
**“DE ONTWIKKELING VAN
ANTIBIOTICA WAS LANGE TIJD
NIET INTERESSANT, TERWIJL DE
BEHOEFTE ERAAN GROOT IS”**

'Enkele doorbraken, veel kleine stapjes vooruit'

Middelen voor hepatitis C, voor tuberculose en voor inflammatoire darmziekten. Die vormen de Top 3 Geneesmiddelen 2014, die hoogleraar Ton de Boer opstelde op verzoek van het *Pharmaceutisch Weekblad*. Vooruitkijkend zegt hij dat apothekers zich moeten voorbereiden op complexere farmacotherapie.

Een doorbraak? "Dat was de introductie van sofosbuvir en simeprevir voor de behandeling van hepatitis C", zegt Ton de Boer, hoogleraar Grondslagen van de Farmacotherapie van het departement Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Hij doorloopt kritisch de lijst met geneesmiddelen die het afgelopen jaar nieuw zijn geregistreerd. "Met deze nieuwe *direct acting antivirals* bereikt 80% van de hepatitis C-patiënten een *sustained virological response*, een surrogaatmarker voor de langetermijngenezing van hepatitis C."

De Boer – met *drug innovation* als een van zijn aandachtsgebieden – stelde op verzoek van het *Pharmaceutisch Weekblad* een top 3 samen van de geneesmiddelen die in het afgelopen jaar een echte doorbraak vormden. Dat werden sofosbuvir en simeprevir samen op de eerste plaats, bedaquiline op de tweede plaats en vedolizumab op de derde.

Nieuwe generieken

"Verder valt de lijst tegen", zegt De Boer. "Er verschijnen veel nieuwe generieken, maar ook andere toedieningsvormen van al bestaande geneesmiddelen en combinatiepreparaten. Daar heb ik niet altijd behoefte aan. Zo hebben we nu metformine én een SGLT2-remmer zoals dapagliflozine of canagliflozine, terwijl deze combinatie niet in de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* staat. Meer dan één werkzame stof in een tablet is zinvol als de combinatie gebaseerd is op

evidence en richtlijnen. En het draagt bij aan de therapietrouw."

De Boer is overigens niet tegen de SGLT2-remmers. Hij vindt ze "interessante middelen", omdat ze anders werken: ze verhogen de uitscheiding van glucose via de nieren.

Indrukwekkend

Wat De Boer "indrukwekkend" vindt aan de nieuwe hepatitis C (HCV)-therapie is dat het merendeel van de patiënten kan genezen wanneer sofosbuvir of simeprevir worden toegevoegd aan ribavirine en/of peginterferon of wanneer ze worden gecombineerd. "Dat was met de voorheen gangbare combinatie van ribavirine en peginterferon alfa niet het geval." En het gaat met 20.000 tot 55.000 hepatitis C-patiënten in Nederland om een grote groep, die ook nog op de lange termijn een verhoogd risico heeft op levercirrose of levercarcinoom, zegt De Boer.

Auteur **Cindy Reinders**

19

De Boer: ook actief buiten de universiteit

Epidemioloog en klinisch farmacoloog Ton de Boer is hoogleraar Grondslagen van de Farmacotherapie. Ook is hij hoofd van het departement Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht (UU). Daar combineert hij onderwijs en onderzoek met de focus op cardiovasculaire aandoeningen, farmaco-epidemiologie en *drug innovation*. Als nevenfuncties vervult hij onder meer de voorzittersrol van de Commissie Geneesmiddelen van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut Nederland, van het Stichtingsbestuur van PAO Farmacie en van de vereniging Asian Eye Care.

Een ander voordeel is dat de nieuwe behandelingschema's korter zijn, veelal 12 tot 24 weken en niet meer 24 tot 72 weken. En patiënten verdragen de therapie beter. Peginterferon veroorzaakt vaak bijwerkingen en is nu, naast een *direct acting antiviral* (DAA) en ribavirine of twee DAA's niet langer bij elk HCV-genotype noodzakelijk [1].

“Het nadeel van de nieuwe middelen is de hoge prijs. Maar die verdienen we wellicht terug door voorheen uitbehandelde patiënten te genezen en complicaties te voorkomen.”

Behoeft

Nummer 2 in de *ranking* volgens De Boer betreft bedaquiline voor multiresistente tuberculose (TBC). Sinds rifampicine in 1965 kwam er voor TBC geen nieuw middel meer op de markt. En hoewel die markt in Nederland beperkt is, betreft het wél een nieuw antibioticum. “De ontwikkeling daarvan was lange tijd voor fabrikanten niet interessant, terwijl de behoefte eraan groot is.”

Voor antibiotica gold lange tijd hetzelfde als voor onderzoek naar geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen: het was financieel niet aantrekkelijk voor de industrie.

Dat veranderde toen het EMA hiervoor subsidies toekende, vertelt De Boer. Zo verscheen er dit jaar het geneesmiddel elosulfase alfa, met een gering klinisch effect op het Morquio A-syndroom, een enzymdeficiëntie waaraan in Nederland slechts vijftig patiënten lijden [2].

Kleine stapjes

Nummer 3 in de lijst van De Boer betreft de biological vedolizumab voor de behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, dat de infiltratie van afweercellen in de darmmucosa moet tegengaan. Jaren terug braken de TNF-alfaremmers door voor inflammatoire darmziekten, maar niet alle patiënten reageren hier (voldoende) op. De Boer: “Voor hen biedt vedolizumab wellicht uitkomst. De resultaten van een grote fase III-studie waarop de goedkeuring voor de handelsvergunning is gebaseerd, waren veelbelovend.”

Verder valt De Boer op dat er veel nieuwe oncologische therapieën op de markt komen. Voor patiënten met mantelcellymfoom verbetert de behandeling flink met de beschikbaar-

heid van ibrutinib, vertelt hij. De *response rate* van deze behandeling is vergelijkbaar met die van intensieve chemotherapie, maar met veel minder bijwerkingen [4].

Het effect van trametinib tegen melanoom en cabozantinib tegen medullair schildklier-carcinoom noemt De Boer “een klein stapje vooruit.” Dat geldt volgens hem ook voor de nieuwe middelen voor pulmonale hypertensie, iloprost per inhalatie en riociguat. “Die verbeteren de zes minuten-looptest slechts een fractie. Wel mooi dat het arsenaal aan middelen voor deze indicatie is uitgebreid; dat was beperkt.”

Complex

“De farmacotherapie is aan het veranderen. We zien in de kliniek een toenemend aantal studies waarin *small molecules* worden toegediend aan patiënten verpakt in zogeheten nanomedicines (zoals liposomen en polymere micellen).”

“Deze nieuwere, veelal intraveneuze, toedieningsvormen zijn in staat de ingesloten farmaca in verhoogde mate af te leveren in de *target site* (bijvoorbeeld tumor, ontsteking) terwijl de kans op bijwerkingen veelal kleiner is. Ook gaan we van *small molecules* steeds vaker naar complexe geneesmiddelen zoals biologicals”, zegt De Boer.

“En er zitten nieuwe therapieën aan te komen die aangrijpen op verschillende genetische niveaus. Zo loopt er een onderzoek naar gentherapie bij perifere arterieel vaatlijden: een gen voor de aanmaak van de hepatocyt-groefactor die de angiogenese bevordert, wordt direct ingespoten. Met als resultaat: nieuwe vaten. En met *small interfering RNA's* ofwel *antisense nucleotiden* – kleine interfererende RNA-moleculen die eiwitsynthese kunnen blokkeren – kan downregulatie van de glucagonreceptor worden bereikt, wellicht interessant voor de behandeling van type 2 diabetes.”

Op deze ontwikkelingen zullen apothekers zich moeten voorbereiden, zegt De Boer. Hetzelfde geldt voor de apothekersopleiding. “Daarom gaat in 2016 in Utrecht een nieuw curriculum van start. *Biobased therapy* zal de rode draad worden door de opleiding.” ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

ER KOMEN THERAPIEËN AAN DIE AAN- GRIJPEN OP VERSCHILLEN- DE GENETISCHE NIVEAUS



OLYSIO®

harde capsules / gélules

simeprevir / sim

oraal gebruik / voie orale /

7 harde capsules / gélules

17

Pharmaceutica 19 december 2014; 149 - 51/52

- **Geneesmiddelen:** sofosbuvir (Sovaldi) en simeprevir (Olysio)

- **Indicatie:** chronische hepatitis C

- **Eigenschappen:** in geïnfecteerde gastheercellen remt sofosbuvir, nadat het is omgezet in zijn actieve metaboliet, de HCV-replicatie doordat het NS5B-polymerase remt. En simeprevir doet dit doordat het viraal NS3-4A serineprotease remt.

- **Oordeel van prof. dr. A. de Boer:** "Sofosbuvir en simeprevir staan samen op de eerste plaats omdat deze middelen voor een grote doorbraak zorgen in de behandeling van hepatitis C. 80% van de patiënten heeft een *sustained virological response* hetgeen een surrogaatmarker is voor de langetermijngenezing van hepatitis C. De nieuwe behandelingschema's zijn met deze middelen veelal korter en patiënten verdragen deze beter."

2



Foto Janssen

- **Geneesmiddel:** bedaquiline (Sirturo)
- **Indicatie:** multiresistente tuberculose
- **Eigenschappen:** bedaquiline werkt bactericide tegen *M. tuberculosis* doordat het de adenosine-5-trifosfaat (ATP)-synthetase remt.
- **Oordeel van prof. dr. A. de Boer:** "Bedaquiline staat op de tweede plaats omdat er voor de behandeling van tuberculose sinds de introductie van rifampicine in 1965 geen nieuw middel op de markt kwam. En hoewel die markt in Nederland beperkt is, betreft het wél een nieuw antibioticum. De ontwikkeling daarvan was lange tijd voor fabrikanten niet interessant, terwijl de behoefte eraan groot is."

- **Geneesmiddel:** vedolizumab (Entyvio)
- **Indicatie:** colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn
- **Eigenschappen:** vedolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de infiltratie van T-lymfocyten in de darmmucosa tegengaat.
- **Oordeel van prof. dr. A. de Boer:** "Vedolizumab staat op de derde plaats omdat de resultaten van een grote fase III-studie waarop de goedkeuring voor de handelsvergunning is gebaseerd, veelbelovend waren. Niet alle patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn reageren (voldoende) op TNF-alfaremmers. Voor hen biedt vedolizumab wellicht uitkomst."

3



Foto Takeda

Literatuur

1. Burger DM, De Kanter, CTMM. Sofosbuvir en simeprevir: vernieuwing in HCV-therapie. Pharm Weekbl 2014; 149-34.
2. KNMP Kennisbank
3. Raine T. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: Changing the game, or more of the same? United European Gastroenterol J 2014, Vol. 2(5): 333-344.
4. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Eng J Med 2013;369:507-16.