

OPINIONS IN HEMATOLOGY



ONTWIKKELINGEN IN HET BEHANDEL- LANDSCHAP VAN PAROXYSMALE NACHTELIJKE HEMOGLOBINURIE

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie is een zeldzame, verworven bloedziekte die wordt veroorzaakt door een genetisch defect in een kloon van hematopoëtische stamcellen in het beenmerg, wat leidt tot een verhoogde afbraak van rode bloedcellen. Dit kan gepaard gaan met ernstige klachten en een verhoogd risico op trombose. Bij deze patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie, met hemolyse en klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit, bestaat de primaire behandeling uit C5-complementremmers, bijvoorbeeld ravulizumab, vanwege de bewezen werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn. Nieuwe behandelopties, zoals proximale complementremmers, bieden aanvullende mogelijkheden, maar maken het behandelandschap ook complexer. Dit vraagt om grondige kennis van werkingsmechanismen, risico's en positionering van de middelen, zodat arts en patiënt samen tot een optimale behandelkeuze kunnen komen. In deze uitgave van Opinions in Hematology deelt dr. Saskia Langemeijer, internist-hematoloog in het Radboudumc, haar visie op de recente ontwikkelingen in de behandeling van patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie. Daarnaast belichten Cor Koekkoek en Shosha Melkman van de Stichting AA & PNH Contactgroep het perspectief van de patiënt.

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een zeldzame, verworven hematologische aandoening en ontstaat door een genetisch defect in een kloon van hematopoëtische stamcellen in het beenmerg.¹⁻⁴ Hierdoor ontbreekt de expressie van beschermende verankerde eiwitten (CD55 en CD59) op het oppervlak van bloedcellen, waardoor deze cellen kwetsbaar zijn voor aanvallen van het complementsysteem. Dit kan tot klachten leiden zoals hemoglobininurie, buikpijn, bloedarmoede, vermoeidheid en een verhoogd risico op trombose.¹⁻⁴ Zowel acute als chronische intravasculaire hemolyse zijn de oorzaak van ziektelast, progressieve morbiditeit en vroegtijdige sterfte bij patiënten met PNH.¹⁻⁴ Ongecontroleerde activatie van het terminale complementsysteem resulteert namelijk in intravasculaire hemolyse, wat kan leiden tot trombosevorming, wat levensbedreigend kan zijn indien dit niet tijdig wordt behandeld.

C5-COMPLEMENTREMMERS

De behandeling van PNH is primair gericht op het verlagen van de lactaatdehydrogenase (LDH)-spiegel, een surrogaatmarker voor intravasculaire hemolyse.⁵⁻⁷ Een gemiddelde LDH-spiegel van meer dan 1,5 keer de bovengrens van de referentiewaarden wordt namelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op trombo-embolische 'events' (TE's) en mortaliteit.⁵⁻⁷ TE's representeren een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Zo komen TE's voor bij ongeveer 22-67% van de PNH-gerelateerde sterfgevallen.⁵⁻⁷ Daarnaast correleert een verlaging van de LDH-spiegel met minder vermoeidheid en een verbeterde kwaliteit van leven.^{6,7} Niet elke patiënt met een PNH-kloon hoeft direct behandeld te worden. De behandelbehoefte hangt af van vier diagnostische pijlers: de mate van hemolyse, beenmergfalen, tromboseneiging en aanwezigheid van een andere beenmergziekte.⁸ Bij patiënten met hemolyse met één of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte bestaat de behandeling in Nederland primair uit het gebruik van een monoklonaal antilichaam gericht tegen het complementeiwit C5, zoals eculizumab (Soliris®) of ravulizumab (Ultomiris®).⁸⁻¹⁴ Deze middelen zijn werkzaam gebleken in het remmen van complementgemedieerde intravasculaire hemolyse, het verminderen van symptomen en het voorkomen van levensbedreigende complicaties, met een aangetoond veiligheidsprofiel.⁸⁻¹⁴ In twee afzonderlijke fase III-studies is aangetoond dat ravulizumab non-inferieur is aan eculizumab.^{14,15} Eculizumab wordt intraveneus toegediend en vereist toediening elke twee we-

ken.⁹ Inmiddels zijn er ook biosimilars van eculizumab beschikbaar. Ravulizumab wordt eveneens intraveneus toegediend, maar kent een minder belastend toedieningsschema van eenmaal per acht weken.¹² Een nieuw alternatief is crovalimab (Plasky®), een subcutane C5-complementremmer die recent is geregistreerd voor de behandeling van PNH.¹⁶ Deze behandeling wordt momenteel echter niet vergoed in Nederland. In de fase III-studie COMMODORE-2 is vastgesteld dat crovalimab non-inferieur is aan eculizumab met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid.¹⁷

PROXIMALE COMPLEMENTREMMERS

Hoewel C5-complementremmers werkzaam zijn in het verkleinen van de kans op voortijdige sterfte en verminderen van ziekteactiviteit, ervaren sommige patiënten aanhoudende vermoeidheid door klinisch significante extravasculaire hemolyse ('clinically significant extravascular hemolysis', cs-EVH).^{5,18} Hierbij kan het Hb-gehalte in het bloed verlaagd zijn doordat bij PNH rode bloedcellen sneller worden afgebroken in de milt en lever dan ze kunnen worden aangemaakt. In tegenstelling tot de intravasculaire hemolyse, wordt dit proces niet geremd door C5-complementremmers. Bij ernstige en persisterende vermoeidheid wordt gekeken naar het Hb-gehalte om vast te stellen of er sprake is van residuale hemolytische anemie.⁵ Voor de behandeling van cs-EVH worden complementremmers ingezet die aangrijpen op het proximale deel van de complementcascade, via directe of indirecte remming van C3.^{5,19-21} De directe C3-complementremmer pegcetacoplan (Aspaveli®) is geregistreerd, vergoed en beschikbaar in Nederland.²² Danicopan (Voydeya®), een complementremmer via factor D, is geïndiceerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab, maar wordt momenteel nog niet vergoed in Nederland.²³ Ook de complementremmer via factor B, iptacopan (Fabhalta®), wordt op dit moment niet vergoed.²⁴ Beide middelen zijn wel beoordeeld door Zorginstituut Nederland en voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Met nieuwe therapieën ontstaat meer ruimte voor gepersonaliseerde zorg, maar dit vraagt ook om grondige kennis van werkingsmechanismen, risico's en positionering van de middelen, zodat arts en patiënt samen tot een optimale behandelkeuze kunnen komen. Het Radboudumc speelt een belangrijke rol als expertisecentrum in Nederland, waar ongeveer 120 patiënten met PNH worden behandeld. ■

WAT IS PNH?¹⁻⁴

- Zeldzame, verworven hematologische aandoening
- Genetisch defect in een kloon van hematopoëtische stamcellen in het beenmerg



WAT GEBEURT ER in het lichaam?¹⁻⁴

- Tekort aan beschermende eiwitten op het oppervlak van bloedcellen
- Bloedcellen worden kwetsbaar voor aanvallen van het complementsysteem
- Acute en chronische intravasculaire hemolyse (afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan)
- Verhoogd risico op trombosevorming wat levensbedreigend kan zijn zonder behandeling



EPIDEMIOLOGIE⁵⁻⁸

- Incidentie: 1-2:1.000.000 patiënten per jaar⁵
- Prevalentie: 10 tot 20 per miljoen mensen⁵
- De mediane leeftijd van patiënten bij diagnose 30-45 jaar⁸



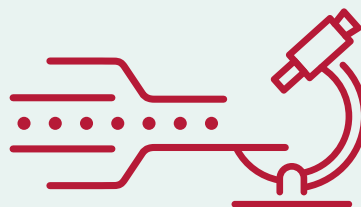
DIAGNOSTIEK naar PNH bij één van de volgende symptomen⁸

- Intermitterend donker **verkleurde urine en chronische hemolyse**
- IJzerebreksanemie **met hemolyse**
- **Arteriële/veneuze trombose** op ongebruikelijke locatie, bij cytopenie of ondanks adequate antistolling
- **Aplastische anemie** of (hypoplastisch) **MDS/refractaire cytopenie bij kinderen**
- **≥2 onverklaarde klachten** (buikpijn, moeheid, dysfagie, erectiestoornissen) **bij hemolyse**
- Onverklaarde **persisterende trombopenie**



VASTSTELLEN van de diagnose PNH⁸

- **Flowcytometrie** op vers perifeer bloedmonster
- **Bepaling PNH-kloongrootte** door het percentage granulocyten of monocyten waarop **GPI-verankerde eiwitten** ontbreken (type III) of verminderd aanwezig zijn (type II)



WANNEER behandelen?⁵⁻⁸

Beoordeling of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, is het belangrijk te kijken naar:

1. De mate van hemolyse
2. De mate van beenmergfalen
3. De tromboseneiging
4. De aanwezigheid van een andere beenmergziekte



Vanwege de **zeldzaamheid** van PNH en beperkte behandelstudies wordt **overleg met een PNH-expertisecentrum (Radboudumc) aanbevolen** voor het opstellen en bijstellen van het behandelplan

BEHANDELING⁵⁻⁸

1. **Complementremmers (starten met ravulizumab of eculizumab):** verbeteren van de LDH-spiegel als relevante prognostische factor voor TE, vermoeidheid en kwaliteit van leven om BTH te voorkomen
2. **Ondersteunende behandelingen:** bloedtransfusies, foliumzuur- en/of ijzersuppletie, anticoagulantia
3. **Allogene stamceltransplantatie:** de enige curatieve behandeling, maar enkel in uitzonderingssituaties, vanwege hoge mortaliteit bij PNH, alleen overwogen bij ernstige gevallen of wanneer andere therapieën niet effectief zijn



INTERVIEW | IN GESPREK MET:

DR. SASKIA LANGEMEIJER

INTERNIST-HEMATOLOOG IN HET RADBOUDUMC



Dr. Saskia Langemeijer is internist-hematoloog in het Radboudumc, waar zij het expertisecentrum voor PNH coördineert. Daarnaast is zij betrokken bij het opstellen van behandelrichtlijnen voor PNH. In dit interview deelt zij haar visie op recente ontwikkelingen in de behandeling van PNH.

HOE BENT U GESPECIALISEERD GERAAKT IN PNH EN HOEVEEL PATIËNTEN MET DEZE AANDOENING BEHANDELT U MOMENTEEL PER JAAR?

"Rond 2005 zijn we als centrum betrokken geraakt bij de eerste studies met complementremmers bij PNH. Vanaf dat moment kwamen patiënten met PNH uit het hele land naar ons centrum voor deelname aan die studies. Op basis van de kennis en ervaring die wij toen hebben opgedaan, zijn wij geleidelijk uitgegroeid tot een expertisecentrum voor mensen met PNH, destijds opgezet door mijn voorganger dr. Petra Muus. Na mijn opleiding tot hematoloog heb ik mij verder gespecialiseerd in PNH en inmiddels heb ik haar rol als coordinator van het expertisecentrum overgenomen. Hoewel PNH een zeldzame, zogenaamde benigne aandoening is, heeft het vaak grote impact op het dagelijks leven van patiënten en kan levensbedreigend zijn vanwege een verhoogd risico op trombose. Daarom vind ik het belangrijk dat er voldoende aandacht en gespecialiseerde zorg beschikbaar is voor mensen met deze zeldzame aandoening. Momenteel zijn er zo'n 120 patiënten met PNH onder behandeling in het Radboudumc, waarvan 80-90 met complementremmers."

WANNEER WORDT ER GESTART MET EEN BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET PNH EN VINDT DE BEHANDELING ALTIJD PLAATS IN HET RADBOUDUMC?

"In 2016 is in Nederland een landelijke richtlijn opgesteld voor de behandeling van PNH, met duidelijke criteria voor het starten van complementremmers. Indicaties voor patiënten met PNH zijn: ernstige hemolyse waardoor transfusiebehoefte ontstaat, trombose als gevolg van PNH, nierfunctiestoornissen of pulmonale hypertensie als gevolg van PNH, zwangerschap, en

ernstige hemolyse-gerelateerde klachten die de kwaliteit van leven ernstig aantasten. Voor alle patiënten waarbij een indicatie voor complementremming wordt overwogen, vindt bespreking plaats in een landelijke indicatiecommissie. Na indicatiestelling start de behandeling met een complementremmer meestal in het Radboudumc. Een kleiner deel wordt behandeld in het Amsterdam UMC en MUMC+. Kinderen met PNH, wat uitzonderlijk is, worden behandeld in het Radboudumc en het Wilhelmina Kinderziekenhuis."

WAT IS HET BELANGRIJKSTE DOEL VAN DE BEHANDELING BIJ PNH EN HOE ZIET DE BEHANDELING ER CONCREET UIT?

"Het doel van de behandeling bij PNH is een normale levensverwachting met een zo goed mogelijke kwaliteit van leven. De focus ligt op het voorkomen van (nieuwe) complicaties, voornamelijk door effectieve remming van hemolyse. Dit verlaagt het risico op trombose, verbetert het Hb-gehalte, vermindert de transfusiebehoefte en maakt zwangerschap veiliger. Het effect van de behandeling monitoren we in nauwe afstemming met de patiënt, door het bespreken van lichamelijke klachten en bijwerkingen, maar ook het psychisch en sociaal functioneren, en door het monitoren van bloedwaarden. We letten ook op mogelijke complicaties van PNH of de behandeling ervan, zoals infecties of tijdelijke toename van hemolyse. Patiënten zonder indicatie voor complementremming kunnen worden behandeld met ondersteunende therapieën, zoals ijzersuppletie, foliumzuur en indien nodig antistollingsmedicatie. Als er wordt gestart met complementremming, hebben we in Nederland de keuze tussen de C5-complementremmers eculizumab en ravulizumab. Ravulizumab wordt elke acht weken toegediend en eculizumab elke twee weken. In de praktijk kiezen we meestal voor ravulizumab vanwege het gebruiksgemak voor de patiënt. Uitzonderingen zijn er bijvoorbeeld bij zwangerschap: dan wordt meestal voor eculizumab gekozen, omdat er van ravulizumab nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn voor gebruik tijdens de zwangerschap."

HOE WORDEN PATIËNTEN OPGEVOLGD, GEZIEN HET FEIT DAT ZIJ VERMOEDELIJK VERSPREID OVER HET HELE LAND WONEN?

“Patiënten met PNH wonen inderdaad verspreid over Nederland en daarom stemmen we de opvolging af op de individuele situatie van de patiënt. Sommige patiënten komen eenmalig voor een second opinion; anderen komen 1-2 keer per jaar naar het Radboudumc, aanvullend op controles van hun eigen hematoloog. Zodra patiënten starten met complementremming, worden wij de hoofdbehandelaar. Deze patiënten komen doorgaans 2-3 keer per jaar voor controle op de polikliniek. Voor de complementremmers hebben we een thuis-toedieningsprogramma. Tussentijdse follow-up doen we zoveel mogelijk op afstand via lokale bloedafname en digitale consulten. Bij acute problemen, zoals koorts of ziekenhuisopname, neemt de patiënt contact met ons op en wij schakelen dan met het lokale ziekenhuis en kunnen specifieke aandachtspunten meegeven.”

VOOR WELKE GENEESMIDDELEN WORDT THUISTOEDIENING INGEZET EN HOE WORDT DIT IN DE PRAKTIJK GEORGANISEERD?

“Patiënten die eculizumab of ravulizumab krijgen, kunnen hun infusen via thuis-toediening ontvangen. De eerste toedieningen vinden plaats bij ons op de dagbehandeling, vaak in combinatie met een polibezoek. Daarna kunnen de meeste patiënten, als de behandeling goed wordt verdragen, thuis worden behandeld. Thuisbehandeling doen we sinds 2013 voor eculizumab en sinds begin vorig jaar ook voor ravulizumab. We werken hiervoor met een vaste thuiszorgorganisatie, met een kleine, goed getrainde groep verpleegkundigen. Zij worden zowel door hun eigen organisatie als door onze PNH-verpleegkundigen specifiek ingewerkt op de zorg voor PNH-patiënten en krijgen ook regelmatig nascholing in het Radboudumc. Na elk thuisbezoek ontvangen wij een verslag met bijzonderheden en gerapporteerde klachten. Zo houden we toezicht op het beloop van de behandeling. Voor veel patiënten is thuis-toediening een prettige oplossing. Thuis-toediening verlaagt de belasting van ziekenhuisbezoeken en maakt behandeling beter inpasbaar in het dagelijks leven.”

WANNEER SPREEKT U VAN KLINISCH SIGNIFICANTE EXTRAVASCULAIRE HEMOLYSE?

“Ondanks dat de intravasculaire hemolyse met C5-complementremming doorgaans goed onder controle is, blijven sommige patiënten zich erg vermoeid voelen en blijft het Hb-gehalte laag. Een laag Hb-gehalte kan meerdere oorzaken hebben zoals onvoldoende dosering van de complementremmer, een bijkomende beenmergaandoening, of extravasculaire hemolyse. Bij extravasculaire hemolyse is de aanmaak van rode bloedcellen adequaat, maar onvoldoende om de afbraak

van PNH-cellen in de milt en lever te compenseren. In de praktijk hanteren we hierbij vaak een Hb-gehalte van $<6,5$ mmol/l, zoals ook in studies wordt gebruikt, maar dit is geen harde grens. Het vaststellen van extravasculaire hemolyse wordt in het Radboudumc gedaan op basis van meerdere factoren waaronder een verhoogd aantal reticulocyten, verhoogd bilirubine, een persisterend laag Hb-gehalte ondanks behandeling, en aanwezigheid van complementfragment C3d op erythrocyten. De klinische significantie van extravasculaire hemolyse hangt af van zowel de mate van anemie als de bijbehorende klachten van de patiënt.”

“THUISTOEDIENING VERLAAGT DE BELASTING VAN ZIEKENHUISBEZOEKEN EN MAAKT BEHANDELING BETER INPASBAAR IN HET DAGELIJKS LEVEN.”

WELKE MEERWAARDE BIEDEN RECENT BESCHIKBAAR GEWORDEN OF NIEUWE ONTWIKKELDE MIDDELEN, EN WELKE ONTWIKKELINGEN VERWACHT U IN DE TOEKOMST?

“Naast eculizumab en ravulizumab is nu ook pegcetacoplan (C3-complementremmer, subcutaan twee keer per week) beschikbaar in Nederland voor patiënten met cs-EVH en een Hb-gehalte $<6,5$ mmol/l, ondanks minimaal 3 maanden behandeling met eculizumab of ravulizumab, zonder andere verklaring. Andere middelen, zoals iptacopan (orale factor B-remmer), danicopan (orale factor D-remmer, in combinatie met ravulizumab of eculizumab) en crovalimab (C5-complementremmer, subcutaan elke vier weken), zijn al door het EMA goedgekeurd, maar nog niet vergoed in Nederland. Met het toenemende aantal behandelopties kunnen we de behandeling steeds beter personaliseren, variërend van infusen elke acht weken tot dagelijkse orale medicatie. Deze therapieën kunnen dan worden ingezet afhankelijk van factoren zoals aanhoudende hemolyse, bijwerkingen, patiëntvoorkeur en therapietrouw. Daarnaast is het belangrijk om betrouwbare langetermijngegevens te verzamelen over bijwerkingen en infectierisico's, zeker bij middelen die het complementsysteem breder remmen. Via een register van 'The International PNH Interest Group' (IPIG) worden dergelijke gegevens momenteel verzameld. Ook wordt de Nederlandse behandelrichtlijn PNH op dit moment herzien en de verwachting is dat deze versie dit jaar zal worden gepubliceerd.” ■

INTERVIEW | IN GESPREK MET:

COR KOEKKOEK EN SHOSHA MELKMAN

BESTUURSLEDEN VAN DE STICHTING

AA & PNH CONTACTGROEP



De Stichting AA & PNH Contactgroep zet zich in voor patiënten met de zeldzame bloedziekten aplastische anemie (AA) en paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH), én voor hun naasten. Voorzitter Cor Koekoek en bestuurslid Shosha Melkman vertellen hoe de stichting dit in de praktijk vormgeeft.

KUNNEN JULLIE MEER VERTELLEN OVER DE STICHTING AA & PNH CONTACTGROEP?

Koekoek: “Onze stichting bestaat uit 5 bestuursleden, ondersteund door een redactie, een secretariaat en 10-15 betrokken vrijwilligers. Samen behartigen we de belangen van patiënten in Nederland. De stichting biedt een luisterend oor aan patiënten en hun naasten, deelt kennis en ervaringen, en stimuleert eigen regie bij behandelkeuzes.”

WAT IS HET BELANGRIJKSTE DOEL VAN DE STICHTING AA & PNH CONTACTGROEP?

“Onze primaire doelstelling is het begeleiden en ondersteunen van patiënten na de ingrijpende diagnose AA of PNH. Veel patiënten zoeken online naar informatie die niet altijd betrouwbaar is. Gelukkig kunnen patiënten betrouwbare informatie vinden op onze website, waar ook laagdrempelig contact met de stichting mogelijk is. Daarnaast beheren we een besloten Facebookgroep met ruim 200 leden en zijn we actief op Instagram en LinkedIn. PNH heeft een grote impact: het kan ernstige vermoeidheid veroorzaken en verhoogt het risico op levensbedreigende trombose. Dankzij complementremmers is de kwaliteit van leven en levensverwachting de afgelopen jaren sterk verbeterd. Behandeling met een C5-complementremmer vraagt wel aanpassingen in het dagelijks leven, maar met goede begeleiding kunnen veel patiënten een relatief normaal leven leiden. Ik ben inmiddels ervaringsdeskundige, want ik heb deze ontwikkelingen als patiënt met PNH en als vertegenwoordiger van de stichting van dichtbij meegemaakt”, aldus **Koekoek**.

WAARVOOR ZET DE STICHTING AA & PNH CONTACTGROEP ZICH NOG MEER IN?

Koekoek: “De stichting behartigt de belangen van patiënten en onderhoudt contact met zorg- en beleidsinstanties, zoals expertisecentra, Zorginstituut Nederland, het ministerie van VWS, zorgverzekeraars en farmaceuten. We zetten ons onder andere in voor vergoeding van nieuwe medicijnen vanuit het basispakket van de zorgverzekering. Daarnaast ondersteunen we patiënten, bijvoorbeeld door thuistoediening van medicatie mogelijk te maken in samenwerking met het expertisecentrum in het Radboudumc, zodat er minder ziekenhuisbezoeken nodig zijn.”

Melkman vult aan: “Daarnaast organiseert de stichting contactdagen voor patiënten en hun naasten in een expertisecentrum. Thema's als zwangerschap, nieuwe medicatie en de psychologische impact van de ziekte komen dan aan bod. Er is ruimte voor vragen, groepsgesprekken en zelfs een kijkje in het lab. De stichting heeft ook internationale betrokkenheid. In 2018 werd in samenwerking met organisaties uit andere landen de PNH Global Alliance opgericht, met als doel de beschikbaarheid van medicijnen wereldwijd te verbeteren, vooral ook in landen die de middelen anders niet kunnen betalen.”

WAT ZIJN DE BELANGRIJKSTE SPEERPUNTEN VOOR DE KOMENDE JAREN?

“Voor de komende jaren richt de stichting zich op drie speerpunten: meer onderzoek naar transplantaties als behandeloptie bij AA en PNH, betere toegang tot nieuwe medicatie door opname in het basispakket van de zorgverzekering, en meer bewustwording van het belang van leefstijl en voeding in relatie tot deze aandoeningen. Daarnaast zal de Stichting AA & PNH Contactgroep zich in de toekomst blijven inzetten voor patiënten en hun naasten, met persoonlijke begeleiding en laagdrempelig, direct contact”, besluiten **Melkman** en **Koekoek**. ■

Meer informatie of contact opnemen? Ga naar: <https://www.aaenpnh.nl/>

Stand van zaken vergoeding danicopan: advies gestuurd naar de minister van VWS

Danicopan is geïndiceerd voor de behandeling van PNH bij volwassenen die residuale hemolytische anemie hebben, als aanvulling op ravulizumab of eculizumab.²³ Een klein percentage van de patiënten met PNH die behandeld worden met een C5-complementremmer, heeft hemolytische anemie. Van deze groep heeft een nog kleiner deel ook klinisch significante klachten door deze bloedarmoede en komt in aanmerking voor aanvullende behandeling met danicopan. Op 8 mei 2025 heeft Zorginstituut Nederland geadviseerd om danicopan op te nemen in het basispakket van de zorgverzekering, als aanvullende behandeling bij patiënten met PNH die behandeld worden met een C5-complementremmer (ravulizumab of eculizumab), maar bij wie sprake is van residuale hemolytische anemie. Zorginstituut Nederland heeft dit advies naar de minister van VWS gestuurd. De minister neemt de uiteindelijke beslissing om het medicijn wel of niet te vergoeden uit het basispakket van de zorgverzekering.

Langetermijngegevens van danicopan in combinatie met ravulizumab of eculizumab

Deze behandelindicatie is mede gebaseerd op de resultaten van de fase III-studie ALPHA.²⁵ In deze studie werden 86 volwassenen met PNH en cs-EVH, die ten minste 6 maanden werden behandeld met ravulizumab of eculizumab 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met danicopan (150 mg driemaal daags) of placebo, in combinatie met ravulizumab of eculizumab.^{25,26} Onlangs zijn de langetermijnresultaten van de ALPHA-extensiestudie gepubliceerd. Hieruit bleek dat de absolute Hb- en LDH-waarden onder controle bleven tot en met week 72.²⁶ Vergelijkbare verbeteringen werden gevonden voor het absolute aantal reticulocyten, de totale bilirubinewaarde en de vermoeidheidsscore volgens de 'Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale'.²⁶ Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.^{25,26} In de extensiefase traden geen gerelateerde ernstige ongewenste voorvallen op.²⁶ Het aantal patiënten met doorbraakhemolyse (BTH) bedroeg 6 per 100 patiëntjaren, zonder duidelijke criteria, gebaseerd op investigator-beoordeling. Alle patiënten met BTH (meestal graad 1-2) herstelden zonder dosisaanpassing of transfusie.²⁶ Deze langetermijngegevens tonen een aanhoudende werkzaamheid en veiligheid van danicopan in combinatie met ravulizumab/eculizumab aan.

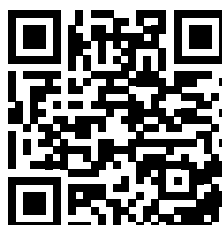
Langetermijngegevens behandeling met ravulizumab

Onlangs zijn ook de langetermijnresultaten gepubliceerd van patiënten met PNH die ofwel geen eerdere behandeling met een C5-complementremmer hadden ontvangen (n=244), ofwel eerder behandeld waren met eculizumab (n=191), en die tot 6 jaar ravulizumab kregen.²⁷ Gedurende deze behandelperiode van maximaal 6 jaar liet ravulizumab een stabiele remming van de terminale complementactiviteit en intravasculaire hemolyse zien.²⁷ Dit bleek uit het aanhouden van de LDH-waarden $\leq 1,5$ keer de bovengrens van normaal bij het merendeel van de patiënten.²⁷ De overlevingsuitkomsten waren gunstig en er werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld. De incidentie van ernstige vasculaire complicaties ('major adverse vascular events', MAVE's), waaronder TE's, bleef laag met 0,7-1,4 per 100 patiëntjaren.²⁷ Vergeleken met onbehandelde patiënten uit het Internationale PNH-register werd het sterfterisico met een factor vijf verlaagd. Doorbraak intravasculaire hemolyse kwam weinig voor (behandelingsnaïeve groep: 10 per 100 patiëntjaren; de groep die eerdere behandeling met eculizumab kreeg: 10 per 300 patiëntjaren) en werd meestal in verband gebracht met omstandigheden die het complementsysteem activeren.²⁷ Twee gevallen (1,8%) hielden verband met onvoldoende C5-complementremming. Deze bevindingen ondersteunen het langdurige gebruik van ravulizumab als voorkeursbehandeling in de eerste lijn voor patiënten met PNH.²⁷

Meer weten over PNH?



Scan deze QR-code om via e-mail meer informatie op te vragen.



Scan dan deze QR-code voor informatie op de website.

REFERENTIES

1. Hill et al. *Blood* 2013;121:4985-96.
2. Risitano et al. *Br J Haematol* 2022;196:288-303.
3. Brodsky. *Blood* 2014;124:2804-11.
4. Jang et al. *J Korean Med Sci* 2016;31:214-21.
5. Cançado RD, et al. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43:341-48.
6. Jang et al. *J Korean Med Sci* 2024;39:e81.
7. Schrezenmeier et al. *Ann Hematol* 2024;103:5-15.
8. Richtlijn Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobiniurie. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. 23-11-2016. Beschikbaar via: <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/paroxysmale-nachtelijke-hemoglobiniurie/>
9. SmPC emicuzimab (Soliris®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120618123011/anx_123011_nl.pdf
10. Hillmen P, et al. *N Eng J Med* 2006;355:1233-43.
11. Brodsky RA, et al. *Blood* 2008;111:1840-47.
12. SmPC ravulizumab (Ultomiris®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210901152836/anx_152836_nl.pdf
13. Kulasekararaj AG, *Eur J Haematol* 2021;106:389-97.
14. Lee JW, et al. *Blood* 2019;133:530-9.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Voydeya 50 mg filmomhulde tabletten Voydeya 100 mg filmomhulde tabletten **FARMACEUTISCHE VORM EN SAMENSTELLING:** Voydeya 50 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg danicopan. Voydeya 100 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg danicopan. **PHARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP** Immunosuppressiva, Complementremmers, ATC code: L04AJ09. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Voydeya is geïndiceerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobiniurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben (zie SKP). **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Patiënten met een niet opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis* bij het instellen van een behandeling (zie rubriek bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Patiënten die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij een profylactische behandeling met gepaste antibiotica krijgen tot 2 weken na vaccinatie (zie rubriek bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK ALGEMEEN:** Danicopan mag niet als monotherapie worden toegediend, omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld. Het kan uitsluitend als aanvulling op ravulizumab of eculizumab worden voorgeschreven.

Eerste infecties: *Meningokokkeninfecties:* Patiënten die therapie krijgen met een complementremmer, kunnen vatbaarder zijn voor meningokokkeninfecties (*Neisseria meningitidis*). Patiënten moeten op te date zijn met hun meningokokkenvaccins in overeenstemming met de huidige nationale richtlijnen voor vaccinatiegebruik voordat ze de eerste dosis danicopan krijgen. Patiënten die binnen 2 weken na toediening van een meningokokkenvaccin starten met een behandeling, moeten tot 2 weken na vaccinatie behandeld worden met gepaste profylactische antibiotica. Patiënten moeten zijn gevaccineerd tegen serogroep A, C, Y en W135 om de veelvoorkomende pathogene serogroepen van meningokokken te voorkomen. Vaccinatie tegen serogroep B, waar beschikbaar, wordt ook aanbevolen. De officiële richtlijnen voor het gepaste gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen. Alle patiënten die worden behandeld met danicopan, moeten worden gemonitord voor vroege tekenen van een meningokokkeninfectie en sepsis, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd bij een vermoeden van infectie en moeten worden behandeld met gepaste antibiotica. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen, en het advies krijgen stappen te ondernemen om onmiddellijk medisch advies in te winnen. *Andere eerste infecties:* Danicopan moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een actieve systemische infectie. Danicopan blokkeert op selectieve wijze de activatie van de alternatieve route van het complement, waardoor patiënten vatbaarder kunnen zijn voor eerste infecties (andere dan *Neisseria meningitidis*). Voordat danicopan als aanvulling op ravulizumab of eculizumab wordt ingesteld, wordt aanbevolen dat patiënten starten met immunisatie in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor immunisatie. **Eerste nierfunctiestoornis:** Patiënten met een eerste nierfunctiestoornis bij wie de dosering wordt verhoogd tot 150 mg driemaal daags, moeten tijdens de behandeling met danicopan worden gemonitord voor bijwerkingen vanwege de hogere blootstelling die bij deze patiënten wordt verwacht. **Laag lichaamsgewicht:** Patiënten die <60 kg wegen, moeten tijdens de behandeling met danicopan worden gemonitord voor bijwerkingen vanwege de hogere blootstelling die bij deze patiënten wordt verwacht. **Verhoogde leverenzymwaarden:** Verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) zijn waargenomen in klinische onderzoeken (zie rubriek Bijwerkingen). Het wordt aanbevolen om leverenzymtests uit te voeren voordat wordt gestart met een behandeling. Na het instellen van een behandeling wordt routinematige controle met chemisch laboratoriumonderzoek aanbevolen volgens de behandeling van PNH. Onderbreking of stopzetting van de behandeling moet worden overwogen als verhogingen klinisch significant zijn of als patiënten symptomen ontwikkelen. Danicopan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een eerste leverfunctiestoornis (zie rubriek SKP). **Staken van behandeling:** Bij doseringen hoger dan 200 mg driemaal daags, kwamen bij gezonde proefpersonen ALAT verhogingen voor als de behandeling werd gestakt zonder de dosis af te bouwen (zie SKP). Als de behandeling wordt gestakt, moet de dosis worden afgebouwd over een periode van 6 dagen (zie SKP). **Hulpstoffen met bekend effect:** *Lactose* Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, alhele lactasedeficiëntie of glucose galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. *Natrium:* Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **BIJWERKINGEN** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn pyrexie (28,1%), hoofdpijn (25,0%) en leverenzym verhoogd (11,5%).

Lijst met bijwerkingen: Hieronder staan de bijwerkingen die in klinische onderzoeken met danicopan zijn gemeld. Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeurssterm aan de hand van MedDRA met de volgende indeling voor frequentie: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $\leq 1/1000$, $\leq 1/10000$, $\leq 1/100000$. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. **Lijst van bijwerkingen:** *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak – Hoofdpijn. *Bloedvataandoeningen:* Vaak – Hypertensie. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Vaak – Braken. *Lever- en galandaandoeningen:* Zeer vaak: leverenzym verhoogd*. *Skeletspierstelsel en bindweefstelselaandoeningen:* Vaak – Pijn in extremiteit. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Zeer vaak – Pyrexie. *A leverenzym verhoogd* omvat de voorkeursstermen alanineaminotransferase verhoogd, leverfunctie afwijkend, leverenzym verhoogd en transaminasen verhoogd. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:** *Leverenzym verhoogd:* Tijdens de 12 weken durende, gerandomiseerde, gecontroleerde periode van onderzoek ALXN2040 PNH 301 zijn afwijkende laboratoriumwaarden in verband met verhoogde ALAT- waarden waargenomen bij 14,0% van de patiënten behandeld met danicopan. Bij de met danicopan behandelde patiënten kwamen ALAT- verhogingen $>3 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) en $\leq 5 \times$ ULN voor bij 8,8% van de patiënten en $>5 \times$ ULN en $\leq 10 \times$ ULN bij 5,3% van de patiënten. Alle patiënten waren asymptomatisch en alle verhogingen waren tijdelijk van aard. Bepaalde verhogingen kwamen voor bij hemolyse. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroeepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankrijk. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/24/1792/001, EU/1/24/1792/002, EU/1/24/1792/003, EU/1/24/1792/004. **AFLEVERINGSWIJZE:** UR (Uitsluitend Recept). **Terugbetaling:** Weesgeneesmiddel vergoed volgens de geldende voorschriften en regels van de overheid en uw zorgverzekeraar. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 01/2025.

15. Kulasekararaj AG, et al. *Blood* 2019;133:540-9.
16. SmPC crovalimab (Plasky®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plasky-epar-product-information_en.pdf
17. Röth A, et al. *Am J Hematol* 2024;99:1768-77.
18. Kulasekararaj AG, *Blood Adv* 2025;bloodadvances.2024015490.
19. Lee JW, et al. *Lancet Haematol* 2023;10:e955-65.
20. Hillmen P, et al. *N Engl J Med* 2021;384:1028-37.
21. Peffault de Latour R, et al. *N Engl J Med* 2024;390:994-1008.
22. SmPC pegcetacoplan (Aspavell®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_nl.pdf
23. SmPC Danicopan (Voydeya®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162306/anx_162306_nl.pdf
24. SmPC iptacopan (Fabhalta®). Geraadpleegd op 26 juni 2025. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_nl.pdf
25. Lee JW, et al. *Lancet Haematol* 2023;10:e955-65.
26. Kulasekararaj A, et al. *Blood* 2025;145:811-22.
27. Kulasekararaj A, et al. *Ann Hematol* 2025;104:81-94.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken Ultomiris®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Ultomiris® 300 mg/3 ml - 1.100 mg/11 ml - 300 mg/30 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

FARMACEUTISCHE VORM EN SAMENSTELLING: Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Ultomiris® is een formulering van ravulizumab geproduceerd in celkweek van Chinese-hamsterovariomcellen (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie. Ultomiris® 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie: Elke injectieflacon van 3 ml bevat 300 mg ravulizumab (100 mg/ml). Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 50 mg/ml. Ultomiris® 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie: Elke injectieflacon van 11 ml bevat 1.100 mg ravulizumab (100 mg/ml). Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 50 mg/ml. Ultomiris® 300 mg/30 ml concentraat voor oplossing voor infusie: Elke injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg ravulizumab (10 mg/ml). Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 5 mg/ml. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** immunosuppressiva, complementremmer, ATC-code: L04AJ02.

THERAPEUTISCHE INDICATIES: Paroxysmale nachtelijke hemoglobiniurie (PNH): Ultomiris® is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met PNH bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit en bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab. Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS): Ultomiris® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met aHUS, die complementremmers niet krijgen of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab. Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG): Ultomiris® is geïndiceerd als aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief zijn voor het anti acetylcholinreceptor (AChR) antilichaam. Neuromyotilis optica-spectrumstoornis (Neuromyotilis Optica Spectrum Disorder, NMOSD): Ultomiris® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met NMOSD die positief zijn voor antilichamen tegen aquaporine 4 (AQP4). **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Patiënten met een aanhoudende *Neisseria meningitidis*-infectie op het moment dat de behandeling wordt ingezet (zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Patiënten die op dat moment niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen tot 2 weken na vaccinatie (zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Tevengundigen herkomst:** Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. **Eerste meningokokkeninfectie:** Vanwege zijn werkingsmechanisme verhoogt ravulizumab de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie-sepsis (*Neisseria meningitidis*). Om het risico op infectie te verkleinen, moeten alle patiënten gevaccineerd zijn tegen meningokokkeninfecties ten minste twee weken vóór het inzetten van de behandeling met ravulizumab, tenzij het risico van uitstel van therapie met ravulizumab hoger is dan het risico van het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Patiënten die minder dan 2 weken na het krijgen van een meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met ravulizumab, moeten tot 2 weken na de vaccinatie behandeld worden met geschikte profylactische antibiotica. Voor meer informatie zie Samenvatting van de Productkenmerken (SKP). **Immunisatie:** Het wordt aanbevolen voortgaand aan het inzetten van de behandeling met ravulizumab patiënten te vaccineren conform de huidige vaccinatie richtlijnen. Door vaccinatie kan verdere activering van het complement optreden. Als gevolg daarvan kunnen bij patiënten met complement-gecodeerde ziekten, de tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte, verergeren. Patiënten dienen daarom na de aanbevolen vaccinatie nauwlettend te worden gemonitord op symptomen van de ziekte. Patiënten jonger dan 18 jaar moeten gevaccineerd zijn tegen Haemophilus influenzae en pneumokokkeninfecties, en moeten zich strikt houden aan de nationale richtlijnen voor het toepassen van vaccinaties voor elke leeftijdsgroep. Voor meer informatie zie SKP. **Overige systemische infecties:** De therapie met ravulizumab dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties. Voor meer informatie zie SKP. **Infusieregulerende reacties:** Toediening van ravulizumab kan leiden tot systemische infusieregulerende reacties en allergische reacties of overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie. Bij een systemische infusieregulerende reactie dient de toediening van ravulizumab te worden onderbroken en dienen geschikte ondersteunende maatregelen te worden genomen indien er tekenen van cardiovasculaire instabiliteit of ademhalingsproblemen optreden. Voor meer informatie zie SKP. **Staken van de behandeling voor PNH:** Indien bij patiënten met PNH de behandeling met ravulizumab wordt gestaakt, dienen zij nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse. Patiënten die stoppen met het gebruik van ravulizumab dienen ten minste gedurende 16 weken regelmatig te worden gecontroleerd om eventuele hemolyse en andere reacties op te sporen. Voor meer informatie zie SKP. **Staken van de behandeling voor aHUS:** Er zijn geen specifieke gegevens betreffende staking van ravulizumab. Indien bij patiënten de behandeling met ravulizumab moet worden gestaakt, dienen zij voortdurend nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van TMA. Voor meer informatie zie SKP. **Staken van de behandeling voor gMG:** Aangezien gMG een chronische ziekte is, moeten patiënten die na staking van de behandeling met ravulizumab en de behandeling staken, worden opgevolgd op symptomen van de onderliggende ziekte. Indien er na staking van de behandeling symptomen van gMG optreden, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten. **Staken van de behandeling voor NMOSD:** Aangezien NMOSD een chronische ziekte is, moeten patiënten die na staking van een behandeling met ravulizumab en de behandeling staken, worden opgevolgd op symptomen van recidief van NMOSD. Indien er na staking van de behandeling symptomen van recidief van NMOSD optreden, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten. **Overschakeling van eculizumab naar ravulizumab:** Bij gMG patiënten die niet reageren op een toegelaten doseringsschema van eculizumab, wordt aanbevolen met ravulizumab niet aanbevelen. **Natriumgehalte:** Ultomiris® 300 mg/3 ml en 1.100 mg/11 ml concentraten voor oplossing voor infusie: Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,18 g natrium per 72 ml bij de maximale dosis, overeenkomend met 9,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Ultomiris® 300 mg/30 ml concentraat voor oplossing voor infusie: Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 2,65 g natrium per 720 ml bij de maximale dosis, overeenkomend met 133% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

BIJWERKINGEN: De meest voorkomende bijwerkingen bij gebruik van ravulizumab zijn hoofdpijn (30%), bovenste-luchtweginfectie (21,1%), nasofaryngitis (20,1%), diarree (18,1%), pyrexie (17,6%), nausea (14,6%), artralgie (14,1%), rugpijn (13,5%), vermoeidheid (13,1%), buikpijn (12,3%), duizeligheid (10,5%) en urineweginfectie (10,2%). De ernstigste bijwerkingen zijn meningokokkeninfectie (0,7%) met inbegrip van meningokokkensepsis, meningokokkenencefalitis, meningokokkeninfectie (zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en gedissimieerde gonokokkeninfectie (0,2%). Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: Urineweginfectie*, bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, nausea, buikpijn, artralgie, rugpijn, pyrexie, vermoeidheid. Vaak voorkomende bijwerkingen: Overgevoeligheid*, braken, dyspepsie, urticaria, pruritus, rash, myalgie, spierspasmen, influenza-achtige ziekte, koude rillingen, asthenie, infusieregulerende reactie. Soms voorkomende bijwerkingen: meningokokkeninfectie*, gedissimieerde gonokokkeninfectie*, anafylactisch reactie*.

* Urineweginfectie is een groepsterm die de volgende voorkeursstermen omvat: urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel, enterokokkenurineweginfectie en *Escherichia* urineweginfectie.

* Meningokokkeninfectie omvat de voorkeursstermen meningokokkeninfectie, meningokokkensepsis en meningokokkenencefalitis. * Gedissimieerde gonokokkeninfectie omvat de voorkeursstermen gedissimieerde gonokokkeninfectie en gonokokkeninfectie. * Geschat op basis van postmarketingtoezicht. * Overgevoeligheid is een groepsterm voor de voorkeursstermen geïmmuniseerde-leverenzymgevoeligheid met generatierelatie causiteit en de voorkeurssterm overgevoeligheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroeepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankrijk. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/19/1371/001-003.

NERLANDSE AFLEVERINGSSTATUS UR (Uitsluitend recept) **TERUGBETALING** Geneesmiddel wordt vergoed volgens de geldende wet- en regelgeving van de overheid en uw zorgverzekeraar **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 04/2025

COLOFON

DOEL VAN DE UITGAVE

Opinions in Hematology is een educatieve uitgave die de doelgroep snel op de hoogte brengt van recente ontwikkelingen binnen het vakgebied. De doelgroep van Opinions in Hematology zijn alle klinisch werkzame specialisten (en degenen i.o.) binnen de hematologie en ziekenhuisapothekers in Nederland.

BLADREDACTIE & UITGEVER

Ariez Publishing, onderdeel van Ariez BV
Westzijde 22, 1506 EE Zaandam
E-mail: info@ariez.nl
Opplage: 1.600 exemplaren

© Ariez BV, Zaandam. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige andere wijze hetzij gedrukt of anderszins, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever Ariez BV. Voor overname van delen van deze uitgave dient vooraf contact opgenomen te worden met de uitgever.

Deze uitgave werd financieel mogelijk gemaakt door Alexion Pharma. Aan de totstandkoming van deze uitgave werkte op onafhankelijke basis mee: dr. Saskia Langemeijer, dr. Cor Koekkoek, mvr. Shosha Melkman. Bepaalde uitingen in deze uitgave zijn de expert opinie van bovengenoemde personen en zijn niet noodzakelijk de mening van de sponsor of de uitgever.

Interview en tekst: dr. Max Teuwen, medical writer