

De besluitvorming over werkzaamheid en veiligheid van rosiglitazon bij de FDA en de EMA. Wat zijn de lessen?

Koen Pouwels ^{a*} en Kees van Grootheest ^{bc}

^a Promovendus, Basiseenheid Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Hoogleraar Geneesmiddelenbewaking en Geneesmiddelenveiligheid, Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

* Correspondentie: k.b.pouwels@rug.nl.

KERNBOODSCHAPPEN

- In de afgelopen jaren is de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon en de rol van de farmaceutische industrie uitgebreid besproken in de literatuur.
- Een overzicht over de besluitvorming over rosiglitazon door de FDA en de EMA op basis van openbaar beschikbare informatie ontbrak nog.
- Dit overzichtsartikel bespreekt de besluitvormingsprocessen en mogelijke lessen voor de toekomst en onderstreept daarbij het belang van publiek beschikbare onderzoeksresultaten.

Inleiding

Rosiglitazon is een oraal bloedsuikerverlagend middel en behoort tot de thiazolidinedionderivaten. In september 2010 besloot de European Medicines Agency (EMA) de handelsvergunning van rosiglitazon te schorsen in de hele Europese Unie, omdat de voordelen van rosiglitazon niet meer opwegen tegen de risico's [1]. De US Food and Drug Administration (FDA) besloot echter rosiglitazon op de markt te houden, zij het onder strikte voorwaarden [2]. In dit overzichtsartikel zal het besluitvormingsproces bij de FDA en de EMA worden besproken.

Initiële registratie 1999/2000

In 2000 liet de EMA rosiglitazon toe tot de markt als tweedekeus-middel, als toevoeging aan de behandeling met metformine of een sulfonylureumderivaat [3]. Een eerdere aanvraag als eerste keus monotherapie was afgewezen in 1999, omdat er onduidelijkheid was over de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon [4]. De EMA concludeerde toen dat er onvoldoende bewijs was voor de effectiviteit van rosiglitazon als monotherapie [5]. Op het moment dat de EMA besloot rosiglitazon toe te laten tot de Europese markt, was bekend dat er een associatie was tussen rosiglitazon en anemie, gewichtstoename, vochtretentie, oedeemvorming en een verhoging van het LDL-cholesterolgehalte. De combinatie van rosiglitazon met insuline was geassocieerd met een verhoogde incidentie van hartfalen [5].

ABSTRACT

The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn?

In September 2010 the EMA decided to suspend the market authorisation of rosiglitazone while the FDA decided to restrict its use. These actions were taken because rosiglitazone had been associated with an increased risk of ischemic heart disease. Remarkably, in 2007, when the evidence against the combination of rosiglitazone and insulin had increased, the EMA made a decision that encouraged the use of insulin in combination with rosiglitazone, while the FDA tried to restrict this combination therapy. Despite the publication of several studies, including a large randomized controlled study, the cardiovascular risk of rosiglitazone has still not been definitively established. To prevent new cases like rosiglitazone, more attention should be given to evaluation of study protocols of safety trials prior to their start. The rosiglitazone story further underlines the critical importance of publicly available trial data.

Pouwels K, van Grootheest K. De besluitvorming over werkzaamheid en veiligheid van rosiglitazon bij de FDA en de EMA. Wat zijn de lessen? PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1319.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Pouwels KB, van Grootheest AC. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? Int J Risk Saf Med. 2012;24(2):73-80.

De FDA besloot in 1999, op basis van vergelijkbare gegevens, rosiglitazon wel als eerste keus monotherapie te registreren.

Combinatietherapie van rosiglitazon en insuline

Toen rosiglitazon de Europese markt betrad, was het gebruik gecontraïndiceerd voor patiënten met hartfalen, omdat voorlopige gegevens van klinische studies aantoonde dat de combinatie van rosiglitazon met insuline was geassocieerd met verhoogde incidentie van hartfalen [4, 5].

In 2001 registreerde de FDA deze combinatietherapie niet voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2), omdat de kleine verbetering in surrogaateindpunten niet opwoog tegen het verhoogde risico op hartfalen en andere cardiovasculaire gebeurtenissen. De FDA-beoordelaars stelden dat in studies die langer dan 26 weken duurden moest worden aangetoond dat de combinatietherapie zou zorgen voor een afname in morbiditeit en sterfte [6]. Ondanks dat dergelijke studies niet waren uitgevoerd, registreerde de FDA in 2003 toch deze combinatietherapie voor de behandeling van DM2.

In 2007 toonde een meta-analyse van de FDA (opnieuw) aan dat

de combinatietherapie van rosiglitazon met insuline het risico op hartfalen en ischemische hartziekte verhoogde [7]. De FDA concludeerde dat deze combinatietherapie afgeraden moest worden en er werd een waarschuwing geplaatst op de samenvatting van de productkenmerken van rosiglitazon [8].

De EMA besloot aan het eind van 2007 juist de contra-indicatie tegen deze combinatietherapie te verwijderen [9]. Ook al zorgden deze beslissingen ervoor dat de productinformatie in de Verenigde Staten en Europa vergelijkbaar werd, toch is het opmerkelijk dat de FDA probeerde het gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline in te perken, terwijl de EMA op hetzelfde moment een beslissing nam die de gebruiksmogelijkheden van deze combinatietherapie verruimde.

Fase-IV-studies

Op het moment dat rosiglitazon tot de Europese markt werd toegelaten, vroeg de EMA de fabrikant om een fase-IV-studie uit te voeren met cardiovasculaire veiligheid als primair eindpunt. De fabrikant voldeed aan dit verzoek en voerde een dergelijk onderzoek uit (RECORD) [9]. Een tussentijdse analyse van de RECORD-studie liet geen verschil in cardiovasculaire sterfte zien tussen rosiglitazon en metformine of sulfonyleureum, en een niet-significante toename in hartaanvallen [10].

Nadat de resultaten van de RECORD-studie werden gepubliceerd, werd het ontwerp van de studie bekritiseerd door wetenschappers, leden van de FDA en zelfs leden van de EMA [3, 11-14]. Het protocol van de RECORD-studie zou onacceptabel worden geacht wanneer het door de FDA was bekeken voordat de studie was gestart [11].

Het duurde ongeveer acht jaar voordat de FDA zelf besloot dat een studie (TIDE) moest worden uitgevoerd om de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon te bepalen [15].

Herbeoordeling 2007/2008

In mei 2007 werd de veelbesproken meta-analyse van Nissen en Wolski gepubliceerd [16], waarin rosiglitazon geassocieerd werd met een significante verhoging van het risico op hartaanvallen. Hierop begonnen de FDA en de EMA de balans tussen werkzaamheid en risico's van rosiglitazon te herevalueren. Zoals ook is beschreven door anderen, had de RECORD-studie verschillende beperkingen die ertoe leidden dat de validiteit van de resultaten in twijfel werd getrokken [10, 17].

De EMA concludeerde in oktober 2007 dat de gegevens over het risico op ischemische hartziekte inconsistent waren en dat rosiglitazon nog steeds gebruikt kon worden voor de behandeling van patiënten met DM2, na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor ieder individu [18].

Binnen de FDA was men het er niet over eens welke maatregelen genomen moesten worden. De Office of New Drugs (OND) vond dat er te weinig bewijs was om rosiglitazon van de markt te halen [19]. De Office of Surveillance and Epidemiology (OSE) wilde wél dat rosiglitazon van de markt zou worden gehaald, omdat de ernst van het risico zwaarder woog dan de onzekerheid over het risico [20]. Uiteindelijk werd besloten dat rosiglitazon niet van de Amerikaanse markt moest worden gehaald.

Herbeoordelingen 2010

Naar aanleiding van nieuwe publicaties [21-23] begonnen de EMA en de FDA in 2010 opnieuw met het evalueren van de baten en de risico's van rosiglitazon.

FDA

De FDA besloot rosiglitazon onder strikte voorwaarden op de markt te houden en publiceerde de gronden voor zijn besluit in het *New England Journal of Medicine* [2].

In 2010 leek het, gebaseerd op de beschikbare gegevens, minder waarschijnlijk dan in 2007 dat rosiglitazon het risico op cardiovasculaire en algemene sterfte verhoogt in vergelijking met niet-thiazolidinedion-antidiabetica. Bovendien was er in 2010 niet minder onzekerheid over de niet-fatale cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon in vergelijking met niet-thiazolidinedion-antidiabetica. Verscheidene epidemiologische studies hadden het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen en/of sterfte vergeleken bij patiënten die rosiglitazon of pioglitazon gebruikten [22, 24-35]. Aangezien de FDA in de beschikbare gegevens meer aanleiding zag voor zorgen over een verhoogd risico op ischemische hartziekte dan voor zorgen over sterfte [20], terwijl epidemiologische studies juist minder eenduidig waren over het risico op ischemische hartziekte, heeft de adviescommissie waarschijnlijk weinig waarde gehecht aan de epidemiologische studies.

De mening van de meerderheid van de FDA lijkt dan ook voornamelijk gebaseerd te zijn op de vergelijking van de meta-analyses van rosiglitazon en pioglitazon. Een belangrijke beperking van deze vergelijking is dat beide meta-analyses verschilden in comorbiditeit en in patiënten in de controlegroepen [36]. Daarom moeten de resultaten van de vergelijking met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Samengevat lijken er in 2010 in vergelijking met 2007 geen belangrijke veranderingen te zijn geweest in de onzekerheid over de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon. Dit wordt ondersteund door het gegeven dat zowel de OSE als de OND zijn mening niet veranderde ten opzichte van 2007. Het lijkt erop dat het verschil in de maatregelen tussen 2007 en 2010 voornamelijk wordt veroorzaakt door de moeilijkheid om een beslissing te moeten nemen op basis van onzekere gegevens. Waar in 2007 een radicale beslissing kon worden uitgesteld omdat de definitieve resultaten van de RECORD-studie nog niet beschikbaar waren, was dit in 2010 niet meer mogelijk, aangezien de definitieve resultaten van de RECORD-studie beschikbaar waren en er geen resultaten konden worden verwacht van de TIDE-studie, omdat dit onderzoek tussentijds werd gestopt, juist op grond van de verhoogde cardiovasculaire risico's die waren gevonden in andere studies.

EMA

Hoewel de EMA in maart 2010 concludeerde dat rosiglitazon in de handel kon blijven, besloot het een half jaar later rosiglitazon alsnog van de Europese markt te halen. De bevinding dat de maatregelen om het cardiovasculaire risico in te dammen niet erg effectief waren, heeft mogelijk een substantiële bijdrage geleverd aan de beslissing van de EMA [3, 37]. Omdat er ook geen realistische maatregelen konden worden bedacht om het risico verder te

bepersen, besloot de EMA de handelsvergunning van rosiglitazon te schorsen [3].

Verschil

Volgens FDA-commissaris Hamburg komen de verschillende maatregelen die de FDA en de EMA hebben genomen, voort uit een verschil in regelgevende bevoegdheden tussen de EU en de VS [38]. De beslissing van de FDA impliceert echter dat de baten van rosiglitazon zwaarder wegen dan de risico's voor de patiënten die rosiglitazon krijgen onder de aangescherpte criteria, terwijl de EMA concludeerde dat een dergelijke patiëntengroep niet kon worden geïdentificeerd.

Wat moeten we ervan leren?

Het verhaal van rosiglitazon onderstreept de noodzaak van robuust bewijs voor de veiligheid van (antidiabetische) geneesmiddelen. Daarom stelde zowel de FDA als de EMA concept-richtlijnen op met de vereisten voor de veiligheid van nieuwe antidiabetische middelen [39-41]. Hierbij moet worden aangetekend dat de risico's volgens de meta-analyses van rosiglitazon te hoog waren indien deze richtlijnen zouden zijn gehanteerd.

In 2007, na de meta-analyse van Nissen en Wolksi [16], startte zowel de FDA als de EMA met de herbeoordeling van de baten en de risico's van rosiglitazon. Deze meta-analyse kon pas worden uitgevoerd toen de fabrikant de resultaten van alle recente klinische studies op zijn website moest zetten [11]. Zonder toegang tot deze resultaten was de meta-analyse onmogelijk geweest en had rosiglitazon langer op de markt kunnen blijven zonder substantiele discussie. Dit onderstreept het cruciale belang van het publiek maken van de resultaten van klinische studies.

Garattini en Bertele' stelden eerder dat de goedkeuring van geneesmiddelen moet worden gescheiden van *postmarketing surveillance* [42]. Het effect van een dergelijke maatregel kan worden geïllustreerd door de situatie bij de FDA, waar de OSE rosiglitazon uit de handel wilde nemen terwijl de OND vond dat rosiglitazon op de markt moest blijven. Dit suggereert dat als een instantie zoals de OSE de bevoegdheid had om te beslissen of geneesmiddelen van de markt moeten worden gehaald, rosiglitazon al in 2007 uit de handel zou zijn genomen.

De auteurs zijn Linda Härmark erkentelijk voor haar commentaar op deze versie. Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim; Anti-diabetes medication to be taken off the market [persbericht]. London: European Medicines Agency; 2010 sep 23. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 27.
- Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med*. 2010 okt 14;363(16):1489-91.
- Assessment report for AVANDIA. London: European Medicines Agency; 2010 dec 3. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000268/WC500100757.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 28.
- Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Abadie E. Rosiglitazone: a European regulatory perspective. *Diabetologia*. 2011 feb;54(2):213-8.
- Avandia: EPAR – Scientific discussion. London: European Medicines Agency; 2004. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000268/WC500029103.pdf. Geraadpleegd 2011 jul 25.
- Approval package for application number NDA 21-071/S-004 trade name Avandia. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2003. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021071_S004_AVANDIA.pdf. Geraadpleegd 2011 jul 25.
- Briefing document; Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology; Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee; July 30, 2007. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2007. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-background.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 29.
- Prescribing information Avandia. ResearchTriangle Park: GlaxoSmithKline; 2007. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021071s023lbl.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 27.
- Avandia. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. London: European Medicines Agency; 2010 dec 3. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000268/WC500029110.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 25.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007 jul 5;357(1):28-38.
- Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ*. 2010 sep 6;341:c4848.
- Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity—weighing the evidence. *N Engl J Med*. 2007 jul 5;357(1):64-6.
- Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 jul 5;357(1):67-9.
- Gale EA. Therapy: The second time as farce: rosiglitazone and the regulators. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 jan;7(1):5-6.
- Jenkins JK. Recommendations for regulatory actions – rosiglitazone. Rockville: Food and Drug Administration Office of New Drugs; 2010 sep 2. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM226236.pdf. Geraadpleegd 2011 jul 27.
- Nissen SE, Wolksi K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 jun 14;356(24):2457-71.
- Kaul S. How to leverage large databases for prospective and retrospective safety and benefit analyses: is a CV safety warehouse feasible? In: Diabetes mellitus and cardiac safety: a CSRC thinktank. Cardiac Safety Research Consortium; 2011 apr 13. <https://www.cardiac-safety.org/think-tanks/presentations-1/presentations-4-13-11/%232-%20Kaul.pdf>. Geraadpleegd 2011 jun 25.
- Avandia: EPAR – Scientific Discussion. London: European Medicines Agency; 2007 nov 21. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000268/WC500029107.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 25.
- Parks MH. Advisory Committee Meeting Avandia (rosiglitazone maleate); July 13-14, 2010. Rockville: Food and Drug Administration; 2010. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM218482.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 25.
- Dal Pan GJ. Recommendations for regulatory action for rosiglitazone and rosiglitazone-containing products (NDA 21-071, supplement 035, incoming submission dated August 25, 2009). Rockville: Food and Drug Administration; 2010 sep 12. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM226240.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 25.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009 jun 20;373(9681):2125-35.
- Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010 jul 28;304(4):411-8.

- 23 Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2010 jul 26;170(14):1191-1201.
- 24 Woodcock J. Decision on continued marketing of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avandaryl). Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2010 sep 22. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM226959.pdf. Geraadpleegd 2011 jun 26.
- 25 Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA.* 2007 dec 12;298(22):2634-43.
- 26 Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS. Risk of acute myocardial infarction in patients treated with thiazolidinediones or other antidiabetic medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 feb;18(2):166-74.
- 27 Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009 dec 3;339:b4731.
- 28 Ziyadeh N, McAfee AT, Koro C, Landon J, Chan KA. The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone and the risk of coronary heart disease: a retrospective cohort study using a US health insurance database. *Clin Ther.* 2009 nov;31(11):2665-77.
- 29 Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ.* 2009 aug 18;339:b2942.
- 30 Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med.* 2008 nov 24;168(21):2368-75.
- 31 Walker AM, Koro CE, Landon J. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 aug;17(8):760-8.
- 32 Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 okt;16(10):1065-71.
- 33 Dormuth CR, Maclure M, Carney G, Schneeweiss S, Bassett K, Wright JM. Rosiglitazone and myocardial infarction in patients previously prescribed metformin. *PLoS One.* 2009 jun 27;4(6):e6080.
- 34 Brownstein JS, Murphy SN, Goldfine AB, et al. Rapid identification of myocardial infarction risk associated with diabetes medications using electronic medical records. *Diabetes Care.* 2010 mrt;33(3):526-31.
- 35 Koro CE, Fu Q, Stender M. An assessment of the effect of thiazolidinedione exposure on the risk of myocardial infarction in type 2 diabetic patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 okt;17(10):989-96.
- 36 McEvoy B. Pioglitazone and rosiglitazone cardiovascular safety meta-analyses. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2010 jul 13-14. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM224739.pdf. Geraadpleegd 2011 jul 26.
- 37 Slattery J. Cardiac profile of patients using rosiglitazone-containing anti-diabetes medicines: a study using the THIN database. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; 2010 okt 6. www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=1592. Geraadpleegd 2011 mei 25.
- 38 Krentz AJ. Rosiglitazone: trials, tribulations and termination. *Drugs.* 2011 jan 22;71(2):123-30.
- 39 Guidance for industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2008 dec. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf. Geraadpleegd 2011 mei 24.
- 40 Guidance for Industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention – draft guidance. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2008 feb. www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf. Geraadpleegd 2011 mei 25.
- 41 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus – draft. London: European Medicines Agency; 2010 jan 20. www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf. Geraadpleegd 2011 mei 24.
- 42 Garattini S, Bertele V. Rosiglitazone and the need for a new drug safety agency. *BMJ.* 2010 okt 6;341:c5506.

Kwantitatieve bepaling van erlotinib in plasma en weefsel

Wen Liem

Lankheet e.a. hebben als eersten een LC-MS/MS-methode ontwikkeld en gevalideerd voor de kwantitatieve analyse van erlotinib en de actieve metaboliet *O*-desmethyleerlotinib in humaan plasma en longtumorweefsel. Deze combinatie van vloeistofchromatografie en tandem-massaspectrometrie is ontwikkeld om kennis te vergaren over de concentraties bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. De methode is gevalideerd over een lineair bereik van 5 tot 2500 ng/mL in plasma en 5 tot 500 ng/mL in longweefsel. De kalibratiecurve in plasma is gebruikt om de longtumor-monsters te kwantificeren. De validatieresultaten laten zien dat de methode accuraat en precies is.

Kwantitatieve analyse in weefsel is belangrijk om kennis te vergaren over de opname van het geneesmiddel op de plaats van wer-

king, met name voor chemotherapeutica, welke selectief zouden moeten werken op maligne cellen en weefsels. Voor het bepalen van de dosering van chemotherapeutica die een optimaal therapeutisch effect bewerkstelligt, wordt het analyseren in weefsels steeds belangrijker.

Lankheet NA, Schaake EE, Rosing H, Burgers JA, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Quantitative determination of erlotinib and *O*-desmethyl erlotinib in human EDTA plasma and lung tumor tissue. *Bioanalysis.* 2012 nov;4(21):2563-77.

Liem W. Kwantitatieve bepaling van erlotinib in plasma en weefsel.

PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:e1307.