PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

PHARMACEUTICAL AWARD

RESEARCH AWARD

MEDTECH INNOVATION AWARD

P. 4
Interview
Onno van de Stolpe
"Wij gaan de derde Michelinster binnenhalen"

P. 6
Juryvoorzitter
Jan Danser
Pillen slikken: passé?

P. 14
Interview
Mark Van Houdenhoven
"Innovatie moet effect hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt"

P. 16
Juryvoorzitter
Marlies Schijven
"Prix Galien Med-Tech Innovation Award moet een echte competitie worden"

P. 26
Genomineerde
Jeffrey Beekman
"We hebben in vier jaar naar een klinische toepassing toegewerkt"

P. 27
Genomineerde
Jingyuan Fu
"Pharmacomicro-biomics is een revolutie voor het geneesmiddelen-onderzoek"

P. 28
Genomineerde
Tina Vermonden
"Omdat ik beide onderzoeks-gebieden begrijp, kan ik ze verbinden"

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

OPLAGE
7.500 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

CONTACTGEGEVENS
Prix Galien Nederland
Philip de l'Orme
Secretary General Prix Galien Nederland
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. 4

Interview
Onno van de Stolpe

"Wij gaan de derde Michelinster binnenhalen"

P. 6

Juryvoorzitter
Jan Danser

Pillen slikken: passé?

P. 14

Interview
Mark Van Houdenhoven

"Innovatie moet effect hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt"

P. 16

Juryvoorzitter
Marlies Schijven

"Prix Galien MedTech Innovation Award moet een echte competitie worden"

En verder

7 Kandidaten Pharmaceutical Award
8 Samenstelling jury Pharmaceutical Award & Research Award
17 Kandidaten MedTech Innovation Award
18 Samenstelling jury MedTech Innovation Award
26 Kandidaten Research Award
29 Programma uitreiking
30 Referenties en verkorte SmPC-teksten

7 PHARMACEUTICAL AWARD

9 **Alofisel®:**
Allogene stamcellen geïndiceerd voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn

10 **Cablivi®**
Eerste Nanobody voor de behandeling van een levensbedreigende bloedziekte

11 **Hemlibra®**
Een doorbraak in de behandeling van patiënten met hemofilie A met remmers tegen factor VIII

12 **Kymriah®**
(tisagenlecleucel) CAR-T-celtherapie

13 **ONPATTRO**
Het eerste goedgekeurde geneesmiddel op basis van RNA interferentie

17 MEDTECH INNOVATION AWARD

19 **CardioMEMS™**
Voorkomt ziekenhuisopnamen en achteruitgang van het ziektebeeld bij hartfalen

20 **Check-Points**
Snelle screening van patiënten op bijzonder resistente carbapenemase producerende organismen

21 **EarlySense**
Devices4Care wil met EarlySense patiëntveiligheid waarborgen door continue contactloze monitoring

22 **Hartklepgame**
Eerste geaccrediteerde hartklepgame voor huisartsen

23 **Miracle Flute**
Breathing exercises and gamified music therapy for children with Duchenne Muscular Dystrophy

24 **SocialGenomics**
Creëert toegang tot levensreddende informatie voor ieder mens op aarde

25 **Urgostart**
Geneest 60% meer patiënten met diabetische voetulcera

RESEARCH AWARD

Genomineerde
Jeffrey Beekman

“We hebben in vier jaar naar een klinische toepassing toegewerkt”

Genomineerde
Jingyuan Fu

‘’Pharmacomicrobiomics is een revolutie voor het geneesmiddelenonderzoek”

Genomineerde
Tina Vermonden

“Omdat ik beide onderzoeks-gebieden begrijp, kan ik ze verbinden”

Onno van de Stolpe
CEO van het biotechbedrijf Galapagos

“Wij gaan de derde Michelinster binnenhalen”

Het verhaal van het biotechbedrijf Galapagos leest als een jongensboek, waar telkens nieuwe spannende hoofdstukken aan worden toegevoegd. “Wij hebben ons nooit laten afbrengen van ons pad”, aldus CEO Onno van de Stolpe. “Wij zijn begonnen om targets te vinden om daar medicijnen tegen te ontwikkelen. Dat doen we nog steeds.”

Volgend jaar komt filgotinib, een januskinaseremmer, voor de indicatie reumatoïde artritis op de markt in Europa en de Verenigde Staten. Het is het eerste medicijn uit de pijplijn van Galapagos, dat ook in onderzoek is bij chronische darmziekten en ander immuunziekten. “2020 wordt een heel belangrijk baanbrekend jaar. Filgotinib is ons eerste product en dat hebben wij vanaf de basis ontwikkeld”, aldus Van de Stolpe. “De verwachting van beursanalisten is dat de marktgang jaarlijks voor een omzet van 6 miljard dollar zorgt. Daar kunnen wij onze pijplijn weer mee voortzetten. Wij hebben nu zulke mooie programma’s lopen!”, vervolgt hij vol vuur. Want het nieuwe molecuul dat voortkomt uit het onderzoeksprogramma Toledo, is zo mogelijk nog veelbelovender. Dat molecuul heeft een duaal werkingsmechanisme bij ontstekingsziektes. Van de Stolpe: “Wij zijn de enige in de klinische testfase met een molecuul tegen dat target en het molecuul heeft een ongeëvenaard activiteitsniveau. Het is nog een vroeg programma en kàn gemakkelijk nog misgaan, maar als alles goed gaat, geeft dat een enorme klap.”

Onno van de Stolpe heeft Galapagos vanaf het begin af aan geleid. Hij heeft in 1999 het bedrijf als divisie van Crucell opgestart. Hij koos daarbij niet de gemakkelijkste weg, door mogelijke medicijnen helemaal vanaf de basis te ontwikkelen met behulp van het zogenoemde *target discovery platform. In dit target discovery platform* wordt een ziektesituatie nauwkeurig *in vivo* nagebootst met menselijke primaire cellen in een relevant testsysteem. In deze celkweken wordt de Galapagos-bibliotheek van duizenden menselijke genen getest, net zo lang tot er 1 wordt gevonden die zorgt dat de afwijkende reactie in de cel stopt. Vervolgens wordt ingezoomd op het bijbehorende eiwit dat een cruciale rol in het ziekteproces speelt en volgt een zoektocht naar moleculen die aan dit eiwit kunnen binden en dit kunnen uitschakelen. Van de Stolpe: “Het opzetten van het platform lukte goed en we vonden mooie targets, maar het duurt minimaal 15 jaar voor het daadwerkelijk een medicijn oplevert. Eerst moet de target goed gevalideerd zijn, dan volgt een lang proces om moleculen te vinden die aan het target binden en deze te optimaliseren tot een medicijn. Die periode moet je als bedrijf zien te overbruggen voordat toename van de waarde in zicht komt.”

Deze periode is volgens Van de Stolpe ‘cruciaal.’ “Veel bedrijven leggen hier het loodje.” Galapagos overbrugde de periode door het technologieplatform als service aan te bieden aan andere bedrijven om voor hen targets te valideren. “Dit bleek een succesfactor. We konden zo laten zien dat we met technologie alleen ook geld konden verdienen. En met de winst die we hier maakten konden we onze eigen research betalen.”

Zo is Galapagos stapsgewijs gegroeid naar het bedrijf dat het nu is. “We hebben ons nooit laten afbrengen van ons pad. Wij wilden targets vinden en hiertegen medicijnen ontwikkelen en dat doen we nog steeds”, aldus Van de Stolpe. Al erkent hij dat op die weg ook teleurstellingen optraden en geluk belangrijk was. “Ons eerste molecuul tegen reuma bleek in een fase-1-studie veilig, maar we zagen in fase 2 geen signaal in patiënten. We hebben dat product in 2011 moeten afschieten. Dat was een teleurstelling. Maar omdat we altijd aan meerdere programma’s tegelijkertijd werken, konden we al in hetzelfde jaar filgotinib in fase 1 brengen. Dat gaf weer goede resultaten. En hier gaf de daaropvolgende vroege fase-2-studie ineens fantastische resultaten. Die data waren zo goed dat veel farmabedrijven met ons wilden praten.”

Het leverde een grote deal met AbbVie op. En vanaf dat moment ging het crescendo met Galapagos. “Dan praat je over bedragen van 150 miljoen dollar, terwijl onze servicedivisie opdrachten in de orde van een kwart tot een half miljoen binnen haalde. Galapagos bezette ineens een toppositie in ‘deal making’. In

“Ik heb een goed team om het realisme van mijn plannen te checken om mij met de voeten op aarde te laten staan. Wij gaan gewoon door naar de derde Michelinster.”

2012 is ons aandeel gaan stijgen, sindsdien is het niet meer gestopt. We staan bij de AEX nu in de middenmoot van de bedrijven.”

Terugkijkend ziet Van de Stolpe enkele mijlpalen waar Galapagos het verschil kon maken. Hij wijst op de keuze voor het technologieplatform als belangrijkste motor achter het bedrijf en de beursgang in 2005 om zelfstandig te kunnen opereren en niet meer afhankelijk te zijn van venturecapitalists. Vervolgens was het terugkrijgen van de rechten op filgotinib uit het partnerschap met Glaxo nadat Glaxo het middel niet klaar voor de kliniek achtte, een belangrijk moment. “Hier was cruciaal dat onze wetenschappelijk directeur aan de basis van alle onderzoeksprogramma’s heeft gestaan en de beslissing nam om wèl met filgotinib de kliniek in te gaan.” En als laatste noemt hij het partnerschap met Gilead, drie jaar geleden. “Daarmee hebben we een grote partner om filgotinib op de markt te krijgen.”

De momenten die voor Galapagos gunstig uitpakten, kunnen andersom voor startups juist de ondergang betekenen. Van de Stolpe geeft vanuit het succes van Galapagos tips voor nieuwe innovatieve bedrijven. “Veel startups gaan de mist in omdat ze in het servicemodel blijven hangen. Een servicemodel is goed om te overleven, maar het moet geen doel op zich zijn. Een bedrijf moet een businessplan hebben waar een medicijn als product uitrolt.” Verder moeten bedrijven zich volgens hem niet te veel laten beïnvloeden door externe venturecapitalists met een kortetermijnvisie. En als laatste moet een startup niet meteen op het eerst bod van een farmaceutisch bedrijf ingaan, maar eerder een strategie neerzetten om zich zelfstandig verder te ontwikkelen en uit te groeien.

Voor Galapagos is het einde van de groei nog lang niet in zicht. Van de Stolpe: “Ik heb een hoog ambitieniveau. Als kind moest bij mij alles al net iets groter dan bij anderen. Ik moest de Kilimanjaro op, de Elfstedentocht schaatsen en de marathon lopen. Bij Galapagos heeft mijn ambitie gewerkt. Ik heb een goed team om het realisme van mijn plannen te checken om mij met de voeten op aarde te laten staan. Wij gaan gewoon door naar de derde Michelinster. Wij zijn nu 8,5 miljard waard, straks is dat 50 miljard.” ●

JURYVOORZITTER

Jan Danser
Hoogleraar Farmacologie Erasmus MC, Rotterdam

Voorzitter Prix Galien Pharmaceutical Award & Research Award

Pillen slikken: passé?

Het negatieve nieuws over geneesmiddelen in Nederland is overweldigend. Ze bevatten kankerverwekkende vervuilingen. Ze zijn peperduur en leiden tot het vastlopen van onze gezondheidszorg. Eigenlijk voegen ze niets toe en de industrie verleidt artsen alleen maar op basis van desinformatie tot het voorschrijven van nutteloze nieuwe pillen op een zo groot mogelijke schaal. Vaccins? Overbodig. Antidiabetica? Een gezonde leefstijl is even goed.

Is het echt zo triest? We lijken te zijn vergeten wat ze ons gebracht hebben: antibiotica, pijnstillers, bloeddrukverlagers, middelen tegen migraine, oncolytica, antipsychotica… Deze middelen maken het verschil tussen een (bijna) normaal leven en ernstige ziekte, disfunctioneren of zelfs dood. Toch wordt openlijk op de televisie verteld dat het slikken van geneesmiddelen zoiets is als een loterij. 'In het geval van bloeddrukverlagers moeten 850 mensen bloeddrukverlagers slikken om één hartinfarct te voorkomen. Dus dat betekent dat veel mensen ook onnodig de middelen gebruiken, wist Radar te melden in haar uitzending van 8 april.' Niets is minder waar. Dit zijn feiten die uit hun verband zijn gerukt: het betrof een studie van 34 jaar geleden bij patiënten bij wie de bloeddruk nauwelijks verhoogd was... Waar zou Oost-Europa nu zijn geweest als president Roosevelt, die een torenhoge bloeddruk had, wel op tijd behandeld was voordat hij met Stalin in Jalta besloot over de toekomst van ons continent? Hij was toen ernstig ziek en stierf twee maanden later aan een beroerte.

De weerzin tegen vaccins heeft een vergelijkbare oorzaak: we weten eenvoudig niet meer wat zo'n epidemie inhoudt, en vergeten gemakshalve dat vaccinatie alleen zin heeft als 'iedereen' het ondergaat. Social media zwepen de negativiteit op. In derdewereldlanden, waar dergelijke uitbraken nog wel voorkomen, is de ondersteuning van inentingsprogramma's juist massaal.

Tegenwoordig betalen we een paar cent per dag voor onze antihypertensiva. Dat is zo goedkoop dat je je af zou moeten vragen of dat eigenlijk wel kan. Dit jaar kwam het antwoord: dat kan alleen door het productieproces plaats te laten vinden in landen waar de standaarden ver beneden die van ons liggen, en door gebruik te maken van onzuivere grondstoffen die soms zelfs kankerverwekkende vervuilingen bevatten. In het geval van valsartan kwam nota bene de oorspronkelijke fabrikant daar achter toen zij die goedkopere synthese zelf wilden opzetten. Kortom, dit alles is simpelweg het gevolg van onze wens de kosten zo laag mogelijk te houden – het betreft de generieke varianten en niet de oorspronkelijke geneesmiddelen!

Dankzij de lage kosten van de middelen die uit patent zijn, geven we in Nederland al meer dan tien jaar hetzelfde bedrag uit aan geneesmiddelen (< 10% van het totale budget voor gezondheidszorg!), ondanks de introductie van nieuwe geneesmiddelen. Met andere woorden, het duurder worden van de gezondheidszorg komt helemaal niet door geneesmiddelen. Dat neemt niet weg dat er niet stevig onderhandeld moet worden over de prijs, zeker als die 'hoog' is. Zoals bij elk product zal de insteek zijn een zo hoog mogelijke prijs van de kant van de fabrikant, helemaal als het om iets zeldzaams gaat, en een zo laag mogelijke prijs van de kant van de klant. Bij zulke onderhandelingen helpen schaalgrootte (één ziekenhuis of heel Nederland?) en liefst een keuze uit meer dan één middel.

En uiteraard is de belangrijkste vraag of die nieuwe pil echt meerwaarde heeft. Voor dat laatste is kennis van geneesmiddelen nodig, en dat is gelukkig iets wat de medische faculteiten zich de laatste jaren realiseren. Geneeskundestudenten moeten nu aan het eind van hun opleiding een ruime voldoende halen voor de landelijke farmacotherapie-eindtoets. Deze vereist een behoorlijk kennisniveau op het gebied van geneesmiddelen, inclusief bijvoorbeeld farmacokinetiek. Zonder dergelijke kennis is inschatten of iets toegevoegde waarde heeft eigenlijk niet mogelijk, en dan ben je afhankelijk van wat bijvoorbeeld een artsenbezoeker je vertelt – overigens een uitstervend beroep in Nederland.
Natuurlijk werkt niet elk geneesmiddel bij iedereen: nóg meer reden om een ruime keuze te hebben. En ja, dat kost geld. De tijd zal leren of we ooit in staat zijn om precies te voorspellen wat bij wie werkt; deze belofte van de farmacogenetica ligt al een tijdje op de plank. Tot die tijd moeten we zelf zorgen voor voldoende kennis om een afweging te maken, en niet vergeten wat de farmaceutische industrie ons al gebracht heeft.
Het was voor de Jury dan ook een genoegen te zien dat de ontwikkelingen niet stilgestaan hebben, en dat er nog steeds topgeneesmiddelenonderzoekers in Nederland zijn. Laat dat geen uitstervend beroep worden! ●

KANDIDATEN
PHARMA AWARD

Alofisel®:	Takeda
Cablivi®	Sanofi Genzyme
Hemlibra®	Roche
Kymriah®	Novartis
ONPATTRO®	Alnylam

Jury Prix Galien Pharmaceutical Award & Research Award 2019

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 Infectious Diseases
- University Medical Center, Utrecht

Prof. dr. Manuela A. Joore
- Professor Health Technology Assessment & Decision Making
- Department Clinical Epidemiology and MTA / Care and Public Health Research Institute (CAPHRI)
- Maastricht UMC+ / Maastricht University

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

Prof. dr. E. (Noortje) L. Swart
- Hoofd afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek VUmc / Hoofd afdeling Apotheek AMC
- Amsterdam UMC

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

Takeda richt zich al meer dan 235 jaar op het ontwikkelen van innovatieve geneesmiddelen. Het doel daarvan is het genezen van patiënten of het verbeteren van hun kwaliteit van leven. Samen met artsen, verpleegkundigen, apothekers en ziekenhuizen bieden we patiënten de best mogelijke zorg. Een van onze belangrijkste aandachtsgebieden is IBD (inflammatoire darmziekten). De ziekte van Crohn is momenteel helaas nog een chronische ziekte. De impact van deze aandoening op het dagelijks leven, verschilt per persoon. De missie van Takeda is dan ook om patiënten zoveel mogelijk hun leven van vóór de IBD terug te geven. Daarbij wordt gekeken naar de individuele omstandigheden, zorgen en successen van de patiënt.

Alofisel®: Allogene stamcellen geïndiceerd voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn

Het aantal patiënten met de ziekte van Crohn wordt in Europa geschat op 1,1 miljoen. Bij deze patiënten wordt de cumulatieve incidentie van perianale fistels geschat op 12-15%, 21-23% en 26-28% na respectievelijk 5, 10 en 20 jaar.[1-3]

Er bestaan verschillende soorten fistels, maar bij de ziekte van Crohn komt de perianale fistel het meest frequent voor. Voor de meer complexe perianale fistel bestaan weinig farmacologische behandelingen. Mogelijke behandelingen zijn antibiotica, immunosuppressiva en TNF-alfa-remmers, al dan niet in combinatie met een chirurgische ingreep.[4-7]
De behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn kan belastend zijn voor de patiënt. Farmacologische therapieën kunnen namelijk het risico op infecties verhogen en chirurgische ingrepen resulteren vaak niet in een permanente genezing. Dit kan leiden tot herhaalde procedures en een verhoogd risico op complicaties.[3]

Nieuwe behandelmogelijkheid voor complexe perianale fistels: stamceltherapie

Voor patiënten die niet of onvoldoende reageren op de huidige beschikbare therapieën voor perianale fistels bestaat sinds kort een nieuwe behandelmogelijkheid.[8-10] Dit is een eenmalige behandeling met geëxpandeerde menselijke allogene mesenchymale adulte stamcellen uit vetweefsel die onder verdoving intralesionaal geïnjecteerd worden.[11]
In een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle groep, placebo-gecontroleerde, klinische studie (ADMIRE-CD) is de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe behandeloptie onderzocht. Bij alle patiënten, in zowel de controlegroep als de Alofisel-groep, werd allereerst een curettage van de fistelgangen gedaan waarna de inwendige opening gesloten werd. De behandeling werd toegediend bovenop 'standard of care' bij patiënten met de ziekte van Crohn die gefaald hadden op conventionele therapie. Een groter percentage van de patiënten met complexe perianale fistels die behandeld waren met stamceltherapie bereikte gecombineerde remissie (sluiting van alle behandelde fistels en afwezigheid van inwendige gangen > 2 cm, bevestigd door geblindeerde centrale MRI) op week 24 versus de controlegroep (52%, n = 103 versus 35%, n = 102, p = 0,019).

Ook op week 52 was een groter percentage van de patiënten die behandeld waren met stamceltherapie in klinische remissie versus de controlegroep (56%, n = 103 versus 38%,n = 102; p = 0,009). De meest gemelde bijwerkingen die optreden bij de behandeling waren anale abcessen, proctalgie en anale fistels.[10]

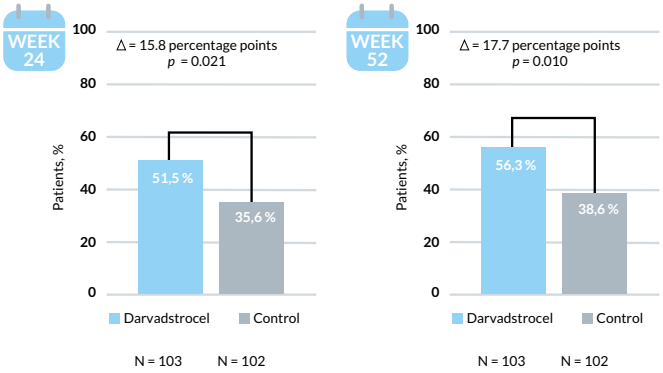


Fig 1. Percentage patiënten met klinische sluiting van alle behandelde fistels (afwezigheid van drainage ondanks zachte vingercompressie) en afwezigheid van inwendige gangen > 2 cm bevestigd door geblindeerde centrale MRI na 24 en 52 weken.

Alofisel als eerste allogene stamceltherapie goedgekeurd door de EMA

In 2009 heeft de Europese Commissie de status weesgeneesmiddel toegekend aan Alofisel voor de behandeling van anale fistels. Een hernieuwde beoordeling in januari 2018 door de COMP bevestigde deze status. Omdat Alofisel een Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) is, is de positieve CHMP opinie, afgegeven op 14 december 2017, gebaseerd op een beoordeling door de Committee for Advanced Therapies. Daarop volgend is Alofisel als eerste allogene stamceltherapie ooit op 23 maart 2018 door de EMA goedgekeurd.

Alofisel wordt in Nederland volledig vergoed en heeft sinds augustus 2018 een add-on declaratiecode.

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

ALOFISEL (darvadstrocel)

NL/IBDD/19/0041(1)

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

Sinds 1981 speelt Sanofi Genzyme een baanbrekende rol in de ontwikkeling van therapieën voor zeldzame ziekten, en sinds enkele jaren ook voor multiple sclerose (MS), oncologie, immunologie en zeldzame bloedziekten. Hiermee wil Sanofi Genzyme een positief verschil maken in het leven van deze patiënten en hun families. Sanofi Genzyme zet zich in voor de ontwikkeling en beschikbaar maken van geneesmiddelen voor patiënten die nu nog niet, of niet voldoende, behandeld kunnen worden. Het portfolio van Sanofi Genzyme bestaat uit innovatieve therapieën, die over de hele wereld voor patiënten beschikbaar worden gemaakt. Deze therapieën staan voor significante stappen in de geneesmiddelenontwikkeling.

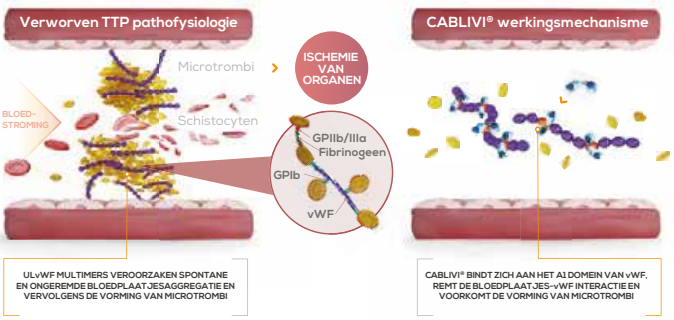
Cablivi® Eerste Nanobody voor de behandeling van een levensbedreigende bloedziekte

Cablivi® (caplacizumab) is een nieuw 'first-in-class' therapeutisch eiwit ('nanobody') dat specifiek is gericht tegen de aggregatie van bloedplaatjes. Dit geneesmiddel biedt een nieuwe behandeling voor de hoge medische nood in verworven trombotische trombocytopenische purpurae (TTP), een zeldzame en levensbedreigende auto immuunaandoening. Cablivi® is het eerste geneesmiddel op basis van nanobodytechnologie dat door zowel de Europese Unie als de Verenigde Staten is goedgekeurd voor de behandeling van verworven TTP bij volwassenen.

De zeldzame en levensbedreigende auto-immuunaandoening TTP wordt gekenmerkt door ernstige trombocytopenie, hemolytische anemie en ischemische orgaanschade.
Bij verworven TTP maakt het lichaam auto-antistoffen tegen het enzym ADAMTS13, dat een belangrijke rol speelt in hemostase (bloedstolling). In het verleden stierven bijna alle patiënten binnen een maand aan deze ziekte, die zich kenmerkt door symptomen als overvloedige schistocyten, ernstige trombocytopenie, neurologische defecten en koorts[1].

De huidige standaardbehandeling bij TTP bestaat uit plasma-uitwisseling en toediening van immunosuppressiva. Het effect van deze behandeling laat echter dagen tot weken op zich wachten, wat leidt tot langdurige ziekenhuisopname. Plasma-uitwisseling heeft ook geen direct effect op het microvasculaire tromboseproces, waardoor een verhoogd risico bestaat op trombotische complicaties en weefselischemie.
Ondanks deze behandelmogelijkheden bleef het sterfte-percentage steken op 20% en is de medische nood hoog[2-4].

Om aan deze medische behoefte tegemoet te komen, heeft Ablynx (a Sanofi company) het geneesmiddel caplacizumab ontwikkeld. Caplacizumab heeft een direct effect op microvasculaire trombose door zijn unieke eigenschappen. De resultaten van de fase II- en de III-studie zijn gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift New England Journal of Medicine[5,6].



Figuur. Laat de pathofysiologie van verworven TTP zien (links) en het werkingsmechanisme van Cablivi (rechts). Overgenomen van Holz 2012.7

Zowel in de fase II-studie (TITAN) als de fase III-studie (HERCULES) leidde een behandeling met caplacizumab tot een snellere normalisatie van de bloedplaatjeswaarden. Snellere normalisatie heeft een direct effect op de morbiditeit van verworven TTP doordat de exacerbaties van verworven TTP tijdens de behandeling met caplacizumab verminderen.
Door toevoeging van caplacizumab aan de standaardbehandeling is de ziekte sneller onder controle, waardoor er minder plasma-uitwisseling nodig is en de opnameduur op de Intensive Care en andere ziekenhuisafdelingen vermindert. Daarnaast werd caplacizumab over het algemeen goed verdragen.
Deze resultaten tonen aan dat caplacizumab een oplossing biedt voor de hoge medische nood bij TTP.

Cablivi® is een innovatief geneesmiddel voor de behandeling van patiënten die lijden aan de levensbedreigende aandoening verworven TTP. Cablivi® biedt een nieuwe behandeling voor de hoge medische nood ten gevolge van verworven TTP. Dit maakt Cablivi® een waardige kandidaat voor de Nederlandse Prix Galien.

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

Cablivi®
caplacizumab

GZNL.CAPL.19.05.0161

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

Het Zwitserse bedrijf Roche ontwikkelt geneesmiddelen en diagnostische hulpmiddelen met als doel het leven van mensen te verbeteren. Met onze geneesmiddelen richten wij ons op aandoeningen die nog veel aandacht behoeven en waar het menselijk lijden groot is, zoals kanker, hemofilie en MS. Wij ontwikkelen alleen innovatieve geneesmiddelen. Dat zijn geneesmiddelen voor aandoeningen waar nog geen behandeling of geen goede behandeling voor is. Door middel van onze diagnostische hulpmiddelen, bijvoorbeeld voor het onderzoeken van weefsel, stellen we artsen in staat een scherpe diagnose te stellen en de juiste behandeling op het juiste moment aan de juiste patiënt te geven. Ook met behulp van nieuwe technologie zoals *genomic profiling* en *Artificial Intelligence* brengen wij *personalised healthcare* dichterbij.

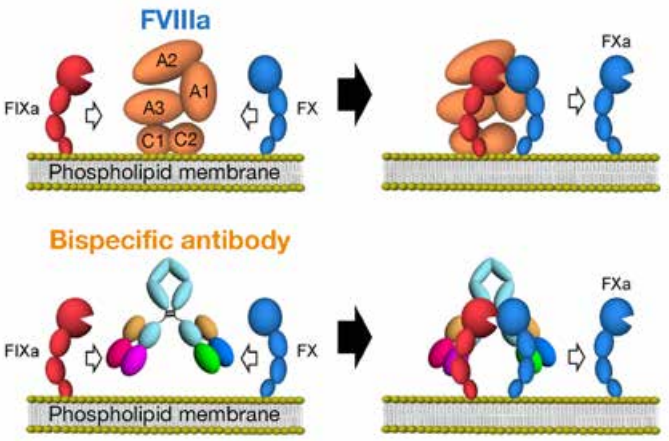
Hemlibra®: een doorbraak in de behandeling van patiënten met hemofilie A met remmers tegen factor VIII

Hemofilie A is een zeldzame, recessief erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII)-activiteit, wat leidt tot een verstoorde bloedstolling. De meest voorkomende, en op den duur zelfs invaliderende, complicatie van hemofilie A is het ontstaan van gewrichtsbloedingen die op termijn permanente gewrichtsschade kunnen veroorzaken.[1,2,3]

De standaardbehandeling van hemofilie A bestaat al sinds jaar en dag uit substitutietherapie van het deficiënte FVIII, met als doel het voorkomen en behandelen van bloedingen. FVIII wordt 2 tot 4 keer per week intraveneus toegediend. Helaas ontwikkelt ca. 30% van de patiënten, als gevolg van de behandeling, remmers tegen FVIII. Hierdoor is de standaardbehandeling met FVIII niet langer effectief.[4]

Innovatief werkingsmechanisme

Emicizumab (Hemlibra) is een recombinant, gehumaniseerde, bi-specifieke antistof die de werking van FVIII nabootst. Het vormt een brug tussen geactiveerd factor IX en factor X en brengt deze twee factoren op dezelfde ruimtelijke manier bij elkaar als FVIII dat zou doen (zie figuur 1). Op deze manier wordt de functie van het ontbrekende FVIII hersteld, ongeacht de eventuele aanwezigheid van FVIII-remmers, en kan er weer een effectieve bloedstolling worden bereikt.[5]



Figuur 1: De werking van FVIII versus de werking van emicizumab[5]

Minder bloedingen

In de HAVEN 1-studie (patiënten ≥ 12 jaar)[6] en de HAVEN 2-studie (patiënten < 12 jaar)[7] is de werkzaamheid en veiligheid van emicizumab-profylaxe onderzocht bij patiënten met hemofilie A met remmers tegen FVIII. In HAVEN 1 werd aangetoond dat behandeling met emicizumab-profylaxe leidde tot een significante en klinisch relevante reductie in het aantal behandelde bloedingen ten opzichte van on demand (87%; $p < 0{,}001$) én profylactische (78%; $p < 0{,}001$) behandeling met bypassing agents. In HAVEN 2 was de reductie nog groter. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij gebruik van emicizumab waren injectieplaatsreacties, artralgie en hoofdpijn.[8]

Flexibiliteit

Emicizumab kan wekelijks, tweewekelijks of vierwekelijks subcutaan worden toegediend.[8] Dit flexibele toedieningsregime geeft nieuwe mogelijkheden voor activiteiten en sociale interacties.

Versnelde goedkeuring

De resultaten van de HAVEN 1- en 2-studies hebben er samen toe geleid dat het Europees Geneesmiddelenagentschap emicizumab via een versnelde beoordelingsprocedure per 23 februari 2018 heeft geregistreerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A met remmers tegen FVIII. Deze registratie is later uitgebreid met de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen factor VIII.

Emicizumab is de eerste en enige therapie voor hemofilie A die door patiënten van alle leeftijden, met en zonder remmers tegen FVIII, gebruikt kan worden.

▼ *Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.*

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

Meer informatie: roche.nl

HEMLIBRA® emicizumab

NL/HEM/1905/0011

Novartis heeft als missie innovatieve geneesmiddelen te ontdekken, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur te verlengen. Onze visie is dat wij een betrouwbare leider willen zijn in het leveren van een betekenisvolle bijdrage aan de gezondheidszorg.

Kymriah® (tisagenlecleucel) CAR-T-celtherapie

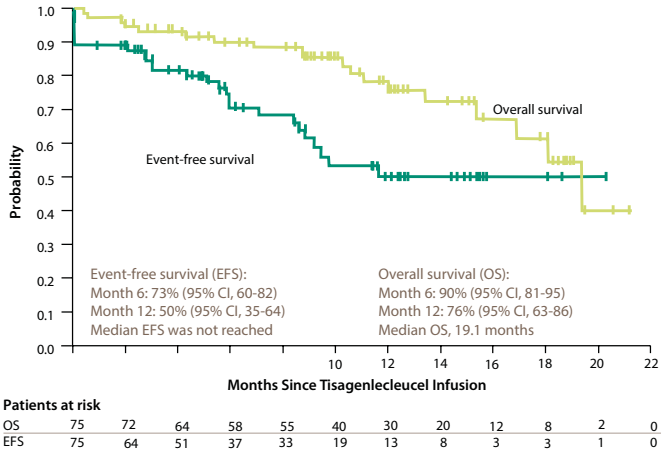
Acute lymfoblastaire (lymfoblastische) leukemie (ALL) is een zeldzame hematologische maligniteit van het beenmerg. De ziekte komt vooral voor bij kinderen en is de meest voorkomende vorm van leukemie onder kinderen[3]. Patiënten met B-cel ALL, krijgen een intensieve behandeling. De lange ziekenhuisopnames en de intensieve behandelfasen leidt bij deze kinderen tot verminderde kwaliteit van leven. De overlevingskans na eerstelijns chemotherapie is rond de 80-85%[4]. Patiënten met meerdere recidieven hebben een zeer slechte prognose[3,4,7].
Nieuwe ontwikkelingen in cel- en gentherapie zorgen voor een verandering in het behandelparadigma van B-cel ALL[2].
Kymriah® (tisagenlecleucel) is CAR-T-celtherapie gericht tegen B-celmaligniteiten. De eigen T-cellen van een patiënt worden ex vivo geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR). Deze nieuwe CAR T-cellen identificeren de maligne B-cellen die CD19 tot expressie brengen en elimineren deze. De CAR-T-cellen worden via een eenmalige infusie aan de patiënt toegediend om daar te expanderen en langdurig aanwezig te blijven om de kankercellen op te sporen en te (blijven) vernietigen[1,2,5]. Kymriah is een levend medicijn. Elke dosis is het resultaat van een geïndividualiseerd productieproces met de eigen cellen van de patiënt in het middelpunt[1].

Indicaties voor Kymriah®

Kymriah is geïndiceerd voor behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL (r/r B-cel ALL).
In de pivotale studie (fase II, ELIANA) zijn bij kinderen met r/r B-cel ALL vroege en langdurige remissies bereikt[5].
De geïncludeerde patiënten waren sterk voorbehandeld en hadden een slechte prognose. Vijfenzeventig patiënten kregen een infusie met Kymriah.

Effectiviteit van de behandeling[5]

- primaire eindpunt, dit is het algehele responspercentage (ORR = CR+CRi)* binnen drie maanden: 81% (95%-BI 71-89);
- complete remissie (CR) binnen drie maanden: 60%;
- mediane overall survival (OS): 19,1 maanden (range 15,2–NE*) (figuur 1);
- een algehele klinisch relevante verbetering in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.



CR, complete remission; CRi, CR with incomplete hematologic recovery; EFS, event-free survival defined as the time from infusion to the first of the following: no response, relapse before 28 days or relapse after achieving CR/CRi; OS, overall survival defined as the time from infusion to death for any reason.

Figuur 1. Effectiviteit van Kymriah in de fase II-studie ELIANA: event-free (EFS) en overall survival(OS)[5]

Resultaten van de laatste data-analyse van de ELIANA-studie op ASH 2018[6]:

- de mediane responsduur en de mediane algehele overleving was nog niet bereikt;
- de relapsevrije overlevingskans (RFS) na 18 maanden is 66% (95%-BI 52%-77%);
- de algehele overlevingskans (OS) na 18 maanden is 70% (95%-BI 58%-79%).

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-'release'-syndroom (77%), infecties (65%), hypogammaglobulinemie (47%), neurologische bijwerkingen (40%), pyrexie (40%) en verminderde eetlust (39%)[1].
Bijwerkingen van graad 3 en 4 werden vaker waargenomen in de eerste acht weken na infusie[1].

** CR = complete remissie (CR); CRi = complete remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld (CR with incomplete blood count recovery); NE = niet te schatten (not estimable); ORR = algehele responspercentage (overall response rate)*

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

KYMRIAH® (tisagenlecleucel)

0619KM1181786

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

Alnylam leidt de vertaling van RNA-interferentie (RNAi) naar een geheel nieuwe klasse van innovatieve geneesmiddelen, die het leven van patiënten met beperkte of ontoereikende behandelingsmogelijkheden kunnen transformeren. Gebaseerd op Nobelprijs-winnende wetenschap, vertegenwoordigen RNAi-therapeutica een krachtige, klinisch gevalideerde aanpak voor de behandeling van een breed scala van invaliderende ziektes met een hoge onvervulde medische behoefte. Alnylam werd in 2002 opgericht op basis van een gedurfde visie om een wetenschappelijke mogelijkheid om te zetten in werkelijkheid, die nu wordt gekenmerkt door een robuust ontdekkingsplatform en een brede pijplijn van geneesmiddelen in onderzoek, waaronder vier programma's in de laatste fase van klinische ontwikkeling.

PHARMACEUTICAL AWARD

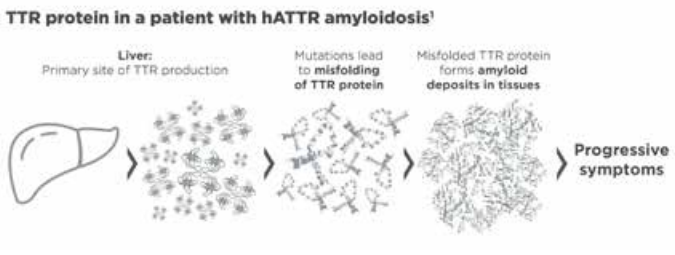
ONPATTRO, het eerste goedgekeurde geneesmiddel op basis van RNA interferentie

De goedkeuring door de EMA van Onpattro® in 2018 voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde (hATTR) amyloïdose bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of 2 heeft de geboorte plaatsgevonden van een geheel nieuwe klasse van geneesmiddelen die het potentieel hebben om elk ziekteveroorzakend gen in het menselijk genoom uit te schakelen via de natuurlijk voorkomende biologische route van RNA-interferentie (RNAi).

RNA-interferentie (RNAi) is een natuurlijk biologisch proces, waarbij RNA-moleculen genexpressie of genvertaling remmen door specifieke mRNA-moleculen af te breken. RNAi heeft essentiële biologische functies, met name door genexpressie te reguleren.

Veel ernstige en levensbedreigende ziekten worden veroorzaakt door ziekteverwekkende eiwitten. Daar waar traditionele geneesmiddelen zich richten op het stoppen van de effecten van ziekteverwekkende eiwitten, richten RNAi-geneesmiddelen zich op de onderliggende oorzaken van de ziekte door de productie van schadelijke eiwitten aan de bron 'uit te zetten'. Als je de ziekte beschouwt als een lekkende kraan, is RNAi een nieuwe manier om het lek te dichten, in plaats van slechts een manier om de vloer te dweilen. Dit is een revolutionaire aanpak die beschikt over het potentieel om de zorg voor patiënten met genetische en andere ziekten te transformeren. De ontdekking van RNAi – een proces dat nu bekend staat als 'gene silencing' – ontketende een revolutie in de biologie en werd bekroond met de Nobelprijs voor de Geneeskunde van 2006 (www.nobelprize.org).

Alnylam werd in 2002 opgericht om zich specifiek te richten op het ontwikkelen van RNAi-therapieën door RNAi te gaan vertalen in geneesmiddelen voor diverse aandoeningen. Dat was de start, het moment waarop het allemaal begon: zestien jaar van toegewijde inspanningen, gedurfde investeringen en een enorm optimisme dat werd ondersteund door doorbraken en koppige volharding bij tegenslagen. De ontwikkeling van Onpattro® heeft de Nobelprijs-winnende wetenschap gecombineerd met een innovatief deliveryplatform voor het creëren van een transformatief medicijn, dat een betekenisvolle klinische impact heeft op patiënten met hATTR-amyloïdose [1].



hATTR-amyloïdose is een progressief invaliderende ziekte, met veelal een dodelijke afloop, die wordt veroorzaakt door mutaties in het transthyretine-gen. Deze mutaties zorgen voor ophoping van abnormale TTR-eiwitten in de vorm van amyloïde afzettingen, die lichaamsorganen en -weefsels beschadigen, zoals de perifere zenuwen en het hart, resulterend in perifere sensorische neuropathie, autonome neuropathie en/of cardiomyopathie, evenals andere ziektemanifestaties. Symptomen kunnen pijn, gevoelloosheid, kortademigheid, vermoeidheid en ernstige darm- en blaasdisfunctie omvatten, waarvan is aangetoond dat ze een diepgaande en negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit van de patiënt. hATTR kan zich snel ontwikkelen tot gevorderde ziekte, waarbij patiënten rolstoelgebonden zijn en lijden aan hartfalen of zelfs nierfalen. Wereldwijd treft de ziekte ongeveer 50.000 mensen. De mediane overleving is 4,7 jaar en 3,4 jaar bij respectievelijk de diagnose polyneuropathie en cardiomyopathie [2,3].

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

onpattro®
2 mg/mL concentrate for solution for infusion patisiran

TTR02-NLD-00004

Mark Van Houdenhoven
Bestuursvoorzitter,
Sint Maartenskliniek in
Nijmegen

“Innovatie moet effect hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt”

De Sint Maartenskliniek in Nijmegen ademt innovatie. Ook de ogen van Mark Van Houdenhoven, bestuursvoorzitter, stralen als hij over innovatie spreekt. “Het innovatieklimaat hier is niet per se aan mij te danken. Dat was er al. Maar ik ben wel een bestuurder die bij deze instelling past. Iedere dag zoeken we hoe we het voor de patiënt beter kunnen maken. Dat zit in de traditie van dit huis.”

Sinds de oprichting door de Zusters van de Choorstraat in 1936, is de Sint Maartenskliniek al bezig met innovatie, vertelt Van Houdenhoven. “Zij wilden kinderen met een handicap een volwaardige plek in de samenleving geven door hen te helpen bij houdings- en bewegingsproblemen. En wij doen vandaag nog steeds hetzelfde. Proberen mensen met problemen aan het bewegingsapparaat door allerlei oorzaken, te helpen. Alleen de technieken zijn nu anders.”

Van Houdenhoven haalt eerst een paar ‘oude’ innovaties op. “Wij waren het eerste ziekenhuis met een zwembad voor de revalidatie van patiënten. Hier vond in 1968 de eerste heupoperatie plaats.” Vervolgens laat hij een aantal innovaties van recenter datum de revue passeren. Hij loopt naar de ‘trofeeënkast’ in de bestuurskamer en haalt met trots zijn eigen 3D-geprinte heup tevoorschijn. “Deze is op maat gemaakt vanuit een scan van het bekken. De schroefgaten zitten precies op de plekken waar het bot het dikst is. Wij zijn nu heel goed in heuprevisies en de beste in re-revisieoperaties”, licht hij toe. Tot slot toont hij het *Gait Real time Analysis Interactive Lab* (GRAIL-lab), waar hackethons plaatvinden met game-ontwerpers, fysiotherapeuten en patiënten om *Virtual Reality-*

"In de zorg kun je niet zomaar een nieuwe techniek uitproberen en maar zien hoe het loopt. Miljoenen euro's verliezen kan hier niet."

games te maken, waarmee patiënten het bewegingsapparaat kunnen oefenen.

Maar het gaat niet alleen om technische innovaties, er zijn ook regelmatig er zorginnovaties, zoals de dosisoptimalisatie van geneesmiddelen bij reumapatiënten. Reumapatiënten krijgen geneesmiddelen voorgeschreven op geleide van de activiteit van de reuma. Als de ernst van de reuma gelijk blijft, gaat de dosis van het geneesmiddel omlaag. Op deze manier kon bij 63% van de mensen de dosering aanzienlijk omlaag. Van Houdenhoven: "Er is zo 20-30% minder geneesmiddelen nodig en dat bespaart ons ruim 3 miljoen euro." Of de zorginnovatie, waarbij specialisten van de Sint Maartenskliniek in andere ziekenhuizen poli houden volgens het shop-in-shopprincipe, zodat de kennis en kunde naar de patiënt in de regio kan komen.

Maar ondanks alle goede vondsten gaat het soms ook mis. Een fabrikant wilde een handschoen voor mensen zonder een handfunctie testen, waarbij sensoren in de vingertoppen van de handschoen een voorwerp detecteren en aanzetten tot grijpen. Van Houdenhoven: "De fabrikant had er niet aan gedacht dat deze patiënten geen opponeerbare duim hebben. Ondanks de sensoren konden zo nog niets pakken."

Samenwerking

"Wij staan steeds aan de voorkant van nieuwe ontwikkelingen, maar ze zijn altijd toegepast: de innovatie moet effect hebben op het leven van de patiënt en zijn kwaliteit van leven", zo omschrijft Van Houdenhoven de innovatiekracht in de Sint Maartenskliniek. Wat is dan het recept voor een goede innovatie? Het brengt hem op de belangrijkste voorwaarde voor innovatie: samenwerking. De Sint Maartenskliniek werkt samen met universiteiten en patiëntenorganisaties, is partner van de industrie en zit in diverse internationale samenwerkingsverbanden. Soms komen bedrijven naar de kliniek met een vraag iets te testen, soms gaat de kliniek naar de industrie toe om te helpen bij het oplossen van een specifieke vraag. Van den Houdenhoven: "Bij een innovatie zijn ontwikkelaars, professionals en patiënten betrokken. Echte innovatie ligt precies op het grensvlak, waar deze drie partijen bij elkaar komen. Als een van de partijen de overhand heeft, is het geen innovatie, maar wordt het een speeltje." Naar zijn mening is innovatie in het bedrijfsleven nog te veel technologiegedreven, vanuit de opvatting dat een nieuwe vondst vast wel goed voor de patiënt zal zijn. Hij pleit voor een verschuiving naar patiëntgedreven innovatie. "Bedrijven en zorginstellingen moeten zich altijd afvragen wat een innovatie de patiënt brengt en als partners uitzoeken hoe iets te maken en in de zorg te introduceren. Wij staan hier naast de patiënt."

Innovatie in de gezondheidszorg kent nog een extra uitdaging ten opzichte van het bedrijfsleven, aldus Van den Houdenhoven. "In de zorg kun je niet zomaar een nieuwe techniek uitproberen en maar zien hoe het loopt. Miljoenen euro's verliezen aan een verkeerde gok, zoals bij Google wel kan, kan hier niet. Maar we moeten binnen de grenzen van een ziekenhuis wel durven uitproberen en kunnen accepteren dat iets mis kan gaan."

Big data

Op dit moment worden big data steeds belangrijker bij innovaties. Van Houdenhoven staat daar nog sceptisch tegenover. Hij wijst op het gebruik van big data voor de ontwikkeling van algoritmes. "Data worden in een zwarte doos gestopt en er komt een algoritme uit. Het moet duidelijk zijn welke data worden gebruikt. Stop je er bagger in, dan komt er ook bagger uit." Bovendien moet volgens hem duidelijk zijn hoe het algoritme werkt. "Die adviezen moet je kunnen snappen en kunnen toetsen, anders moeten ze verboden worden." Als fictief voorbeeld geeft hij een algoritme dat op grond van patiëntengegevens aangeeft of operatie wel of niet nodig is. "Stel dat dan de operatie misgaat, wie is dan verantwoordelijk? De dokter die het algoritme gebruikt, of het bedrijf dat het heeft ontwikkeld? Tot nu toe is alles wat een dokter doet toetsbaar; dat moet ook gelden voor algoritmes."

Van Houdenhoven vindt dat de discussie over eigenaarschap van data en transparantie van het gebruik van data, veel meer gevoerd moet worden. "Gebruik van big data komt sluipenderwijs de zorg in, terwijl basale vragen nog niet zijn opgelost. Ik wil de ontwikkeling niet stoppen, maar we moeten de ethische vragen durven bespreken." Hij verwijst daarbij naar het Cambridge Analytica-schandaal bij Facebook. "Big data in de zorg moeten alleen ten goede van de patiënt worden gebruikt, en de ontwikkelingen die daaruit voortkomen moeten toetsbaar zijn." De grote belangen die ermee gemoeid zijn, maken de discussie extra ingewikkeld. "We moeten echt nadenken over heel moeilijke vragen. Het gaat over mensen, verdeling van de verantwoordelijkheid en kwaliteit van leven." En daarmee komt hij opnieuw uit bij het uitgangspunt van de innovaties in de Sint Maartenskliniek: een volwaardige plek voor de patiënt met houdings- en bewegingsproblemen in de samenleving. ●

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

"Prix Galien MedTech Innovation Award moet een echte competitie worden"

Dit is het tweede jaar dat de Prix Galien MedTech Innovation Award wordt uitgereikt. De prijs ondersteunt waardevolle technologische innovatie in de zorg voor patiënt, mantelzorger en/of zorgverlener. Het kan daarbij gaan om medische apparatuur, eHealth-oplossingen, robotica, domotica, wearables/draagbare technologie, remote monitoring, telemedicine, serious gaming, en *virtual & augmented reality*. Juryvoorzitter Marlies Schijven, hoogleraar Chirurgie aan het Amsterdam UMC, locatie AMC, merkt dat de bekendheid van de prijs nog moet groeien.

Schijven ziet de Prix Galien MedTech graag uitgroeien tot een gerenommeerde prijs voor het veld. "Het moet een echte competitie worden, met merkbare meerwaarde voor bedrijven. Juist in een tijd dat er wat betreft technologie in de zorg veel proefballonnen worden opgelaten is toetsing gewenst. Er worden veel initiatieven gestart, vaak met kleine startsubsidies ondersteund. Dat geeft vernieuwing, wat heel goed is. Nu moeten we gaan kijken naar wat echt bijdraagt aan zinnige zorg en dat ook goed voor het voetlicht brengen.

Want pas dan kan de kracht van innovatie doorwerken." Wel vraagt ze zich af hoe medisch-technologische innovaties zo getoetst moeten worden dat zorgverleners ze ook gaan gebruiken en zorgverzekeraars dat gebruik gaan vergoeden. Schijven: "Bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen is het vanzelfsprekend dat er jarenlang onderzoek nodig is voor een middel op de markt komt." Voor medische technologie is ook een goed systeem van toetsing nodig, vindt Schijven. "We moeten actief zijn in het zoeken naar bewijsvoering, maar ook naar manieren om die bewijsvoering te versnellen. Want hoe langer een proces duurt, hoe meer het kost. Innovaties kunnen dan sneuvelen omdat een startup het hoofd niet boven water kan houden."

Inbedding in het zorgproces

"Bij eHealth-toepassingen wordt nog heel makkelijk gezegd dat de techniek betrouwbaar is, maar dat is nog maar het halve verhaal", vindt ze. "Techniek is vaak niet de beperkende factor. Is er bijvoorbeeld ook goed uitgezocht wat de voorwaarden voor gebruik zijn, of het gehele zorgproces de kwaliteit van de zorg verbetert?" Ze geeft de hartritmebewaking op afstand als voorbeeld. Daarbij zijn heel veel vragen te bedenken. "Stel dat 's nachts het hartritme van de patiënt verandert? Wie leest dit uit? Zijn de gegevens betrouwbaar? Hoe krijgt de patiënt te weten dat er iets fout is? Moet de patiënt zelf dan wel of niet gealarmeerd worden? Is er toestemming om iemand anders te alarmeren als de patiënt niet bereikt kan worden en wie is dat dan? Als handelen noodzakelijk is, wie doet dit dan? Hoe is die zorg geregeld en wie betaalt die zorg?" Het continu kunnen meten van het hartritme is dus nog lang geen garantie voor het leveren van daadwerkelijk betere zorg, meent Schijven. "We moeten daar een heel proces omheen ontwerpen en kunnen pas aan de hand van het totaalplaatje beoordelen of de zorg zinnig is. En dan kan zomaar blijken dat een ziekenhuis met de invoering van zo'n systeem veel meer werk krijgt en duurder uit is. Of dat een patiënt zich misschien wel wil verzekeren voor een dergelijke service."

Genoeg om over na te denken dus, aldus Schijven. "En dat maakt het op zich al erg leuk om deze jury voor te zitten en uit de aanmeldingen de beste oplossingen te mogen kiezen." ●

KANDIDATEN

MEDTECH INNOVATION AWARD

CardioMEMS™	Abbott
Check-Points	BD
EarlySense	Devices4Care
Hartklepgame	Edwards Lifesciences
Miracle Flute	ArtEz
SocialGenomics	SocialGenomics
	MOONSHOT
Urgostart	Urgo Medical

Jury Prix Galien MedTech Innovation Award 2019

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.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

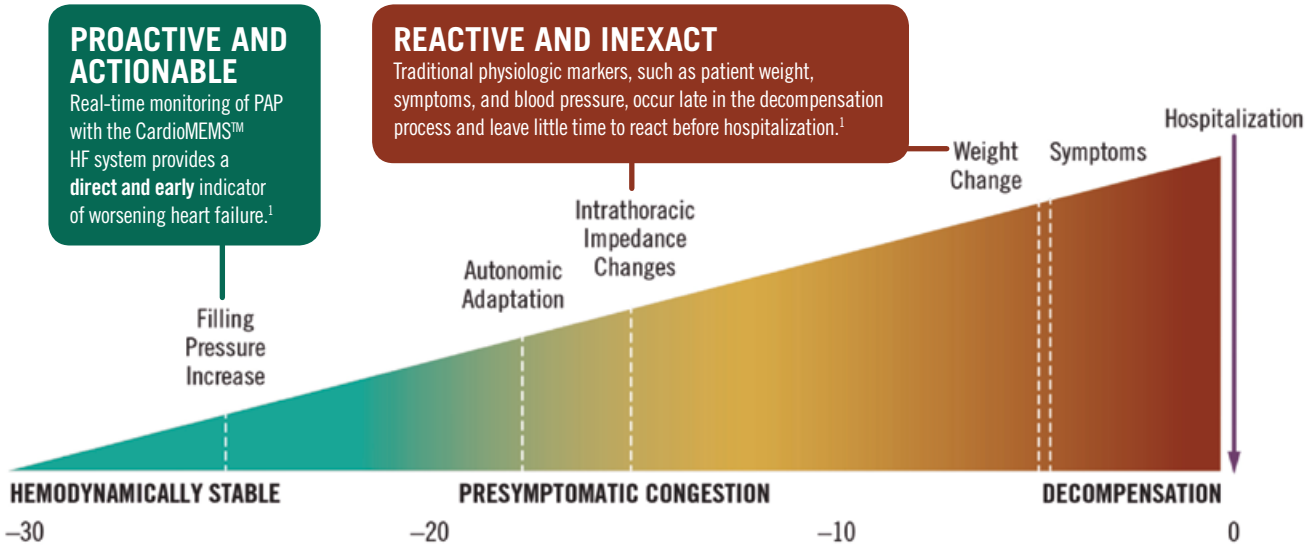
Prof. dr. J.M.C. (Jan Maarten) Schraagen
- Principal Scientist at TNO Human Factors, Soesterberg
- Professor of Applied Cognitive Psychology
- University of Twente, Enschede

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

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

LEEF NIET ALLEEN LANGER, MAAR BETER
Bij Abbott willen we u helpen zo veel mogelijk uit het leven te halen dankzij een goede gezondheid. Dit doen we met een breed scala van op wetenschap gebaseerde voedingsproducten, diagnostische apparatuur en medische hulpmiddelen. Elke dag ontdekken we weer nieuwe manieren om het leven verder te verbeteren.

CardioMEMS™ voorkomt ziekenhuisopnamen en achteruitgang van het ziektebeeld bij hartfalen



Figuur 1. Time Preceding Hospitalization (Days)[1]

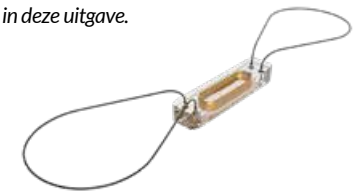
Hartfalen (HF) is een veel voorkomende aandoening, waarvoor jaarlijks 227.000 patiënten in het ziekenhuis worden behandeld. HF leidt jaarlijks tot meer dan 30.000 ziekenhuisopnamen, die gepaard gaan met meer dan 100 miljoen euro aan kosten. Het RIVM verwacht dat de last van deze ziekte in de komende jaren flink zal toenemen en dat er tot 570.00 patiënten zullen zijn in 2030.

HF komt voor als het hart zwak is en niet voldoende bloed het lichaam in pompt, of als het hart te stijf is om goed te vullen tijdens de pompcyclus. Dit leidt tot decompensatie, een levensbedreigende situatie die typisch leidt tot een ophoping van lichaamsvocht in het gehele lichaam. Decompensatie gaat altijd gepaard met een toenemende druk in de arteria pulmonalis (PA). Voordat het CardioMEMS™ HF-systeem gebuikt werd, werd decompensatie behandeld op basis van symptomen (kortademigheid, toename van gewicht en/of bloeddruk). Hierdoor blijft decompensatie vaak onopgemerkt wat leidt tot een toename van de symptomen en uiteindelijk tot een ziekenhuisopname. Door de PA-druk te meten kan de decompensatie tot wel 30 dagen eerder opgemerkt en behandeld worden en kan achteruitgang van de ziekte en een ziekenhuisopname worden voorkomen, zie figuur 1.

Het CardioMEMS™ HF-systeem, een drukmeter die geplaatst wordt in de PA, geeft artsen de mogelijkheid om hun HF-patienten, met een hoog risico op een ziekenhuisopname, beter te behandelen en ziekenhuisopnamen te voorkomen. Het CardioMEMS™ HF-systeem geeft vroegtijdig inzicht in de cascade van hartfalen-decompensatie, ver voordat traditionele telemonitoring dat kan. Door de medicatie op basis van deze informatie te personaliseren kan een stabiele klinische situatie voor de patiënt worden gecreëerd en kunnen ziekenhuisopnamen worden voorkomen.[2]

Het CardioMEMS™ HF-systeem heeft een sterk veiligheids- en effectiviteitsprofiel ten opzichte van de huidige standaard, gebaseerd op gerandomiseerde, real world en retrospectieve data en heeft zowel een FDA- als CE-label. Tevens is CardioMEMS™ opgenomen in de ESC (European Society of Cardiology) richtlijn voor HF. Het systeem wordt momenteel in een Nederlandse setting getest tegen Nederlandse standaardzorg binnen een voorwaardelijk toelatingstraject in de MONITOR HF studie.

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



CARDIOMEMS™ HF SYSTEM

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

BD is een wereldwijd medisch-technologisch bedrijf met als doelstelling 'Advancing the world of health'. Al meer dan 120 jaar bevordert BD medische innovatie, diagnostiek en zorg. BD ontwikkelt innovatieve technologieën, diensten en oplossingen die zowel de therapie van patiënten als klinische processen voor zorgverleners verbeteren. Het bedrijf helpt klanten om zorg te verbeteren, kosten te verlagen, efficiëntie te verhogen en veiligheid te verbeteren. BD heeft 65.000 medewerkers en is actief in nagenoeg alle landen. In Nederland heeft BD vierhonderd medewerkers, verdeeld over drie locaties: het kantoor in Vianen, de productieafdeling in Drachten en de research- en developmentafdeling, ook in Drachten.

Snelle screening van patiënten op bijzonder resistente carbapenemase producerende organismen

De toenemende antimicrobiële resistentie (AMR) is een van de grootste wereldwijde uitdagingen. Door het toenemende gebruik van antibiotica ontstaan er micro-organismen die ongevoelig worden voor het gebruikte middel. Bacteriën en andere micro-organismen kunnen resistent worden tegen meerdere, of zelfs tegen alle beschikbare middelen. Hierdoor ontstaan infecties die niet of nauwelijks meer te behandelen zijn en bovendien ook overgedragen kunnen worden aan anderen. Op dit moment overlijden er in Europa 25.000 mensen en wereldwijd 700.000 aan de gevolgen van AMR. Als er niet wordt ingegrepen, is de verwachting dat er in het jaar 2050 wereldwijd 10 miljoen mensen per jaar zullen overlijden aan de gevolgen van AMR en dat de potentiële kosten 100 biljoen zullen bedragen[1].

Carbapenemase producerende organismen

Carbapenems zijn een klasse van antibiotica met een brede activiteit. Deze worden vaak gebruikt voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door multiresistente bacteriën, waartegen vele antibiotica al niet meer werkzaam zijn. Carbapenems worden hierdoor ook last-resort antibiotica genoemd. Bacteriën kunnen óók resistent zijn tegen deze carbapenems wanneer zij het enzym carbapenemase produceren, dat carbapenems onschadelijk kan maken. Deze bacteriën worden ook carbapenemase producerende organismen (CPO) genoemd. CPO's zijn resistent tegen vele en soms alle beschikbare antibiotica. Infecties met CPO hebben dan ook een zeer hoge mortaliteit, zijn moeilijk of niet te behandelen en kunnen zich snel verspreiden[2,3]

Ter bestrijding van AMR, en specifiek CPO, is een belangrijke rol weggelegd voor de diagnostiek. Door snelle en accurate diagnostiek kan een patiënt zo snel mogelijk en met het juiste antibioticum behandeld worden. Patiënten met een verhoogd risico voor dragerschap/infectie – door bijvoorbeeld verblijf in een buitenlands ziekenhuis – worden geïsoleerd bij opname om eventuele verspreiding te voorkomen. Het isoleren van patiënten is erg duur en ook nadeling voor de patient. Patiënten in isolatie zijn vaak eenzaam, worden minder vaak bezocht door zorgverleners en hebben een hogere kans op bijvoorbeeld doorligwonden en valincidenten[4-6]. Door snel en accuraat te bepalen of een patiënt drager is, kan een patiënt ofwel uit de isolatie, ofwel correct voor CPO behandeld worden.

Snelle screening op CPO

Met de BD MAX™ Check-Points CPO-kit is het mogelijk om patiënten met een risico op dragerschap binnen 2,5 uur te identificeren. Ook wordt meteen het type carbapenemase-gen bepaald, wat belangrijk is voor de behandeling en epidemiologie. Dit is een zeer grote verbetering ten opzichte van de normaal gebruikte kweek, die 24 tot wel 48 uur kan duren. De snelle screening maakt accurate en tijdige infectiepreventie mogelijk en negatieve patiënten kunnen veel sneller uit isolatie. Dit levert een directe kostenbesparing op, verbetert de patiëntenervaring, vermindert de kans op verspreiding van CPO en levert zo een bijdrage aan het voorkomen van de verspreiding van AMR.

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

Producten zijn voorzien van CE-markering in overeenstemming met de Europese Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.

Tenzij anders aangegeven, zijn BD, BD Logo en alle andere merken eigendom van Becton, Dickinson and Company. © 2019 BD
© 2019 Becton, Dickinson B.V. – Lange Dreef 11, 4131 NJ Vianen

Check-Points
rapid molecular detection

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

Devices4Care, exclusief importeur/distributeur van EarlySense, is een netwerkorganisatie van specialisten op het terrein van life science, informatietechnologie (it), gezondheid en zorg. Devices4Care levert innovatieve producten en diensten ten behoeve van een betere, doelmatiger zorg voor patiënten. Uitgangspunt voor alle activiteiten is: met wetenschappelijk bewezen technieken zorgprofessionals ondersteunen in het verbeteren van de gezondheid en het welzijn van mensen. Behalve de levering van EarlySense verzorgt Devices4Care ook de installatie, technische ondersteuning, training en scholing voor de medische staf in de bediening van de apparatuur. Devices4Care is tien jaar geleden opgericht door Pieter van Roon (directeur).

Devices4Care wil met EarlySense patiëntveiligheid waarborgen door continue contactloze monitoring

Innovatief systeem voor monitoring van vitaal bedreigde patiënten en valpreventie bij kwetsbare ouderen

Hoe houd je op een drukbezette, reguliere verpleegafdeling vitaal bedreigde patiënten of kwetsbare ouderen permanent in de gaten? Drie controles per dag zijn bij vitaal bedreigde patiënten doorgaans onvoldoende, met een groot risico voor de patiëntveiligheid tot gevolg. Devices4Care introduceert het EarlySense systeem dat verslechtering van de patiënt in 'een vroeg stadium detecteert, zodat eerder en gerichter actie kan worden ondernomen.

Veranderingen in de vitale functies hebben een voorspellende waarde

Studies hebben aangetoond dat een vitaal bedreigde patiënt 6-8 uur voorafgaand aan een cardiopulmonair event signalen afgeeft die duiden op een beginnende verslechtering. Deze signalen uiten zich in veranderende vitale functies. Doorgaans worden hartslagfrequentie, bloeddruk, lichaamstemperatuur, zuurstofsaturatie (en soms ademhaling) driemaal per dag met spot checks gemeten. De waarden van vitale functies fluctueren echter gedurende 24 uur in een bepaald ritme en zijn per individu verschillend. Lichte veranderingen worden daarom soms niet opgemerkt en grotere veranderingen die tussentijds plaatsvinden, te laat.

Ademhaling, de belangrijkste - vaak 'vergeten' - vitale functie

Er is wereldwijde consensus dat van de vitale functies de ademhalingsfrequentie de meest voorspellende parameter is bij een verslechterende toestand van de patiënt. Het is echter moeilijk om de ademhaling accuraat te meten en het is een tijdrovend proces. Daarbij blijkt de ademhalingsfrequentie niet 'top of mind' te zijn bij zorgprofessionals en wordt deze niet goed begrepen.

Continue monitoring: extra ogen en oren

De probleemstelling: hoe kunnen we vitaal bedreigde patiënten op een afdeling eerder herkennen en adequaat bewaken zonder dat de patiënt daarvan hinder heeft? Zeker gedurende de nacht, met een beperkte zorgbezetting, is dit geen sinecure. Vaak eist een aantal ernstig zieke patiënten de aandacht op, maar wie let er dan op alle anderen?

Technologie, in de vorm van continue monitoring, blijkt de oplossing. De laatste jaren is veel wetenschappelijk bewijs geleverd dat vitaal bedreigde patiënten hierdoor beter worden bewaakt en dat verslechtering eerder wordt opgemerkt. Maar niet van alle systemen is de betrouwbaarheid (vooral bij de ademhalingsfrequentie) en de doelmatigheid voldoende aangetoond. Acceptatie door de patiënt is een eerste voorwaarde. Als die het systeem als hinderlijk ervaart, is er kans op onbetrouwbare metingen, zoals bij systemen met plakkers op het lichaam.

Koploper - het continue contactloze EarlySense patiëntveiligheidssysteem

EarlySense is het enige volledig contactloze systeem. Het meet door middel van een gevoelige sensor onder het matras of het stoelkussen de ademhaling, hartslag en de mate van beweging. De patiënt voelt zich vrij doordat hij/zij niet is verbonden met plakkers, slangen of snoeren. De vitale functies worden vanuit een unit bij het bed 24/7 doorgegeven aan een centrale met beeldscherm met alle data van de patiënt. Trendweergaves geven een indicatie van de conditie van de patiënt. Wanneer daarin afwijkingen ontstaan, waarschuwt het systeem. Bij patiënten met een valrisico geeft het systeem een melding nog vóór de patiënt het bed verlaat. Studies hebben aangetoond dat het EarlySense systeem het aantal valincidenten met 48% kan reduceren. Klinisch is aangetoond dat door vroege herkenning van complicaties de gemiddelde ligduur met 7-8% kon worden gereduceerd. Inmiddels heeft een aantal toonaangevende ziekenhuizen EarlySense in huis. Er zijn al levens mee gered.

Meer informatie:
www.devices4care.com

EarlySense
Proactive Patient Care

Edwards Lifesciences is wereldleider op het gebied van medische innovaties voor chronische structurele hartziekten, intensive care en chirurgische monitoring. Gedreven door onze passie om patiënten te helpen, werken we samen met artsen aan de ontwikkeling van innovatieve technologieën op het gebied van structurele hartaandoeningen en ic-bewaking, om zo levens van patiënten te redden en verbeteren.

Eerste geaccrediteerde hartklepgame voor huisartsen

Dr. Renée van den Brink:
"Goed luisteren kan levens redden"

In augustus vorig jaar werd de eerste, geaccrediteerde hartklepgame geïntroduceerd. Sindsdien hebben meer dan 1.200 eerstelijnsartsen en verpleegkundig specialisten met succes de game afgerond. De ontwikkelaars zijn dr. Renée van den Brink, cardioloog en plaatsvervangend opleider in het Amsterdam UMC en dr. Janneke Wittekoek, cardioloog in de Heartlife Klinieken. De hartklepgame is ontwikkeld om de kennis van het cardiologisch consult en auscultatie skills met de stethoscoop te vergroten. Door toepassing van digitale technieken, geluid en beeld kan de speler luisteren naar het hart, de patiënt ondervragen en onderzoeken om tot de juiste diagnose te komen. De game is beschikbaar in de App store, Google Play store en op hartklepgame.nl. Succesvol spelen wordt beloond met een accreditatiepunt.

Horen en zien van levensbelang

Eén op de acht mensen boven de 75 jaar heeft een aortaklepstenose, de meest voorkomende hartklepziekte. Dit aantal zal met de vergrijzing en steeds ouder wordende bevolking toenemen.[1] Een hartruis is een belangrijk, eerste signaal van een hartklepziekte, en het tijdig ontdekken ervan kan levensreddend zijn.[2,3] Van den Brink: "In de hartklepgame leert de arts als een medical detective de patiënt op de juiste manier te ondervragen en te onderzoeken om zo hartklepziekten te herkennen en te beoordelen. Je kunt je auscultatie skills oefenen en je kennis van het cardiologisch consult vergroten. Dit zijn basisvaardigheden die iedere arts niet uit het oog mag verliezen."

In een virtuele spreekkamer komt een patiënt met klachten voor een consult. Het is aan de speler om via de juiste vragen de anamnese af te nemen en te bepalen wat er aan de hand is. Na het stellen van de juiste vragen volgt het lichamelijk onderzoek, zoals luisteren naar het hart met de stethoscoop en een bloeddrukmeting. De speler slaat zijn bevindingen op in een patiëntendossier. Als de gamer het protocol goed doorloopt, zorgvuldig 'ziet en luistert', komt hij tot de juiste diagnose en kan hij al dan niet verwijzen.[4] Scores worden behaald in diverse levels en uitgedrukt in een tevredenheidspercentage van de patiënt. Bij een score van 87% of hoger wordt een accreditatiepunt toegekend.

Positieve waardering

De hartklepgame wordt positief beoordeeld. Na 1 maand beloonden 185 deelnemende artsen de game met 4 sterren. Een online survey onder 148 BIG-geregistreerde spelers liet zien dat de game als zeer waardevol wordt beoordeeld en bovendien dat men vaker zal gaan ausculteren. In april 2019 heeft de Dutch Society for Simulation in Healthcare een 3-sterrenkwalificatie toegekend aan de hartklepgame.[5]

De hartklepgame draagt bij aan verbetering van de zorg. Ernstige klepgebreken zoals een aortaklepstenose zijn gewoon te horen met een stethoscoop. Als de patiënt niet tijdig de diagnose krijgt en wordt geopereerd, is de kans op overlijden na 2 jaar 50%.[1]

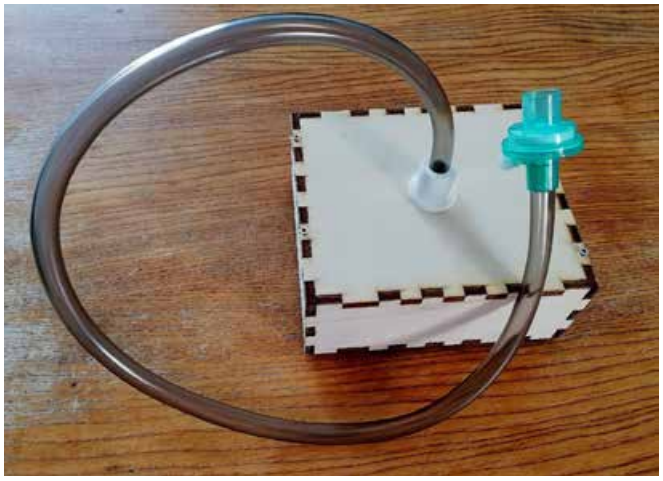
Meer informatie is te vinden op hartklepgame.nl. De game is een concept van Public Eyes Healthcare Communications en is mogelijk gemaakt met een onvoorwaardelijke financiële bijdrage van Edwards Lifesciences.

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

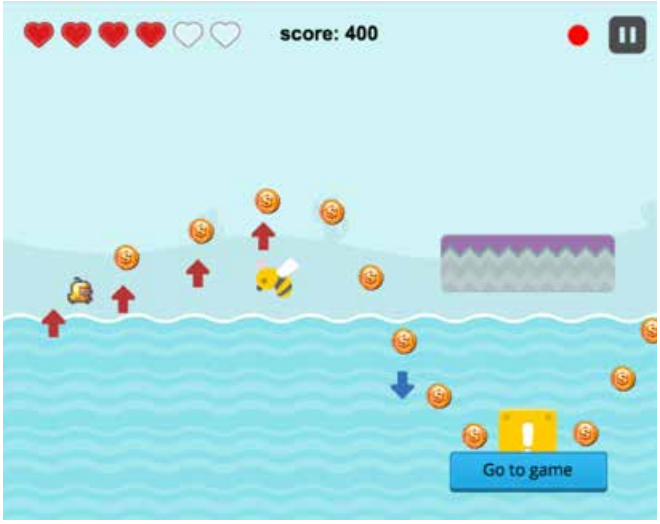
HARTKLEPGAME.NL

ArtEZ University of the Arts prepares students for professions in which art, knowledge and creativity play a central role. The Professorship of Music Therapy focuses on deepening the core values of music-based therapeutic interventions using research, practice and clinical application, as well as approaches from a wide range of medical, neuroscientific, therapeutic and technological applications. This in turn translates into optimizing music as an intervention in human healthcare, welfare and (special) education.

Breathing exercises and gamified music therapy for children with Duchenne Muscular Dystrophy



Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the second most common gene disorder that affects predominantly male subjects. The most recent prevalence report states that, coupled with Becker muscular dystrophy, it affects 1 out of 7250 male children aged between 5 and 24 years[1]. DMD entails a progressive degeneration of muscle functionality, usually starting from the lower limbs progressing to the upper part of the body. Eventually, it affects the respiratory and cardiac muscles leading to a premature death in the late teens or early twenties of the patients. To postpone the late stage respiratory decline, which eventually forces the children to be subjected to invasive operations such as tracheotomy or to become dependent on different kinds of electronic equipment for ventilation and coughing assistance, a constant training in the early stage of the disease has proven to improve quality of life and prolong the life expectancy of the subjects[2]. The therapy usually consists of a series of breathing exercises aimed at maintaining the functionality of the respiratory muscle. However, without the inclusion of an engaging factor, there is a significant chance of abandonment of the therapy when the children move to a different school, as reported by physiotherapists in the field. Adding gamification and forms of music-therapeutic interventions increases the engaging factor. This has led us to develop a hardware prototype, which senses the breathing pattern of a person (direction, strength and duration) and sends it to a central server, which in turn communicates this data to the game client. The prototype therefore serves as a game controller. Children affected by DMD can therefore use this controller to play a video game enhanced with musical ques. As a 'by product' of this game, children train their respiratory muscle in an engaging and enjoyable way.
As for the game itself, it was built as a runner game in which the player needs to collect as many coins as possible to achieve a high-score. It incorporates a leaderboard as a gamification component and an audio track is used as a 'hint system', suggesting to the player when to carry out actions based on the dynamics and the beat of the music. However, the goal of the project is to develop a system which allows a set of devices, each one addressing a specific rehabilitation exercise as controller of the game, to be connected to a central unit. The game could then be played by multiple players using different ways to control the main character. Preliminary results show that this system can offer a significant health benefit to children affected by DMD.



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

Miracle Flute
ADEMHALING, LONGCAPACITEIT EN COGNITIE

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

SocialGenomics MOONSHOT brengt patiënten met zeldzame ziekten en kanker, hun dierbaren en gepassioneerde wetenschappers bijeen in een global community, om de beste behandeling te vinden en baanbrekend onderzoek te versnellen. Met smart technology zorgt het netwerk voor een connectie tussen mensen met zeldzame genmutaties. Dit vermindert de eenzaamheid onder deze groep en maakt levensreddende informatie vanuit alle werelddelen toegankelijk, waardoor onderzoekers sneller nieuwe, betere en goedkopere (gentherapie)behandelingen op de markt kunnen brengen. Afgelopen jaar won SocialGenomics onder meer de global 'Access to Healthcare Award 2019' (Sandoz/Novartis, USA), en werd zij erkend als 'young gamechanger' door One Young World en NASA iTech.

MEDTECH INNOVATION AWARD

SocialGenomics creëert toegang tot levensreddende informatie voor ieder mens op aarde

GENOMICS + TECHNOLOGIE = MEDISCHE DOORBRAAK

Geraakt door de patiënt met een zeldzame ziekte, en gefascineerd en gemotiveerd door de kracht van genomics, schreef ik me in bij Harvard om me te specialiseren in neurowetenschappen en genomics. Maar voor het bestrijden van zeldzame ziekten en kanker bleek dat kennis van genomics alleen niet genoeg is. Ik kwam tot de overtuiging dat het alleen in combinatie met technologie die patiënten en wetenschappers met elkaar verbindt, mogelijk is om op grote schaal medische doorbraken te realiseren. Dit helpt immers niet alleen de patiënt van nu, patiënten kunnen ook elkaar helpen én de overlevingskansen van komende generaties verbeteren.

Wat is eigenlijk zeldzaam? Wereldwijd lijden immers meer dan 400 miljoen mensen aan een zeldzame ziekte. Alleen is de levensreddende informatie over zeldzame ziekten en kanker gefragmenteerd. De opslag van informatie over de behandelingen, uitkomsten en patiëntervaringen blijft immers beperkt tot het computersysteem van die ene arts in dat ene ziekenhuis.
Vanuit de patiënt gezien, is het delen van informatie met een lotgenoot niet alleen fijn, het kan ook erg nuttig zijn. Bij welke behandelingen heeft de ander baat en hoe ziet de toekomst eruit? Door ervaringen uit te wisselen kunnen patiënten elkaar helpen. Maar voor mensen met een zeldzame ziekte ligt het niet zo eenvoudig. Want waar vind je zo'n lotgenoot?

Daarbij bestaat voor slechts 5 procent van alle ziektes een behandeling, en faalt 85 procent van alle medische trials door gebrek aan mensen die aan het onderzoeksprofiel voldoen. Terwijl met de huidige medische kennis voor heel veel ziekten 'targeted' therapieën kunnen worden ontwikkeld.
Dit riep bij mij de vraag op hoe smart technology kan worden ingezet om de kloof tussen patiënten en wetenschappers te overbruggen. Dit werd SocialGenomics, een global network, waarin het mogelijk is om patiënten, hun geliefden en wetenschappers aan elkaar te koppelen door middel genomics & AI. Iedereen die toegang heeft tot internet kan zich aanmelden en een persoonlijk profiel aanmaken in een vertrouwde omgeving waarin privacy en security volgens de hoogste norm gewaarborgd zijn. SocialGenomics overbrugt op revolutionaire wijze de traditionele kloof tussen patiënt en gepassioneerd wetenschapper. Met onze hoogstaande netwerktechnologie lossen wij het grootste probleem van drug-discovery bedrijven op. Dat is revolutionair!

SocialGenomics is een community die betekenisvolle connecties mogelijk maakt met mensen wereldwijd. Dat biedt hoop en support. Door connectiviteit kunnen patiënten elkaar helpen levensreddende informatie vanuit alle werelddelen toegankelijk maken, waarmee ze onderzoekers helpen om sneller nieuwe, betere en goedkopere (gentherapie)behandelingen op de markt te brengen. Door technologie als enabler kunnen wij mensen op basis van hun echte ziekteoorzaak toegang geven tot de persoonlijke support en zorg die ze nodig hebben. Hiermee transformeren wij 'one size-fits-all' benadering naar persoonlijke zorg op maat: van afhankelijkheid naar zelfregie! En daarmee redden we levens. Heel véél levens.

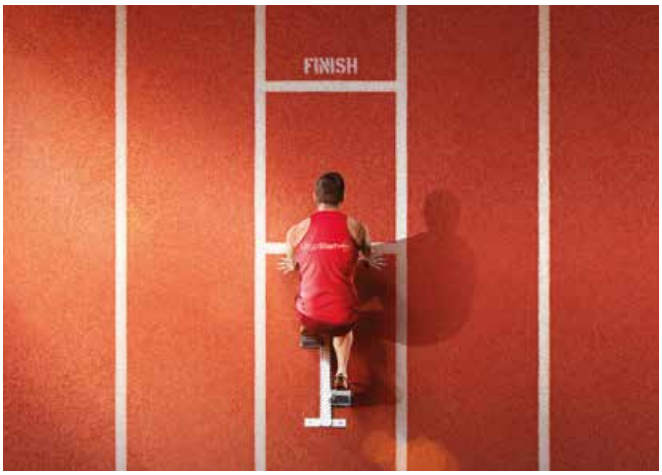
MOONSHOT-ambitie: Ons doel is levensreddende informatie voor iedereen beschikbaar te maken. De ambitie is het realiseren van 1 miljard levensreddende connecties per 2025. Ben jij onze volgende levensreddende connectie?

Volg ons op social media en meld je aan via susanne@socialgenomics.co!

SocialGenomics

Urgo Medical is de medische divisie van Laboratoires Urgo, een Frans familiebedrijf dat dateert uit 1880. Urgo Medical is dé expert op het gebied van wondverzorging. Wij bieden innovatieve oplossingen in de wondzorg, die patiënten helpen om hun leven te leiden zoals het was voordat ze een wond kregen. Alle patiënten moeten zich comfortabel in hun lichaam voelen. Patiënten en hun familie worden betrokken bij de ontwikkeling van nieuwe producten. Onze onderzoeksteams werken nauw samen met verschillende disciplines in de zorg. De waarden van Urgo Medical zijn te omschrijven al innovatief, menselijk en moedig.

Urgostart geneest 60% meer patiënten met diabetische voetulcera



Het UrgoStart®-verband is het eerste verbandmiddel met aantoonbare klinische werkzaamheid bij chronische wonden met een vasculaire component, en in het bijzonder bij diabetische voetwonden met neuro-ischemische oorsprong. Dankzij de innovatieve component sucrose-octasulfaat (NOSF) is UrgoStart® het eerste verband dat zich kwalificeert als een 'lokale behandeling'.

De diabetische voet, een zware last voor patiënten

Ongeveer 19-34% van de diabetespatiënten krijgt minstens één keer te maken met een diabetische voet. Met name de neuro-ischemische ulcus wordt gekenmerkt door perifere neuropathie en arteriële ziekte, en is verantwoordelijk voor 50-70% van de diabetische voetwonden. De hoge prevalentie van infectie en amputatie die wordt geassocieerd met deze wonden heeft een significante invloed op de prognose van diabetische patiënten met deze wonden. 'L'Assurance Maladie' in Frankrijk schat de kosten van amputatie of voetklachten bij ziekenhuisopname op 660 miljoen euro per jaar. De uitdaging bij dit soort wonden is een snellere genezing.

Onderzoek van Urgo Medical zet grote stappen voor deze patienten

Urgo Medical heeft een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie uitgevoerd, EXPLORER, die exclusief is gericht op diabetische voetulcera van neuro-ischemische oorsprong. De studie is uitgevoerd in vijf Europese landen met 240 patiënten. Daarin zijn de effectiviteit en tolerantie van het UrgoStart-verband® (TLC-NOSF-matrix) vergeleken met die van een neutraal verband op neuro-ischemische diabetische voetulcera, met als voornaamste criterium de volledige genezing van de wond. In vergelijking met de controlegroep was in de UrgoStart®-groep de genezingssnelheid significant hoger (60% meer patiënten genezen wonden) en de genezingsduur significant korter (gem. 60 dagen minder). Het UrgoStart®-verband vertegenwoordigt tot op heden de enige therapeutische strategie voor de behandeling van voetwonden met een neuro-ischemische oorsprong bij de diabetespatiënt.

Een internationaal erkende Franse innovatie

De recente publicatie van deze studie in het medische tijdschrift *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, getuigt van de kwaliteit van de studie, de reikwijdte van de bevindingen en erkenning van deze therapeutische vooruitgang door de medische gemeenschap. De Franse Prix Galien en de prijs voor 'Meest Innovatieve Product' van *The Journal of Woundcare* in 2019 zijn tevens tekenen van erkenning voor de innovatie achter UrgoStart®.

Inmiddels heeft het Engelse *National Institute for Care & Health Excellence* een aanbeveling gegeven voor de inzet van TLC-NOSF bij diabetische voetwonden en heeft de *International Working Group on Diabetic Foot* in mei dit jaar TLC-NOSF genoemd in hun richtlijnen voor de behandeling van diabetische voetwonden. De toekenning van de Nederlandse Prix Galien zou voor Urgo Medical een extra teken zijn dat we met de ontwikkeling van UrgoStart® en de daaraan verbonden producten, een weg zijn ingeslagen die een grote verbetering in het leven van mensen met diabetes kan bieden.

UrgoStart

Jeffrey Beekman

Jingyuan Fu

Tina Vermonden

“We hebben in vier jaar naar een klinische toepassing toegewerkt”

In 2012 werd het onderzoek van Jeffrey Beekman nog afgewezen voor een VIDI-subsidie van NWO. Twee jaar later deed de eerste CF-patiënt mee aan een trial met de ontwikkelde zweltest. Nu is Beekman genomineerd voor de *Prix Galien Research Award* en zit hij in de VICI-procedure bij NWO. “Wat toen innovatief was, is nu een groot onderzoeksveld.”

Jeffrey Beekman had in 2014 zichzelf voorgedragen voor de Prix Galien, op aanraden van zijn hoogleraar. “Toen is het net niet gelukt. Maar mijn onderzoek had volgens de jury wel potentie.” Hij was verrast toen ditmaal de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting hem wilde voordragen. En ‘heel vereerd’ over de nominatie: “Nu hebben we het onderzoek meer kunnen waarmaken.” De nominatie is een kroon op zijn werk, maar stemt hem ook nederig. “Wie ben ik om met de eer te strijken van iets wat je als team doet?”

Beekman zocht naar een manier om bij CF-patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met bestaande medicijnen, in het laboratorium te kunnen testen of medicijnen bij hen toch zouden werken. Allereerst moest hij een manier vinden om basaal wetenschappelijk onderzoek te doen bij CF-patiënten. Omdat er destijds nog geen organoïden van de long bestonden, gebruikte hij organoïden van de darm van CF-patiënten. Het bleek een gouden greep. “Organoïden van darmslijmvlies werkten juist beter dan die van longweefsel, omdat longweefsel complexer is en andere celtypes bevat.”

Zijn onderzoek verliep crescendo. Een tweede mijlpaal volgde met de ontwikkeling van de zweltest. Ook deze test kwam min of meer toevallig tot stand uit een zijproject van een aio. “Zij kweekte darmorganoïden en voegde daar forskoline aan toe om te bestuderen wat er gebeurt na het activeren van het zoutkanaal *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) dat bij CF-patiënten niet goed werkt. Ze kwam mijn kamer oprennen en riep ‘de cellen zwellen!’ In een uur tijd werden de orgaanbolletjes 200 procent groter.” Beekman legt uit: “Het forskoline zet het CFTR-kanaal in de membraan open, waardoor de minidarm zout en vloeistof opneemt en zichzelf oppompt. Dit gebeurt niet bij organoïden van CF-patiënten, omdat die CFTR missen.”

De onderzoekers bleken een test in handen te hebben die de CFTR-activiteit en vervolgens ook de effectiviteit van medicijnen meet. Beekman: “Het is een heel simpele test, die makkelijk groot is op te schalen. Wij hebben de test gepatenteerd.” De test is vervolgens in academische setting gevalideerd bij patiënten. Aan die trial hebben 36 CF-patiënten deelgenomen, een deel van hen had een zeldzame mutatie die niet in aanmerking komt voor deelname aan reguliere medicijnentrials. Op dit moment is op Europees niveau validatie gaande in trials met 500 patiënten. Daarna kan registratie bij de EMA worden aangevraagd.

Beekman ziet uit naar de uiteindelijke implementatie in de reguliere zorg. Hij is trots op zijn onderzoeksteam. “We hebben in vier jaar tijd naar een klinische toepassing toegewerkt.” Voor hem als basaal wetenschapper is het belangrijkste dat onderzoek in het laboratorium het leven van mensen verandert. “Papers zijn mooi, maar de impact op mensen is een overtreffende trap. Ik heb de eerste patiënt zien opknappen. Die zit nu vijf jaar op medicatie, terwijl hij daarvoor vrijwel aan een longtransplantatie toe was. Als ik mensen spreek over wat ons onderzoek voor hen heeft betekent, krijg ik kippenvel.” ●

Jingyuan Fu, adjunct-hoogleraar Genetica in het UMC Groningen is regelmatig van biomedische discipline gewisseld. Daarbij stort ze zich telkens op onontgonnen onderzoeksterrein en gaat de grootste uitdagingen aan. Alles om haar einddoel, *personalized medicine*, te bereiken. Nu ligt haar focus bij het microbioom als sleutel naar de individuele behandeling. Haar werk voor dit nieuwe concept dat nog in de kinderschoenen staat, levert haar de nominatie voor *Prix Galien Research Award 2019* op.

"Pharmacomicrobiomics is een revolutie voor het geneesmiddelenonderzoek"

De nominatie kwam voor haar 'totaal onverwacht'. "Ik ben geen hard core farmaceutisch wetenschapper. Ik heb gewerkt met genetici, bioinformatici, biochemici, farmaceutisch onderzoekers en nu met microbiologen. Bovendien werk ik niet aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, maar juist met medicijnen die allang op de markt zijn." Het typeert een vrouw die geen persoonlijke aandacht vraagt, maar louter haar onderzoeksveld in de schijnwerpers wil plaatsen en wil introduceren bij de farmaceutische industrie. "Pharmacomicrobiomics betekent echt een revolutie. Ik nodig mensen uit om dit verder tot ontwikkeling te brengen."

Jingyuan verwonderde zich erover dat patiënten zeer verschillend reageren op medicijnen. En dat terwijl er een breed scala aan medicijnen beschikbaar is en heel veel tijd en geld gestoken wordt in het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. Zij was nieuwsgierig of er een manier was om de effectiviteit van reeds bestaande medicijnen te verbeteren, door informatie over het genoom aan te vullen met kennis over het darmmicrobioom. "Tot nu toe maakt de *personalized medicine* alleen gebruik van genetische informatie. Dat is goed, maar we kunnen niets veranderen in de genetische make-up; onze genetische samenstelling is een feit sinds we zijn geboren." Het microbioom is daarentegen wel te manipuleren. "Als we de rol van het microbioom in het metabolisme van geneesmiddelen kunnen ontrafelen, kunnen we op twee manieren *personalized medicine* verbeteren. We kunnen vanuit de respons van het darmmicrobioom op medicijnen vooraf voorspellen welke medicijnen wel en niet werken. Daarnaast kunnen we tijdens een behandeling het darmmicrobioom moduleren om op individueel niveau de werking van het geneesmiddel te verbeteren."

Fu publiceerde in 2016 een baanbrekend artikel *in Science* waarin zij aantoonde dat veel medicijnen voor ongunstige veranderingen zorgen in de samenstelling en diversiteit van het darmmicrobioom. Zij leverde daarmee een stevig bewijs voor het concept '*pharmacomicrobiomics*'. Omdat in vitro- en diermodellen de farmacokinetiek van medicijnen in mensen onvoldoende kunnen voorspellen, ontwikkelde zij met haar onderzoeks-groep de *organ-on-a-chip*-technologie. Deze methodiek werkt ze op dit moment binnen het *Netherlands Organ on a Chip Initiative* (NOCI) verder uit naar een individueel geneesmiddelentest-systeem. Ze is zeer trots op het teamwerk van de onderzoeksgroep van het microbioom-centrum van de Rijksuniversiteit Groningen, dat een biobank met microben van de neus, keel en darm heeft opgezet. "We hebben nu een belangrijke bron voor allerlei vormen van onderzoek."

Inmiddels zijn er een *gut-on-a-chip*, *brain-on-a-chip* en *heart-on-a-chip* en werft NOCI fondsen voor het maken van een *liver-on-a-chip*. "Er zijn nog veel technologische uitdagingen, maar het systeem is al bruikbaar voor medicijntests in een laboratorium. Ik denk dat over vijf jaar het systeem is opgeschaald voor een wijdverbreid gebruik van tests die kunnen leiden tot het vinden van het meest geschikte medicijn voor iedere individuele patient." ●

“Omdat ik beide onderzoeksgebieden begrijp, kan ik ze verbinden”

Tina Vermonden past haar fundamentele kennis van de polymeerchemie toe in het biomedisch onderzoek. Haar onderzoek is vernieuwend en juist dat, in combinatie met haar inzet om totaal verschillende disciplines met elkaar te verbinden, heeft ertoe geleid dat ze tot de finalisten van de *Prix Galien Research Award 2019* behoort.

Tina Vermonden was vooral ‘verbaasd’ toen haar leidinggevende om haar cv vroeg voor de voordracht voor de *Prix Galien Research Award 2019*. “Die voordracht betekent dat ik het Departement Farmaceutische Wetenschappen mag vertegenwoordigen als een van de beste wetenschappers. Dat is een hele eer.” Het stemt haar ook bescheiden. “Mijn onderzoek is heel vernieuwend, maar ik vind het moeilijk om te zeggen dat ik boven anderen uitsteek. Ik zie hier heel erg veel goede wetenschappers.”

Vermonden verbindt in haar onderzoek haar kennis van d e polymeerchemie met die van de biomedische wetenschappen. Haar belangrijkste focus ligt bij de regeneratieve geneeskunde en daarnaast werkt ze aan drug-delivery-systemen. “De vertaling van fundamenteel chemische processen naar de biomedische wereld is lastig, omdat het gaat om materialen in levend weefsel. Het is moeilijker dan het ontwikkelen van een coating voor vliegtuigen. Je hebt te maken met veiligheidsaspecten en mag geen toxische materialen gebruiken. Bovendien verstaan fysisch-chemici en medici elkaars taal niet.” “Maar”, vervolgt zij, “omdat ik beide onderzoeksvelden wel begrijp, kan ik ze aan elkaar verbinden.”

Haar werk start met de eisen die een klinische toepassing aan materialen stelt. “Die ontdek ik door in gesprek te gaan met de arts. Zo krijg ik informatie over de stabiliteit en de grootte van het materiaal waar het om gaat. Die informatie kan ik weer vertalen naar moleculen om het materiaal van te maken.” Ze noemt haar bijdrage aan de ontwikkeling van levende implantaten voor de behandeling van kraakbeenschade als voorbeeld. “Hier moet het gaan om stevig materiaal dat tegelijk ruimte biedt aan cellen. Dat zijn eigenlijk twee conflicterende eisen. Het materiaal moet bovendien printbaar zijn: vloeibaar als het uit de printerkop komt, maar vast als het geprint is in een anatomisch relevante vorm. Cellen moeten erin kunnen overleven en goed kunnen groeien en ten slotte moet de vorm ook nog behouden blijven.” Al deze voorwaarden leidden naar het idee voor de ontwikkeling van een printbare hydrogel.

In ieder ontwikkelproces maakte Vermonden moeizame, maar ook mooie momenten mee. “Dan heb je een basispolymeer waarin cellen goed kunnen groeien, maar krijg je het niet goed geprint. Vind je eenmaal een manier waardoor printen ineens wel lukt, dan is een hele belangrijke stap gezet.” Daarnaast is het de kunst om materialen te ontwikkelen die lang genoeg stabiel blijven, zodat cellen erin kunnen groeien, maar aan de andere kant niet te lang in het lichaam blijven. “Het moment dat we materiaal in dieren gaan testen, is altijd heel spannend. Zien we inderdaad regeneratie? Hebben de dieren er geen last van?”

“De kennis in de fundamentele chemie is nog lang niet allemaal vertaald in medische toepassingen”, zegt Vermonden over de toekomst. Zij wil met haar onderzoek ook de regeneratieve geneeskunde en de drug-delivery dichter bij elkaar brengen. “In de regeneratieve geneeskunde wordt nog maar weinig drug-delivery toegepast.” Zij heeft er al ideeën over: “Wanneer we aan de basisvorm voor het herstel van kraakbeen of bot ook pijnstillers met een lokale gecontroleerde afgifte toevoegen, is de patiënt na de operatie mogelijk sneller mobiel en zal hij sneller genezen. Toevoeging van antibiotica voor lokale afgifte kan mogelijk voorkomen dat bacteriën groeien en een biofilm ontstaat.” ●

PRIX GALIEN NEDERLAND 2019

Dinsdag 24 september 2019

Programma uitreiking Prix Galien 2019

Het bijwonen van de uitreikingsceremonie is alleen mogelijk via persoonlijke uitnodiging.

17.00 uur	Ontvangst, borrel en voorgerecht
18.00 uur	Welkom en opening, *Roderik van Grieken, dagvoorzitter* - Voorstellen kandidaten Prix Galien Pharmaceutical Award - Voorstellen kandidaten Prix Galien MedTech Innovation Award - Voorstellen kandidaten Prix Galien Research Award
18.15 uur	Lezing door ***Prof. dr. Mark Van Houdenhoven***, *bijzonder hoogleraar Economische bedrijfsvoering in de gezondheidszorg aan de Faculteit der Managementwetenschappen*
18.45 uur	Uitreiking ***Prix Galien Research Award***, *Prof. dr. Jan Danser, juryvoorzitter*
19.10 uur	Hoofdgerecht
19.40 uur	Lezing door ***Ir. Onno van de Stolpe***, *oprichter en CEO Galapagos*
20.10 uur	Uitreiking **Prix Galien MedTech Innovation Award**, *Prof. dr. Marlies Schijven, juryvoorzitter*
20.35 uur	Nagerecht
21.00 uur	Uitreiking **Prix Galien Pharmaceutical Award**, *Prof. dr. Jan Danser, juryvoorzitter*
21.25 uur	Afsluiting, *Roderik van Grieken, dagvoorzitter*
21.30 uur	Borrel

Referenties Alofisel®

1. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002;122:875–880.
2. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. Gut. 1980;21:525-527.
3. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1145-51.
4. Georgiadou E, Brandes A, Fanter L, et al., P804 Retrospective observational claims data analysis of German statutory health insurance (SHI) patients with Crohn's disease reveals low prevalence of perianal fistulas (3.4%), but high rates of biologic treatment and inpatient surgical intervention. J Crohns Colitis. 12, S518–S519. 2018.
5. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's Disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11:1121-1127.
6. Chaparro M, Burgueno P, Vera I, et al., Epidemiological Study of Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. 2011; 140(5): S1: S-736.
7. Göttgens KWA, Jeuring SFG, Sturkenboom R, et al., Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017.
8. Gecse K.B., Bememan W, Kamm MA et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut. (2014), 63:1381-1392.
9. Gionchetti P,Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis. 2017 Feb;11(2):135-149.
10. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al., Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016; 388(10051): 1281-90.
11. SPC Alofisel mei 2018.

Referenties Cablivi

1. Amarosi E., Ultmann J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1966;45:139-59.
2. Veyradier A. Von Willebrand Factor – A new target for TTP treatment? N Engl J Med. 2016;374:583-5. doi: 10.1056/NEJMe1515876.
3. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2013;122:2023-9; quiz 142. doi: 10.1182/blood-2013-04-496752. Epub 2013 Jul 9.
4. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-46. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.
5. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.
6. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311. Epub 2019 Jan 9.
7. Holz JB. The TITAN trial – assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Apher Sci. 2012 Jun;46(3):343-6. doi: 10.1016/j.transci.2012.03.027. Epub 2012 Apr 3.

Referenties Hemlibra®

1. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB) 2009. ISBN: 978-90-8523-195-0.
2. Leebeek FWG, Mauser-Bunschoten EP. Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Ned T Hematol. 2010 Vol. 7, nr. 3, 107-114.
3. Loomans JI, Lock J, Peters M, et al. Hemofilie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158: A7357.
4. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on demand treatments for hemophilia: Advantages and drawbacks. Expert Rev Hematol 2018;11(7):567-76.
5. EPAR Hemlibra, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra
6. Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. Aug 31;377(9):809-818.
7. Young G et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. Blood 2017 130:85
8. SmPC Hemlibra, www.roche.nl/nl/productennew/Hemlibra-emicizumab

Referenties Kymriah®

1. KYMRIAH (tisagenlecleucel) Samenvatting van de Productkenmerken: https://www.novartis.nl/medicijnen/kymriah.
2. Barz Leahy A, Elgarten CW, Grupp SA, Maude SL & Teachey DT (2018) Tisagenlecleucel for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia, Expert Review of Anticancer Therapy, 18:10, 959-971, DOI:10.1080/14737140.2018.1512411
3. Pieters, R. Behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen en adolescenten. Ned.Tijdsch Geneeskd. 2010;154:A1577
4. Locatelli, F., M. Schrappe, M. E. Bernardo, and S. Rutella. "How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia." Blood 120.14 (2012): 2807-2816.
5. Maude S L., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378:439-48
6. Grupp SA e.a. ASH 2018, abstract 895
7. Ronson, A., Tvito, A., Rowe, JM., "Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults." Current Oncology Reports, 2016 Jun;18(6):39.

Referenties Onpattro

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan W, et al. Patisiran an RNAi Therapeutics for hereditary transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
2. Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period. Mayo Clin Proc. 1992 Mei;67(5):428-40.
3. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-31. doi: 10.3109/13506129.2015.1019610. Epub 2015 Mei 27.

Referentie CardioMEMS

1. Graph adapted from Adamson PB, et al. Curr Heart Fail Reports, 2009
2. WIRELESS PULMONARY ARTERY HAEMODYNAMIC MONITORING IN CHRONIC HEART FAILURE: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. Abraham, et al. The Lancet. 2011.

Referenties Check-Points

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Londen: Review on Antimicrobial Resistance (AMR); 2016.
2. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165(12):1430-5.
3. Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3):364-73. doi: 10.1086/649865.
4. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. J Hosp Infect. 2010 Oct;76(2):97-102. doi: 10.1016/j.jhin.2010.04.027.
5. Saint S, Higgins LA, Nallamothu BK, et al. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. Saint et al. Am J Infect Control. 2003. Am J Infect Control. 2003 Oct;31(6):354-6.
6. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. JAMA. 2003 Oct 8;290(14):1899-905.

Referenties Hartklepgame

1. Nkomo VT, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005–11
2. Möllmann, H & Gaede, L et al. Heart Valve Disease Awareness Survey 2017: what did we achieve since 2015? Clinical Research in Cardiology. June 2018.
3. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. Heart 2000;84:211–218
4. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/hartfalen
5. https://www.dssh.nl/keurmerk/reeds-uitgereikte-keurmerken/keurmerken-2019/hartklepgame/

Referentie Miracle Flute

1. Paul A Romitti, Yong Zhu, Soman Puzhankara, Katherine A James, Sarah K Nabukera, Gideon KD Zamba, Emma Ciafaloni, Christopher Cunniff, Charlotte M Druschel, Katherine D Mathews, et al. Prevalence of duchenne and becker muscular dystrophies in the united states. Pediatrics, 135(3):513–521, 2015.
2. Daphna Vilozni, Ephraim Bar-Yishay, Ilan Gur, Yehuda Shapira, Shirley Meyer, and Simon Godfrey. Computerized respiratory muscle training in children with duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders, 4(3):249–255, 1994.

VERKORTE GENEESMIDDELENINFORMATIE ALOFISEL:

▼ 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. Alofisel 5 miljoen cellen/ml suspensie voor injectie. **Kwalitatieve en Kwantitatieve samenstelling:** Darvadstrocel bestaat uit geëxpandeerde menselijke allogene mesenchymale adulte stamcellen uit vetweefsel (geëxpandeerde stamcellen verkregen uit vetweefsel - eASC). Elke injectieflacon bevat een suspensie van 30 miljoen cellen (eASC) in 6 ml oplossing, wat overeenstemt met een concentratie van 5 miljoen cellen/ml. **Therapeutische indicaties:** Alofisel is geïndiceerd voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve/licht actieve luminale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet adequaat hebben gereageerd op ten minste één conventionele of biologische behandeling. Alofisel moet worden gebruikt na conditionering van de fistels, zie SmPC. **Dosering en wijze van toediening**: zie SmPC. Alofisel mag enkel worden toegediend door een arts-specialist met ervaring in de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor Alofisel is geïndiceerd. **Contraindicaties:** Overgevoeligheid voor runderserum of voor één van hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Alofisel kan sporen van benzylpenicilline en streptomycine bevatten. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met bekende overgevoeligheid (voorgeschiedenis van anafylactische reacties) voor stoffen van deze klasse. Lokale anesthesie is niet aanbevolen, omdat het effect van lokale anesthetica op de geïnjecteerde cellen niet bekend is. Het gebruik van waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertone glucoseoplossingen via de fistelgangen is niet toegestaan vóór, tijdens of na de injectie van Alofisel, omdat dit de levensvatbaarheid van de cellen in het gedrang kan brengen en bijgevolg de effectiviteit van de behandeling kan beïnvloeden. Alofisel is uitsluitend geïndiceerd voor intralesionale injectie. Alofisel mag niet worden toegediend met een naald dunner dan 22G. Naalden met een dunnere gauge kunnen celdisruptie veroorzaken tijdens de injectie en kunnen de levensvatbaarheid van de cellen in het gedrang brengen en bijgevolg de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. Omdat Alofisel een levende stamceltherapie is, kan het niet worden gesteriliseerd; het kan dus mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal bevatten, maar het risico daarop wordt als laag beschouwd en is onder controle tijdens de productie. De patiënten moeten na toediening worden opgevolgd voor mogelijke tekenen van infectie. Conditioneringsreacties: het conditioneren van fistels is in verband gebracht met proctalgie en procedurele pijn. **Bijwerkingen:** Infecties en parasitaire aandoeningen: (vaak) anaal abces; Maagdarmstelselaandoeningen: (vaak) proctalgie*, anale fistels; Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: (vaak) procedurele pijn*. *Conditioneringsreacties die optreden tot zeven dagen na het reinigen van de fistel als voorbereiding voor het toedienen van de behandeling. Voor meer informatie over specifieke bijwerkingen zie SmPC. Afleverstatus: UR. EU/1/17/1261/001 **Registratiehouder**: Takeda Pharma A/S, Denemarken. Farmacotherapeutische categorie: Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen, ATCcode: nog niet toegewezen. Volledige productinformatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland bv, Jupiterstraat 250, 2132 HK Hoofddorp. Educatief materiaal voor artsen en apothekers worden ter beschikking gesteld. (mei 2018)

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE CABLIVI®10 MG POEDER EN OPLOSMIDDEL VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

▼ 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: elke Cablivi® injectieflacon poeder bevat 10 mg caplacizumab. Caplacizumab is een gehumaniseerd bivalent Nanobody, geproduceerd in Escherichia coli door recombinante DNA-technologie. **Indicatie:** Cablivi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) ervaren in combinatie met plasma-uitwisselingen en immunosuppressie **Dosering:** *Eerste dosis* Intraveneuze injectie van 10 mg caplacizumab vóór plasma-uitwisseling. *Daaropvolgende doses* Dagelijkse subcutane toediening van 10 mg caplacizumab na voltooiing van elke plasma-uitwisseling voor de duur van de dagelijkse behandeling met plasma-uitwisseling, gevolgd door dagelijkse subcutane injectie van 10 mg caplacizumab gedurende 30 dagen na het stopzetten van de dagelijkse behandeling met plasma-uitwisseling. Als er aan het eind van deze periode bewijs is van een onderliggende immunologische aandoening, wordt aanbevolen om de behandeling met immunosuppressie te optimaliseren en de dagelijkse subcutane toediening van 10 mg caplacizumab voort te zetten tot de tekenen van onderliggende immunologische aandoening zijn verdwenen (bijv. aanhoudende normalisatie van het ADAMTS13-activiteitsniveau). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de herbehandeling met caplacizumab. *Gemiste dosis* Als een dosis Cablivi wordt gemist, kan deze binnen 12 uur worden toegediend. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken sinds de dosis moest worden toegediend, mag de gemiste dosis NIET worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend. Kinderen: De veiligheid en werkzaamheid van caplacizumab bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Ouderen: Hoewel de ervaring met het gebruik van caplacizumab bij ouderen beperkt is, zijn er geen aanwijzingen dat dosisaanpassing of speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor oudere patiënten. Verminderde leverfunctie: Geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met leverinsufficiëntie. Zie SPC voor speciale overwegingen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Verminderde nierfunctie: geen dosisaanpassing noodzakelijk. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen **Waarschuwingen:** In geval van een *actieve, klinisch significante bloeding* dient de behandeling met Cablivi te worden onderbroken. Zo nodig moet het gebruik van een concentraat van de von-Willebrand-factor worden overwogen om hemostase te corrigeren. Cablivi mag alleen opnieuw worden gestart op advies van een arts die ervaring heeft met de behandeling van trombotische microangiopathieën Vanwege het mogelijke *verhoogd risico op bloedingen* vereist het starten van of doorgaan met behandeling met orale antistollingsmiddelen of hoge dosis heparine een baten/risicobeoordeling en nauwlettende klinische controle. Hoewel er geen verhoogd risico op bloedingen werd waargenomen in klinisch onderzoek, vereist gelijktijdige behandeling met antibloedplaatjesmiddelen en/of LMWH een baten/risicobeoordeling en nauwlettende klinische controle Vanwege het mogelijke verhoogde risico op bloedingen dient het gebruik van Cablivi bij patiënten met onderliggende coagulopathieën (bijvoorbeeld hemofilie, andere stollingsfactortekorten) gepaard te gaan met nauwlettende klinische controle. Als een patiënt electieve chirurgie of een tandheelkundige ingreep moet ondergaan, moet de patiënt worden geadviseerd om de arts of tandarts te vertellen dat hij/zij Cablivi gebruikt en dient de behandeling ten minste 7 dagen vóór de geplande interventie te worden gestopt. De patiënt moet ook de arts die toezicht houdt op de behandeling met Cablivi op de hoogte stellen van de geplande procedure. Indien een spoedoperatie nodig is, moet het gebruik van een concentraat van de von–Willebrand-factor worden overwogen om hemostase te corrigeren. *Ernstige leverinsufficiëntie* er is geen formeel onderzoek met caplacizumab uitgevoerd bij patiënten met ernstige acute of chronische leverinsufficiëntie en er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van caplacizumab in deze populatie. Het gebruik van Cablivi in deze populatie vereist een baten/risicobeoordeling en nauwlettende klinische controle. **Interacties:** Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd die het gebruik evalueren van caplacizumab met orale antistollingsmiddelen (zoals vitamine K-antagonisten, directe orale antistollingsmiddelen [DOAC] zoals trombineremmers of factor Xa-remmers) of een hoge dosis heparine. **Zwangerschap:** Er zijn geen gegevens over het gebruik van caplacizumab bij zwangere vrouwen. Onderzoek met cavia's toonde geen effect van caplacizumab op de moederdieren of foetussen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Cablivi te vermijden tijdens de zwangerschap. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen in klinisch onderzoek waren epistaxis, hoofdpijn en tandvleesbloedingen. De meest voorkomende ernstige bijwerking was epistaxis. Zeer vaak: hoofdpijn, epistaxis*, tandvleesbloeding*, urticaria, pyrexie, vermoeidheid. Vaak: herseninfarct, oogbloeding*, hematoom*, dyspneu, hemoptoë* Bloedbraken*, bloederige ontlasting*, melena*, bloeding van het bovenste deel van het maagdarmkanaal*, hemorroïdale bloeding*, rectale bloeding*, hematoom in de buikwand*, myalgie, hematurie, menorragie*, vaginale bloeding*, bloeding op de injectieplaats*, jeuk op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, subarachnoïdale bloeding*. *Bloeding In klinisch onderzoek traden bloedingen op in verschillende lichaamssystemen, onafhankelijk van de duur van de behandeling. Hoewel deze voorvallen in sommige gevallen ernstig waren en medische aandacht nodig hadden, waren de meeste zelfbeperkt en verdwenen ze allemaal. Overweeg in geval van actieve klinisch significante bloedingen de maatregelen die worden beschreven in de SPC. **ATC-code:** B01AX07. **Verpakking:** Enkelvoudige verpakking van 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 flaconadapter, 1 hypodermische naald (30 gauge) en 2 alcoholdoekjes (EU/1/18/1305/001). Meervoudige verpakking van 7 enkelvoudige verpakkingen (EU/1/18/1305/002). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Cablivi® vergoeding is aangevraagd. Voor prijzen zie de Z-index taxe. Deze informatie is het laatst herzien in januari 2019.Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Ablynx NV, Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde - België. **Lokale vertegenwoordiger:** sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VAN HEMLIBRA®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen. **Samenstelling:** Hemlibra (emicizumab) 30 mg/ml en 150 mg/ml oplossing voor injectie. **Werking:** Emicizumab vormt een brug tussen geactiveerde factor IX en X om zo de functie van de ontbrekende geactiveerde factor VIII te herstellen, nodig voor effectieve hemostase. Emicizumab heeft geen structurele relatie of sequentiehomologie met factor VIII en induceert of versterkt daarom niet de ontwikkeling van directe remmers tegen factor VIII. **Indicaties:** Hemlibra is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) met remmers tegen factor VIII en voor patiënten met ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen factor VIII. Hemlibra kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** De behandeling met bypassing agents moet een dag voor aanvang van de behandeling met Hemlibra worden gestopt. Hemlibra verhoogt het stollingspotentieel van de patiënt en daarom kan de vereiste dosis van de bypassing agent lager zijn dan die gebruikt wordt zonder profylaxe met Hemlibra. In klinisch onderzoek zijn er bij gebruik van alleen geactiveerd recombinant humaan FVII (rFVIIa) bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvingen, geen gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) of trombotische voorvallen waargenomen. Gebruik van geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) moet worden vermeden tenzij er geen andere behandelingsopties/alternatieven voorhanden zijn. Er zijn gevallen van TMA en ernstige trombotische voorvallen gemeld wanneer een cumulatieve hoeveelheid aPCC van gemiddeld > 100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of langer werd toegediend. Als aPCC geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, mag de aanvangsdosis niet hoger zijn dan 50 E/kg. Gedurende de eerste 24 uur van de behandeling mag de totale dosis aPCC niet hoger zijn dan 100 E/kg. Bij profylaxe met Hemlibra, en bij toediening van aPCC, moet op symptomen van TMA of trombo-embolie worden gecontroleerd. Bij klinische symptomen, beeldvorming en/of laboratorium-bevindingen moet de arts aPCC direct stopzetten, de behandeling met Hemlibra onderbreken en behandelen zoals klinisch geïndiceerd. Na volledig herstel van TMA of trombo-embolie moeten de voordelen en risico's van hervatting van profylaxe met Hemlibra per geval worden beoordeeld. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een verhoogd risico op TMA, of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een risicofactor voor de ontwikkeling van TMA. Gedurende minstens 6 maanden na stopzetting van profylaxe met Hemlibra moet het doseringsadvies voor de bypassing agent worden opgevolgd (zie SmPC voor doseringsadviezen). Voorzichtigheid is geboden wanneer laboratoriumtests op basis van de intrinsieke stollingsroute worden gebruikt, aangezien Hemlibra de uitslagen kan beïnvloeden en misinterpretatie van de resultaten kan leiden tot onderbehandeling van patiënten met bloedingen, wat mogelijk tot ernstige en levensbedreigende bloedingen kan leiden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en tot minstens 6 maanden nadat de behandeling is gestopt. **Bijwerkingen:** *De ernstigste bijwerkingen zijn:* TMA en trombotische voorvallen, waaronder caverneuze sinustrombose (CST) en oppervlakkige veneuze trombose (gelijktijdig met huidnecrose). *Zeer vaak:* hoofdpijn, artralgie, injectieplaatsreacties. *Vaak:* diarree, myalgie, pyrexie. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 03/2019 (v2.0).

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE KYMRIAH®1,2 X 106 – 6 X 108 CELLEN, DISPERSIE VOOR INFUSIE:

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling 1,2 x 106 tot 6 x 108 CAR positieve levensvatbare T-cellen in 1 3 infuuszakken. Bevat natrium. **Indicaties** Behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot de leeftijd van 25 jaar met refractaire B cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL. Behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Farmacotherapeutische groep overige antineoplastische middelen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, waaronder dextraan en DMSO **Waarschuwingen** Stel behandeling uit in geval van 1) ernstige bijwerkingen van voorgaande chemotherapie (mn pulmonaire en cardiale bijwerkingen of hypotensie) die niet zijn verdwenen 2) actieve ongecontroleerde infectie 3) actieve GVHD en 4) significante klinische achteruitgang van leukemie of lymfoom na chemotherapie voor lymfocytendepletie. Patiënten mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren. Patiënten moeten de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van Cytokine 'release' syndroom (CRS) en neurologische toxiciteit en daarna naar inzicht van de arts. CRS moet behandeld worden op basis van klinische presentatie en volgens het algoritme beschreven in rubriek 4.4 van de SmPC. Ten minste 4 doses tocilizumab en noodapparatuur moeten voor infusie aanwezig zijn. Corticosteroïden mogen uitsluitend in levensbedreigende noodsituaties gegeven worden. TNF blokkers worden niet aanbevolen. Patiënten met een medisch relevante hartfunctiestoornis moeten volgens standaarden van intensieve zorg worden behandeld en maatregelen zoals ecg moeten worden overwogen. Diagnostiek en behandeling van neurologische bijwerkingen moet plaatsvinden volgens standaardzorg, waarbij het CRS-algoritme in beschouwing genomen moet worden indien CRS gelijktijdig optreedt. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om op minder dan 2 uur reisafstand van het behandelcentrum te blijven gedurende de eerste 4 weken en moeten direct contact zoeken bij tekenen of klachten van CRS/neurologische toxiciteit. Start van therapie moet uitgesteld worden tot een actieve ongecontroleerde infectie is verdwenen. Voorafgaand en tijdens behandeling moeten patiënten nauwlettend gevolgd worden op tekenen of symtpomen van infectie en profylactische (indien noodzakelijk) en therapeutische behandeling van infecties moet gegeven worden. Langdurige cytopeniën kunnen meerdere weken na infusie gezien worden en moeten behandeld worden volgens standaard richtlijnen. Myeloïde groeifactoren, m.n. GM CSF, kunnen CRS verslechteren en worden niet aanbevolen in de eerste 3 weken na infusie of tot CRS is verdwenen. Patiënten moeten hun hele leven gecontroleerd worden op secundaire maligniteiten. Immunoglobulinespiegels moeten gecontroleerd worden na infusie. Levende vaccins worden niet aanbevolen vanaf 6 weken voor de chemotherapie voor lymfocytendepletie tot na herstel van het immuunsysteem na behandeling met Kymriah. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van tumorlysissyndroom (TLS) en in geval van verhoogd urinezuur of hoge tumorlast voorafgaand aan Kymriah infusie moet profylaxe (bv. allopurinol) gegeven worden. Speciale aandacht is vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van actieve CZS-aandoeningen of een ontoereikende renale, hepatische, pulmonaire of cardiale functie i.v.m. kwetsbaarheid voor gevolgen van de bijwerkingen. Kymriah infusie wordt niet aanbevolen binnen 4 maanden na allogene SCT i.v.m. risico op verergering van GVHD. Leukaferese wordt niet aanbevolen binnen 12 weken na allogene SCT. Screening op HBV, HCV en HIV voorafgaand aan leukaferese wordt aanbevolen. Kymriah wordt niet aanbevolen bij een recidief met CD19 negatieve leukemie na eerdere anti CD19 therapie. Sommige HIV testen kunnen na behandeling een vals postieve uitslag geven. Patiënten mogen geen auto besturen of zware machines bedienen of aan activiteiten deelnemen waarvoor men alert moet zijn in de eerste 8 weken na infusie. **Bijwerkingen** Zeer vaak infecties (pathogeen niet gespecificeerd, viraal, bacterieel en schimmel), febriele neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, CRS, hypogammaglobulinemie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie, hyperuricemie, hyperglykemie, delier, angst, slaapstoornis, hoofdpijn, encefalopathie, duizeligheid, tachycardie, hypotensie, hypertensie, hoesten, hypoxie, dyspneu, longoedeem, pleurale effusie, tachypneu, diarree, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, huiduitslag, rugpijn, myalgie, arthralgie, acute nierschade, pyrexie, vermoeidheid, oedeem, pijn, koude rillingen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in bloed, verhoogde INR, gewichtsverlies. Vaak diffuse intravasale stolling, coagulopathie, hemofagocytaire histiocytose, pancytopenie, GVHD, overvulling (te veel vocht), hypermagnesiëmie, hyponatriëmie, hyperfosfatemie, TLS, tremor, perifere neuropathie, spraakstoornissen, epileptisch insult, cerebrale hemorragie, neuralgie, ischemisch cerebraal infarct, hartfalen, aritmie, hartstilstand, capillairleksyndroom, opvliegers, epistaxis, longinfiltratie, droge mond, mondbloeding, stomatitis, opgezette buik, ascites, abdominaal compartimentsyndroom, hyperbilirubinemie, pruritus, erytheem, nachtelijk zweten, petechiën, hyperhidrose, asthenie, griepachtige symptomen, multiorgaanfalen, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlaagd bloedfibrinogeen, verhoogd serumferritine, verhoogd akalisch fosfatase in het bloed, verhoogd fibrine D dimeer, verlengde protrombinetijd. **Afleverstatus UR Verpakking en prijs** Zie Z-Index **Vergoeding** Financiering voor pediatrische/jongvolwassen ALL verloopt via add-on. Aanvraag add-on vergoeding voor DLBCL is in procedure. **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 026-3782555. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via www.novartis.nl. Datering verkorte productinformatie januari 2019

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE ONPATTRO

▼ 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Onpattro 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **SAMENSTELLING** Elke ml bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 2 mg patisiran. Elke flacon bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 10 mg patisiran en dat is geformuleerd als lipide nanodeeltjes. **FARMACEUTISCHE VORM** Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Witte tot gebroken witte, melkachtige, homogene oplossing (pH: 6,3 – 7,5). **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Onpattro is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Dosering De aanbevolen dosis Onpattro is 300 microgram per kg lichaamsgewicht, om de 3 weken via intraveneuze (i.v.) infusie toegediend. De dosering is gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht. Voor patiënten met een gewicht ≥100 kg is de aanbevolen maximale dosis 30 mg. Het is aan te raden om patiënten die met Onpattro worden behandeld een vitamine A-supplement van ongeveer 2.500 IE vitamine A per dag te geven. Vereiste premedicatie Aan alle patiënten dient ter vermindering van het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) voorafgaand aan de toediening van Onpattro premedicatie te worden gegeven. Op de dag van de infusie van Onpattro dient minstens 60 minuten voorafgaand aan de start van de infusie elk van de volgende geneesmiddelen te worden gegeven: - intraveneus toegediend corticosteroid (dexamethason 10 mg of equivalent), - oraal toegediende paracetamol (500 mg), - intraveneus toegediende H1-antagonist (difenhydramine 50 mg of equivalent), - intraveneus toegediende H2-antagonist (ranitidine 50 mg of equivalent) (zie SmPC). Wijze van toediening Onpattro is voor intraveneus gebruik (zie SmPC). **CONTRA-INDICATIES** Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylaxie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN** Infusiegerelateerde reacties Er zijn IRR's waargenomen bij patiënten die met Onpattro zijn behandeld. Bij patiënten die een IRR ervoeren, ondervond de meerderheid de eerste IRR binnen de eerste 2 infusies. In klinische onderzoeken waren de vaakst voorkomende symptomen van IRR's (gemeld bij ≥2% van de patiënten) blozen, rugpijn, misselijkheid, buikpijn, kortademigheid en hoofdpijn (zie SmPC). Vitamine A-deficiëntie Door het verlagen van serum-TTR-eiwit leidt de Onpattro-behandeling tot een lagere serumconcentratie van vitamine A (retinol). Verlaagde serumconcentraties van vitamine A onder de ondergrens van normaal dienen gecorrigeerd te worden en oculaire symptomen of tekenen als gevolg een vitamine A-deficiëntie dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling met Onpattro wordt gestart (zie SmPC). In geval van een ongeplande zwangerschap, dient de behandeling met Onpattro te worden gestaakt. Het gebruik van vitamine A-suppletie dient tijdens het eerste trimester te worden gestaakt, tenzij de zwangere vrouw klinische tekenen van vitamine A-deficiëntie heeft (zieSmPC) **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met Onpattro zijn perifeer oedeem (29,7%) en infusiegerelateerde reacties (18,9%). De enige bijwerking die resulteerde in beëindiging van de behandeling met Onpattro was een infusiegerelateerde reactie (0,7%). Tabeloverzicht van bijwerkingen De bijwerkingen worden in de vorm van MedDRA-voorkeurstermen binnen de systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA volgens frequentie gepresenteerd. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt in de volgende categorieën: Zeer vaak (≥1/10), Vaak (≥1/100, <1/10), Soms (≥1/1.000, <1/100). **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP** Overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel, , ATC-code: N07XX12 **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Alnylam Netherlands B.V., Strawinskylaan 3051, 1077 ZX Amsterdam, Nederland **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/18/1320/001 **AFLEVERSTATUS** U.R. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 27 februari 2019 Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

Tabel: Bijwerkingen van 300 microgram p er kg Onpattro

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Sinusitis	Vaak
	Rinitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Vaak
	Spierspasmen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Zeer vaak
	Extravasatie	Soms

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