

Korte berichten

Polymorfismen kankergelateerde genen geassocieerd met longkanker

Koreaanse onderzoekers hebben drie single nucleotide polymorfismen in kankergelateerde genen gevonden die mogelijk een rol spelen bij de pathogenese van longkanker. Shin Yup Lee en zijn collega's onderzochten potentiële associaties tussen functionele varianten van kankergelateerde genen en longkanker in de Koreaanse populatie. In totaal werden 1969 single nucleotide polymorfismen (SNP's) van 1151 genen geëvalueerd bij 610 patiënten met niet-kleincellige longkanker en 610 controlepatiënten met behulp van 'Affymetrix custom-made GeneChip'. Een replicatiestudie werd uitgevoerd in een onafhankelijke set van 490 patiënten en 486 controles. 68 SNP's leken in eerste instantie significant geassocieerd met longkanker en werden getest in de replicatiestudie. Van de 68 SNP's bleken er in deze replicatiestudie 3 consistent significant geassocieerd met longkanker. *Lee SY et al, Eur Respir J 2016;48:1184-91.*

Comorbiditeit en verhoogd IL-6 voorspelt ernstiger beloop van astma

In een recente studie werd het effect van systemische inflammatie en comorbiditeit op het ziektebeloop en de behandeling van 'late onset' astma onderzocht. Als onderdeel van de 'Seinäjoki Adult Asthma Study' (SAAS) werden serum interleukine 6 (IL-6), 'high sensitivity'-C-reactieve proteïne (hsCRP) en de longfunctie van 170 astmapatiënten gemeten en werd comorbiditeit geregistreerd. Uit de resultaten bleek dat 54% van de patiënten systemische inflammatie had (verhoogd IL-6 of hsCRP), 58% en 30% hadden respectievelijk tenminste 1 of 2 comorbiditeiten. De onderzoekers concluderen dat een verhoogd IL-6 bij patiënten met 'late onset' astma geassocieerd was met een hogere dosering ICS, en comorbiditeit met ernstigere symptomen van astma.

Ilmarinen P et al, Eur Respir J 2016;48:1052-62.

Bloedingsrisico bij stabiele anticoagulantia na VTE

Tot op heden is het niet mogelijk om patiënten te identificeren met een verhoogd risico op een bloeding bij behandeling met anticoagulantia na een acute veneus-trombotische embolie (VTE). Onderzoekers verrichtten een post-hoc evaluatie van de gepoolde RE-COVER studies. Het resultaat was een model met zes variabelen waarbij patiënten die in de laag-risico groep vallen (< 2 punten) een bloedingsrisico van 2,8%, hadden vergeleken met 12,6% in de groep met een verhoogd risico. De nieuwe VTE-BLEED score voorspelt bloedingen bij VTE-patiënten op stabiele anticoagulantia met zowel dabigatran als warfarine.

Klok FA et al, Eur Respir J 2016;48:1369-76.

Galenusprijzen voor Hiddo Lambers Heerspink en Holoclar

Op 4 oktober werden tijdens de Figo Dutch Medicines Days in Ede de Galenusprijzen 2016 uitgereikt. De Researchprijs ging dit jaar naar prof. dr. Hiddo Lambers Heerspink voor zijn onderzoek op het gebied van diabetes en nieraandoeningen. De winnaar van de Geneesmiddelenprijs was Holoclar® van Chiesi Pharmaceuticals BV, een middel geregistreerd voor de behandeling van limbale stamceldeficiëntie.

Na een welkomstwoord door juryvoorzitter prof. dr. Jan Danser (hoogleraar Farmacologie aan het Erasmus MC) werd in een minisymposium 'The long and winding way from brainwave to drug and cure' besproken door achtereenvolgens prof. dr. Klaas Poelstra (Groningen Research Institute of Pharmacy), dr. Marco Timmers (CSO Synthron, Nijmegen) en prof. dr. Adam Cohen (CEO Center for Human Drug Research, Leiden).

From Brainwave to Business

Poelstra won zelf in 2003 de Galenus Researchprijs voor zijn onderzoek naar het therapeutische effect van alkalische fosfatase (AF) bij LPS-gemedieerde aandoeningen. Uit deze ontdekking ontstond het bedrijfje PharmaAware (later AM Pharma) waarin AF in eerste instantie werd ontwikkeld voor de behandeling van sepsis. AM Pharma richt zich inmiddels met succes op acuut nierfalen en trok daarmee de aandacht van Pfizer dat inmiddels een minderheidsbelang heeft genomen in het bedrijf en dit mogelijk voor 600 miljoen dollar wil overnemen. Poelstra koos er echter jaren geleden voor zich te richten op het onderzoek en beschrijft dan ook nog een andere vinding: een mogelijke behandeling voor levercirrose door specifieke toediening van interferon in hepatische stamcellen (HSC's) via de PDGF- β -receptor die in hoge mate tot expressie komt op HSC's in de fibrotische lever. Dit leidde in 2003 tot de oprichting van BiOrion Technologies BV. Beide bedrijven werden in 2007 in FEM Business genoemd als een van de 25 meest veelbelovende start-ups van Nederland.

Bringing history to the future: Trojan Horses in oncology

Timmers besprak vervolgens de ontwikkeling van het anti-HER2-antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) SYD985 dat is gebaseerd op trastuzumab en duocarmycine. Synthron richt zich hiermee op HER2 2+ en 1+ borstkanker, waarvoor nu geen effectieve behandeling voorhanden is. Hoewel in een borstkanker xenograft-model met hoge HER2-expressie (HER2 3+) 1 mg/kg SYD985 even effectief bleek als 5 mg/kg trastuzumab emtansine (T-DM1), was SYD985 – in tegenstelling tot T-DM1 – ook in HER2 2+ en 1+ borstkankermodellen effectief in het reduceren van het tumorvolume. Vergelijkbare effecten werden gevonden in modellen voor maag- en blaaskanker. Inmiddels zijn 39 patiënten behandeld met SYD985. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn conjunctivitis, verminderde eetlust, vermoeidheid en misselijkheid. De effecten op bloedcellen lijken minimaal en er zijn weinig bijwerkingen \geq graad 3 gevonden. Ook de preliminaire effectiviteitsdata zijn veelbelovend. Timmers: "De antitumoractiviteit in tumoren met lage HER2-expressie verdubbelt de huidige populatie die in aanmerking komt voor HER2-gebaseerde ADC-behandeling."

A search for vision

Cohen besprak tijdens de Galenuslezing de problemen van het huidige 'dinosaurian' systeem voor multicentergeneesmiddelenonderzoek: de afhankelijkheid van dokters die eigenlijk geen tijd hebben voor onderzoek, de methodologische beperkingen, de hoge kosten en de gevolgen voor het imago van de farmaceutische industrie. Hij pleit dan ook voor een monocenterbenadering, waarbij meer geavanceerde methodes kunnen worden gebruikt en het onderzoek wordt uitgevoerd door toegewijde onderzoekers

in een omgeving die daar volledig voor is ingericht. Om capaciteitsproblemen tegen te gaan en reistijd te beperken zou een belangrijk deel van het onderzoek ook thuis kunnen plaatsvinden, aldus Cohen. "Met apps en sensoren kunnen inmiddels veel zaken in de thuissituatie worden gemeten. Daarnaast worden bepalingen vaak uit gewoonte nog in bloed gedaan, terwijl deze net zo goed of beter in speeksel kunnen worden gemeten." Met CHDR-monocentre en trial@home hoopt Cohen dan ook een alternatief te bieden voor de ouderwetse 'dinotrial'.

Galenus Researchprijs

Vervolgens werd overgegaan tot de uitreiking van de Researchprijs aan prof. dr. Hiddo Lambers Heerspink (1979). De jury noemt de winnaar "een uitzonderlijk getalenteerde



Voorzitter Galenusbestuur met de prijswinnaars en uitreikers

Kandidaten Galenus Geneesmiddelenprijs 2016

1. Blincyto® (blinatumomab) van Amgen B.V. voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor-B acute lymfoblastenleukemie (ALL).
2. Cosentyx® (secukinumab) van Novartis Pharma B.V. voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige plaque-psoriasis, actieve artritis psoriatica en actieve spondylitis ankylopoetica.
3. Holoclar® (ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten) van Chiesi Pharmaceuticals B.V. voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog.
4. Keytruda® (pembrolizumab) van MSD BV, geregistreerd als monotherapie bij volwassenen met gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) maligne melanoom van huid, niet-gespecificeerd.
5. Lynparza® (olaparib) van AstraZeneca, geregistreerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met een BRCA-gemuteerd platinagevoelig recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom.
6. Nucula® (mepolizumab) van Glaxo Smith Kline B.V., als aanvullende behandeling van ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen.
7. Repatha® (evolocumab) van Amgen B.V. geregistreerd als aanvulling op het dieet bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen.

Zie SmPC's voor volledige indicaties.

geneesmiddelenonderzoeker van wie we nog veel zullen horen". Hij wordt omschreven als iemand die zich pijlsnel heeft ontwikkeld op het gebied van personalized medicine bij patiënten met diabetes en nieraandoeningen en die internationaal zeer gewaardeerd wordt. In zijn presentatie *Treatment of diabetic complications gets personal: One size does not fit all* gaf Lambers Heerspink een korte impressie van zijn onderzoek. Hij beschrijft de aanzienlijke variatie die bestaat in hoe individuele patiënten reageren op een

moeten worden meegenomen in alle fases van geneesmiddelontwikkeling, registratie en gebruik in de praktijk. Lambers Heerspink streeft ernaar de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze variatie te ontrafelen om zo de weg vrij te maken voor therapie op maat.

Galenus Geneesmiddelenprijs

Tijdens het laatste onderdeel van de bijeenkomst werden eerst de drie genomineerden voor de Geneesmiddelenprijs bekend-

goedgekeurde 'advanced therapy medicinal product' dat stamcellen bevat. Het is voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van limbale stamceldeficiëntie (LSCD), een ernstige zeldzame oogaandoening. De jury bewondert de publiek-private samenwerking die aan de ontwikkeling van het product ten grondslag ligt en concludeert: "Voor de patiënt met corneabeschadiging is het een fantastische ontwikkeling." In een korte presentatie lichtte Bart van Rossum (medical director bij Chiesi) LSCD en de werking van Holoclar verder toe. LSCD kan door onder meer thermische of chemische verbranding van het oog ontstaan. Als gevolg van een gedeeltelijke of totale vernietiging van het limbale epitheel zijn er onvoldoende limbale stamcellen om het corneale epitheel te repareren. Conjunctivalisatie, neovascularisatie en chronische ontsteking van het cornea-weefsel leiden vervolgens tot gedeeltelijk of volledig verlies van het zicht. Voor de productie van Holoclar worden stamcellen uit

een niet-aangedaan deel van het oog ex vivo geëxpandeerd tot een transparant, cirkelvormig vel met levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen waaronder gemiddeld 3,5% limbale stamcellen en van stamcellen afkomstige transitionele, amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen gehecht aan een fibrinelaag. Het product wordt vervolgens in het beschadigde oog geïmplant. In het registratieonderzoek was het succespercentage van de behandeling (een stabiel cornea-epitheel na 12 maanden) 72,1%. Verder werd langetermijnstabiliteit van de resultaten (tot 10 jaar) aangetoond.

Mw. dr. S. Claessens, wetenschapsjournalist

Holoclar is het eerste in de EU goedgekeurde 'advanced therapy medicinal product' dat stamcellen bevat

geneesmiddel en de discordantie binnen de patiënt tussen on- en off-target effecten. Deze variatie zou volgens de Researchprijswinnaar

gemaakt: Cosentyx®, Holoclar® en Repatha®. Vervolgens werd Holoclar als winnaar aangewezen. Holoclar is het eerste in de EU