removing thrombus for the treatment of acute ischemic stroke to reduce disability in patients with a persistent, proximal anterior circulation, large vessel occlusion of the internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA)-M1 segments with smaller core infarcts (0-50cc for age < 80 years, 0-20cc for age 80 years). Endovascular therapy with the device should start within 6-24 hours of time last seen well in patients who are ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) or who fail IV t-PA therapy.
THIS DOCUMENT IS INTENDED SOLELY FOR THE USE OF HEALTHCARE PROFESSIONALS.
A physician must always rely on his or her own professional clinical judgment when deciding whether to use a particular product when treating a particular patient. Stryker does not dispense medical advice and recommends that physicians be trained in the use of any particular product before using it in a procedure. The information presented is intended to demonstrate the breadth of Stryker product offerings. A physician must always refer to the package insert, product label and/or instructions for use before using any Stryker product. Products may not be available in all markets because product availability is subject to the regulatory and/ or medical practices in individual markets. Please contact your Stryker representative if you have questions about the availability of Stryker products in your area. The Stryker products listed above are CE marked according to the Medical Device Directive 93/42/EEC.
Concentric Medical, 301 East Evelyn Avenue, Mountain View, CA 94041. **Stryker Neurovascular,** 47900 Bayside Parkway, Fremont, CA 94538, strykerneurovascular.com. **Date of Release:** MAR/2018, EX_EN_IL.
Stryker Corporation or its divisions or other corporate afliated entities own, use or have applied for the following trademarks or service marks: Excelsior, FlowGate, Merci, Trevo, XT-27. All other trademarks are trademarks of their respective owners or holders.
AP002045v1.0 ©2018 Stryker

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE ZINPLAVA®. (RAADPLEEG DE VOLLEDIG PRODUCTINFORMATIE ALVORENS ZINPLAVA VOOR TE SCHRIJVEN)
Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op www.ema.europa.eu. ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring **Naam van het geneesmiddel** ZINPLAVA® 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie **Kwalitatieve en kwantitatieve Samenstelling** Elke ml concentraat bevat 25 mg bezlotoxumab. Een flacon van 40 ml bevat 1000 mg bezlotoxumab. **Farmaceutische vorm** Concentraat voor oplossing voor infusie. **Therapeutische indicaties** Preventie van terugkerende infectie met *Clostridium difficile* (CDI) bij volwassenen met hoog risico op terugkeer van CDI. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de bestanddelen. **Belangrijkste waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** ZINPLAVA wordt niet gebruikt om CDI te behandelen en heeft geen effect op de huidige CDI-episode. ZINPLAVA moet worden toegediend als een enkele intraveneuze (IV) infusie van 10 mg/kg. ZINPLAVA moet toegediend worden tijdens een antibacteriële behandelkuur voor CDI. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid van ZINPLAVA wanneer dit gegeven wordt na de initiële 10 tot 14 dagen van antibacteriële behandeling van CDI. ZINPLAVA dient niet te worden toegediend via een intraveneuze 'push' of bolus. Er is geen ervaring met herhaalde toediening van ZINPLAVA bij patiënten met CDI. **Bijwerkingen** *Vaak:* hoofdpijn, misselijkheid, diarree, koorts, infusiegerelateerde reacties. **Farmacotherapeutische groep** Anti-infectiva voor systemisch gebruik, specifieke immunoglobulinen, ATC-code: J06BB21. **Registratiehouder** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk **Lokale vertegenwoordiger** MSD BV, tel. 0800 9999 000, medicalinfo.nl@merck.com. **Registratienummers** EU/1/16/1156/001 **Vergoeding** ZINPLAVA concentraat voor oplossing voor infusie wordt bij gebruik in het ziekenhuis betaald uit het ziekenhuisbudget. Het is niet vergoed buiten het ziekenhuis. **Afleverstatus** UR **Datum** Januari 2017.

MEDnet

NASCHOLING VOOR MEDISCH PROFESSIONALS

Online nascholing
(web-tv's, e-learnings)

Congres nieuwsbrieven

Bij- en nascholing op locatie

Bekijk het volledige aanbod op www.mednet.nl

Mednet is onderdeel van Springer Healthcare