



26 maart 2026

Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen
'De Groene Horizon voor Geneesmiddelen'

Sessie 1: Biomarkers en innovaties in therapie op maat:
inzichten uit de praktijk

Voorzitter: Prof. dr. Frans Russel
Radboudumc

Programma

Presentaties

- UCAN CAN-DO
Canada Netherlands Personalized Medicine Network in Childhood Arthritis and Rheumatic Disease
[*Dr. Joost Swart \(UMC Utrecht\)*](#)
- IMPROVE-studie
Individualized PeMetRexed dOsing in lung cancer and mesothelioma patients to improve treatment response and allow treatment of patients with impaired renal function
[*Dr. Rob ter Heine \(Radboudumc\)*](#)
- Prikkelende stellingen over biomarkers



26 maart 2026

UCAN CAN-DO

Dr. Joost Swart

UCAN CAN-DU: Canada Netherlands Personalized Medicine Network in Childhood Arthritis and Rheumatic Disease

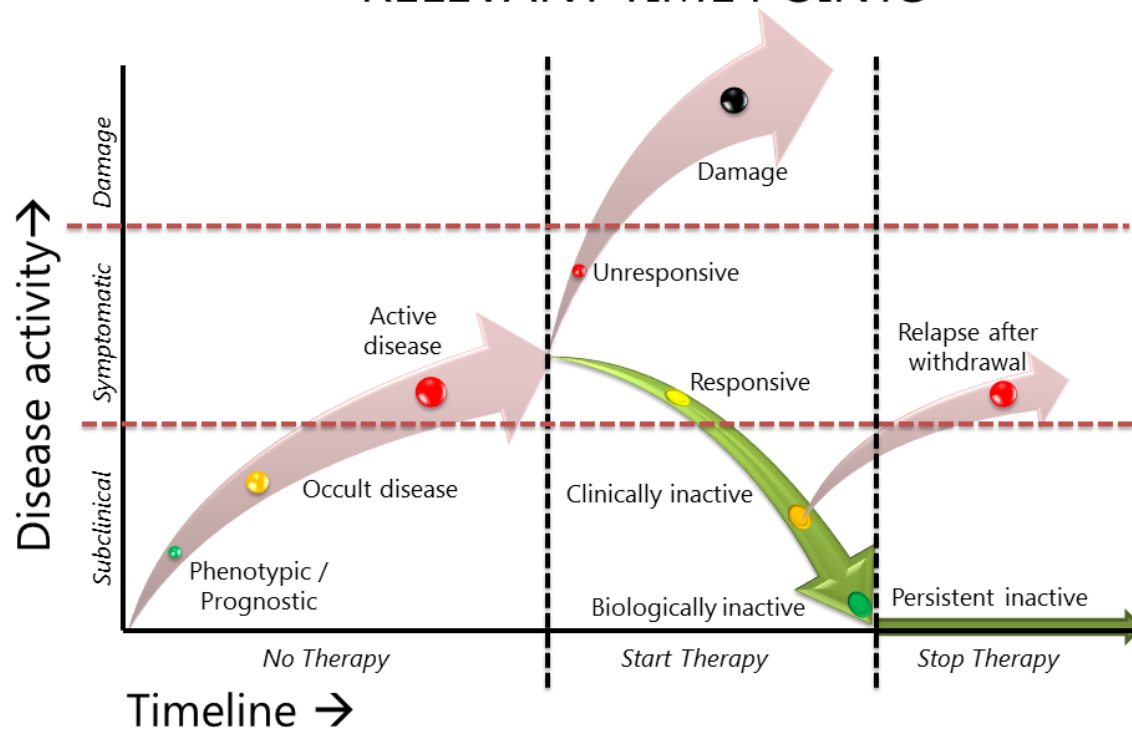
Joost Swart, Kinderreumatoloog/-immunoloog, klinisch epidemioloog, MD, PhD
WKZ/ UMC Utrecht

Disclosure belangen J.F. Swart

Potentiële belangenverstrengeling	Geen / zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk....	• Pfizer (Research funding) • Pfizer (Speaker's fee) / Bristol Myers Squibb (Chair DSMB) / Alfasigma (Chair DSMB) • nvt • Nvt

Ziekte-fases van Jeugdreuma (JIA)

RELEVANT TIME POINTS

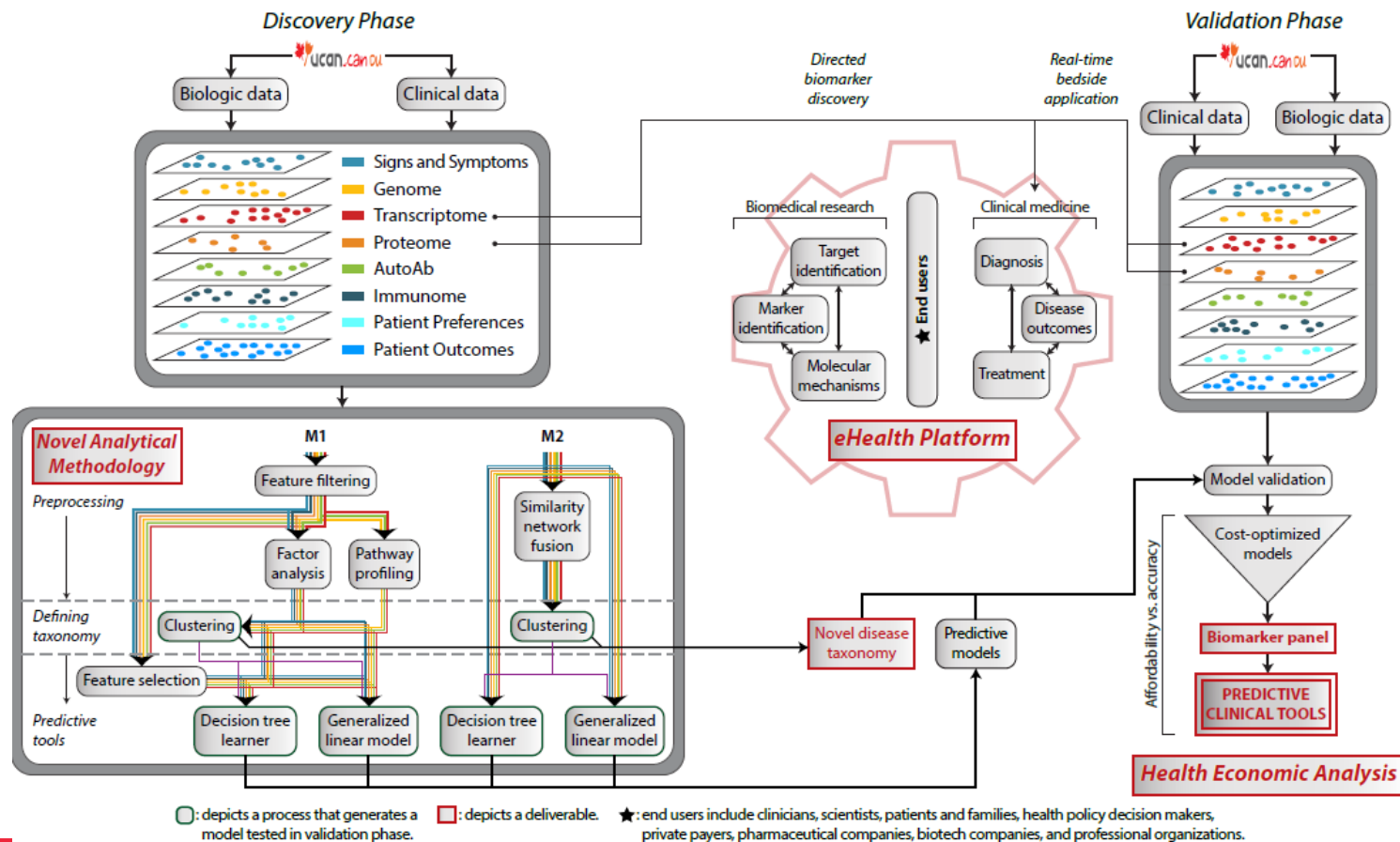


Taxonomie

Predictie v respons

Predictie van opvlamming

Figure 1: Experimental Plan



1494

Total enrolments in the Netherlands
Includes withdrawn participants

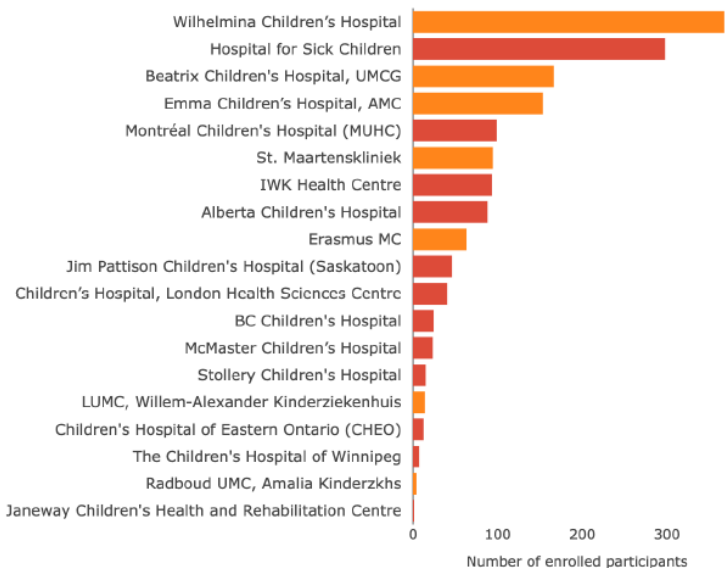
945

Total enrolments in Canada
Includes withdrawn participants

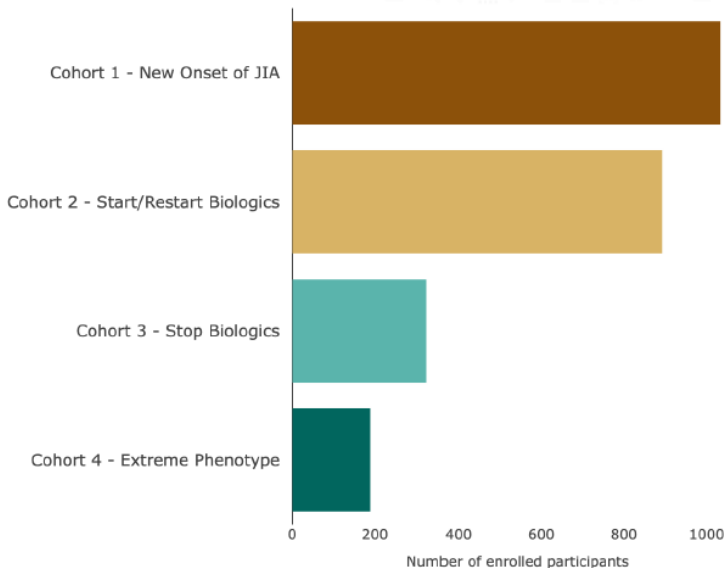
2439

Total enrolments
Includes withdrawn participants

Patient distribution per site



Patient distribution per cohort



Taxonomie nodig voor begrip biologie JIA en predictie

ILAR criteria (Edmonton 2001 revision)

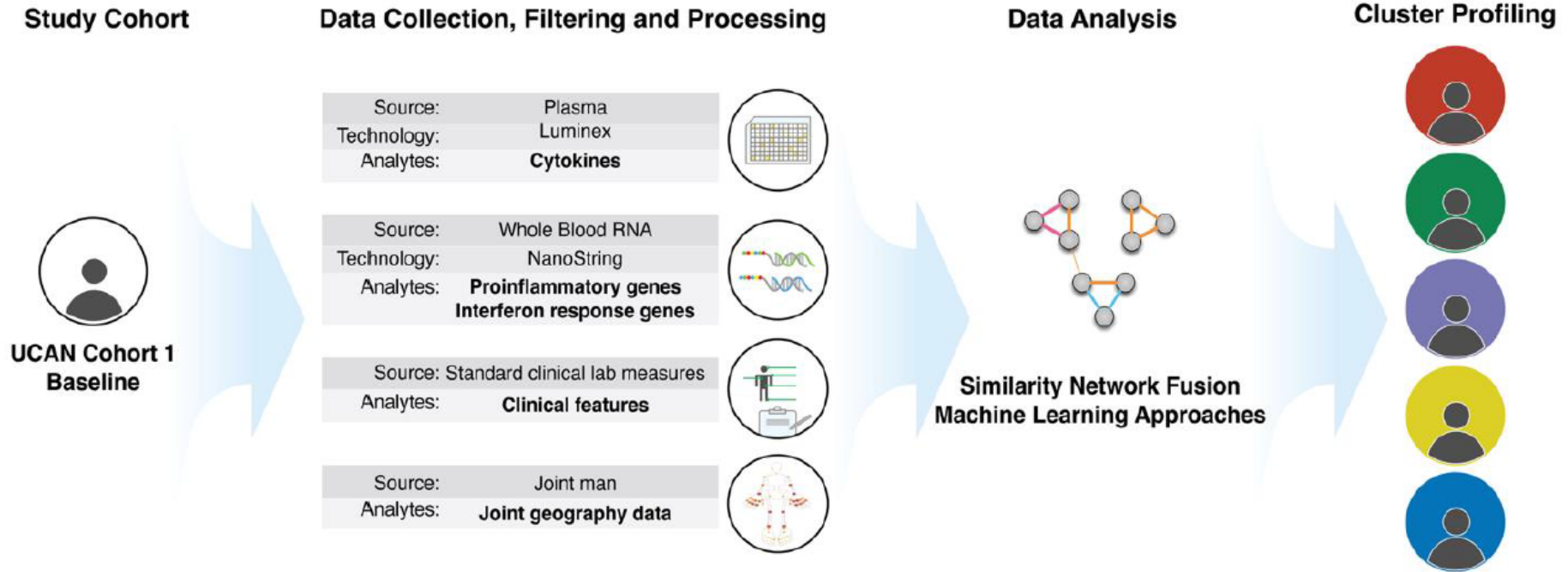
JIA Onset < 16 jr

- Systemisch JIA / Still's disease (= autoinflamm.syndrome): ≥ 1
- **Oligoarthritis (persistent, extended): 1-4 in 1st 6 mo**
- **Polyarthritis, RF negative: ≥ 5 in 1st 6 mo**
- **Polyarthritis, RF positive: ≥ 5 in 1st 6 mo**
- Enthesitis gerelateerde artritis: ≥ 0
- **Psoriatic arthritis: ≥ 1**
- **Ongedifferentieerde arthritis: ≥ 1**
- **Veel exclusie criteria**

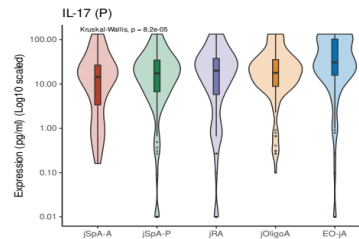
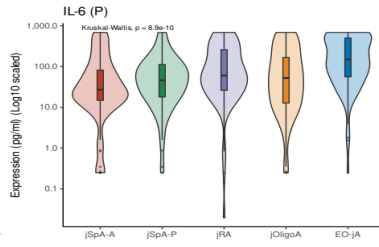
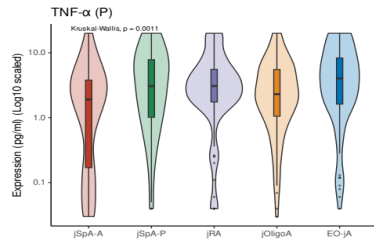
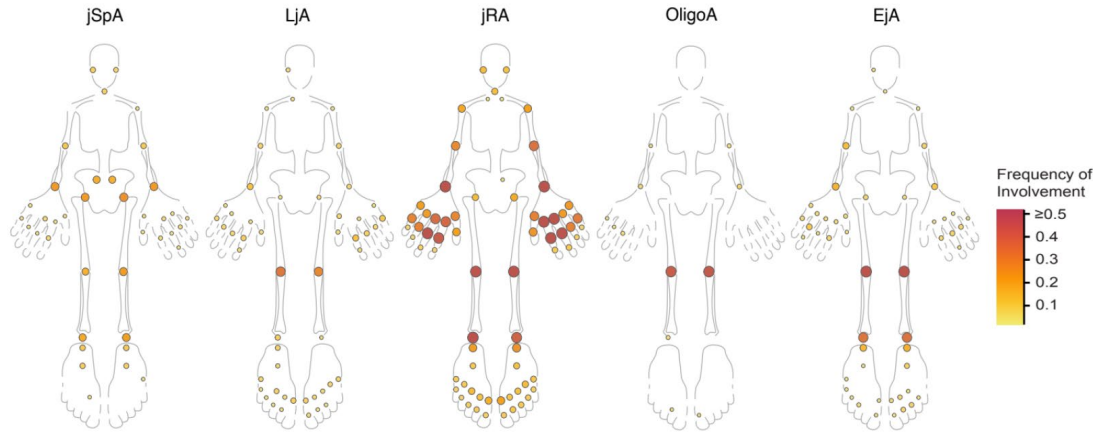


Photo from <https://pediatrics.jacksonhealth.org>

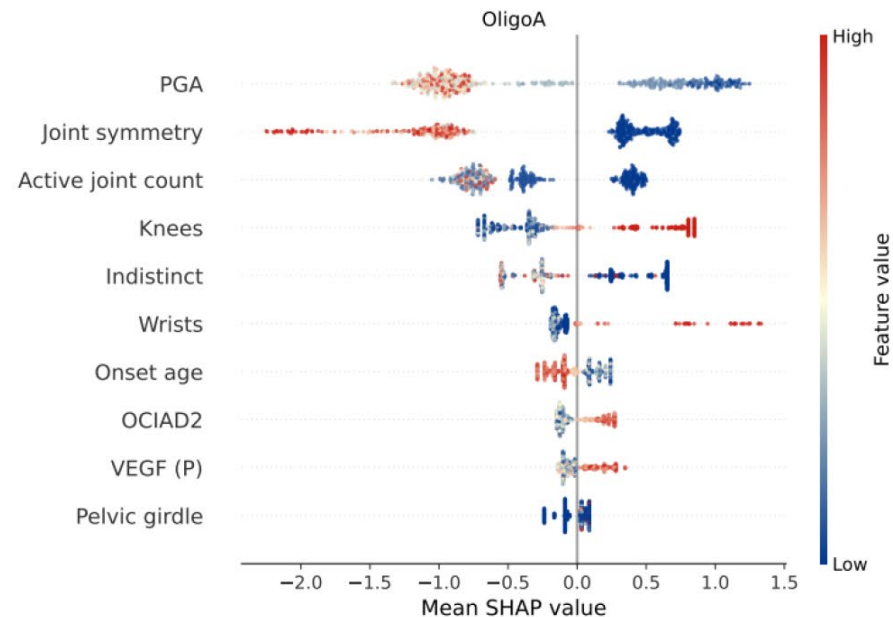
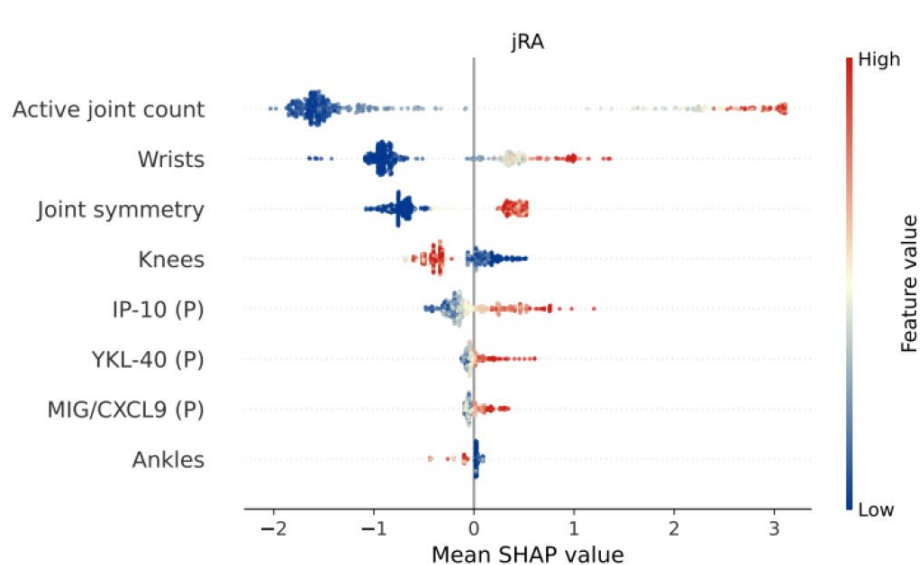
Analytical Framework



Distinct Patterns of Joint Involvement



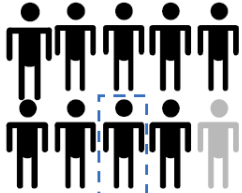
Top Contributing Features to Classifier



Evaluating cluster stability

Subsampling 90%
of observations

100x

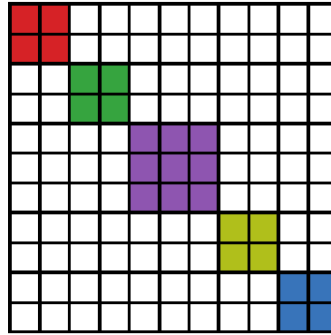


SNF

How often do these
patients cluster together?

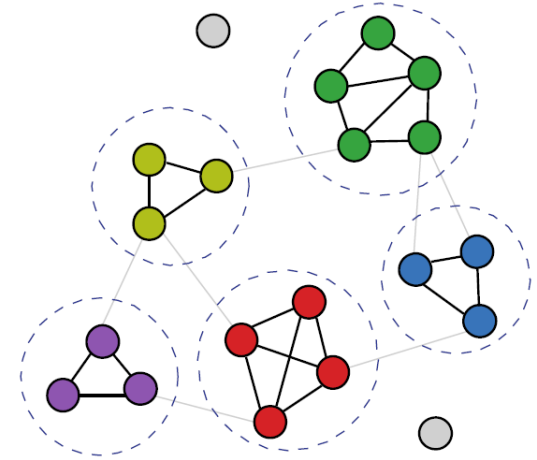


Cocustering probability matrix

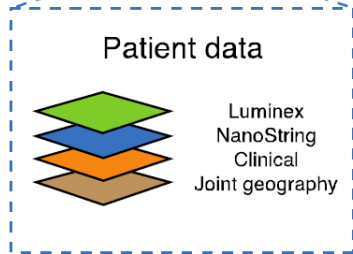


Spectral
clustering

Consistent clusters

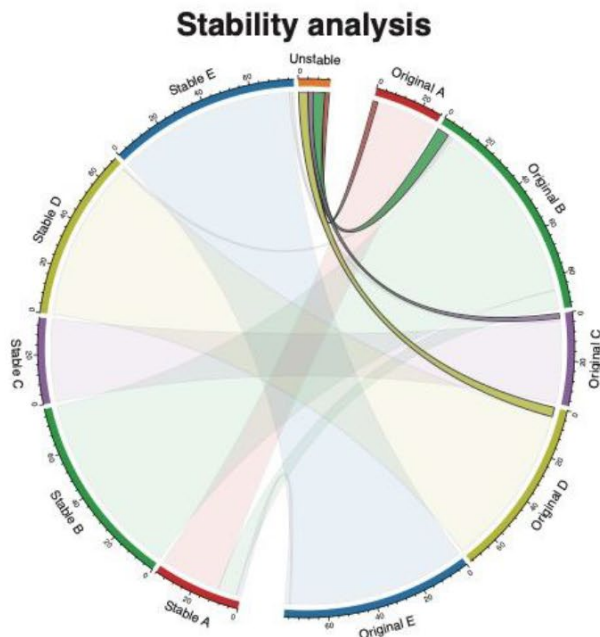


'Unclassified' patients



Identify patients with consistently
low cocustering probability

Stable Disease Taxonomy - Every Child Has a Name



Leeftijd -16 jaar oud (ILAR)

- Categorische indeling tussen artritis bij kinderen en volwassenen niet nuttig
- Waarschijnlijk is er unieke groep met zeer vroege aanvang

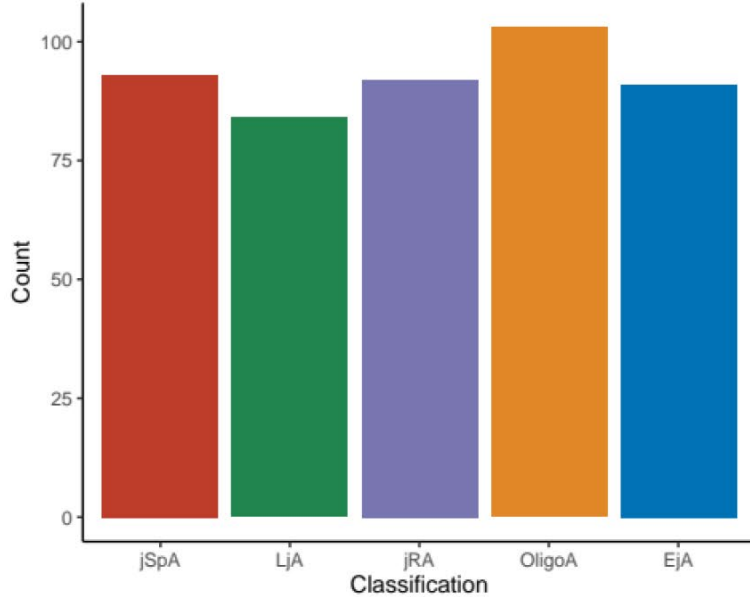
Klinisch fenotype gebaseerd op 4 gewrichten (ILAR)

- Ziektecategorie versus maatstaf voor ernst
- Oligo-JIA en poly-JIA delen demografische en klinische kenmerken en pathofysiologie en vormen een continuüm

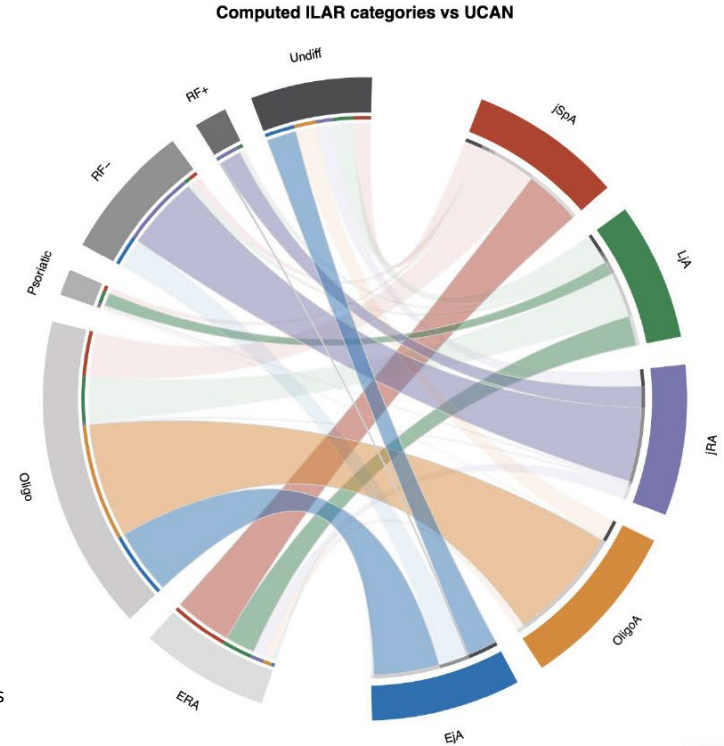
Biology

- Unieke biologische subtypes en mechanismen
- Vergelijkbare subtypes kinderen en volwassenen

UCAN Biologic Taxonomy

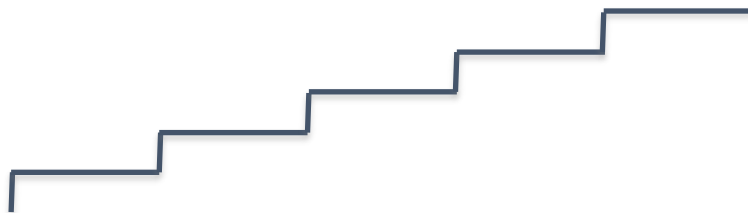


Juvenile onset SpA
Late onset juvenile Arthritis
Juvenile onset RA
Oligo Arthritis
Early onset juvenile Arthritis



Na diagnose **start behandelend**

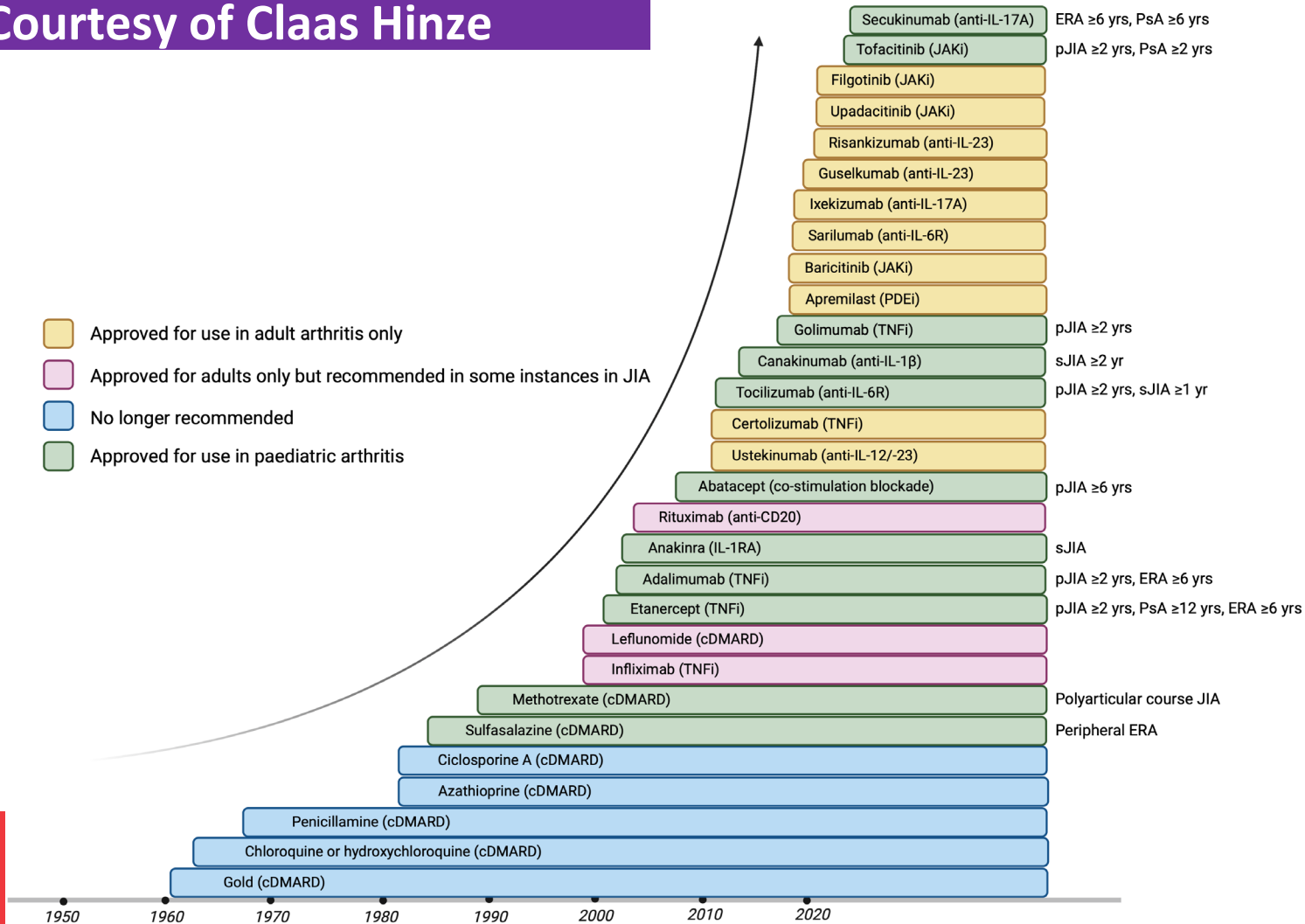
STEP UP Therapie in non-systemische JIA

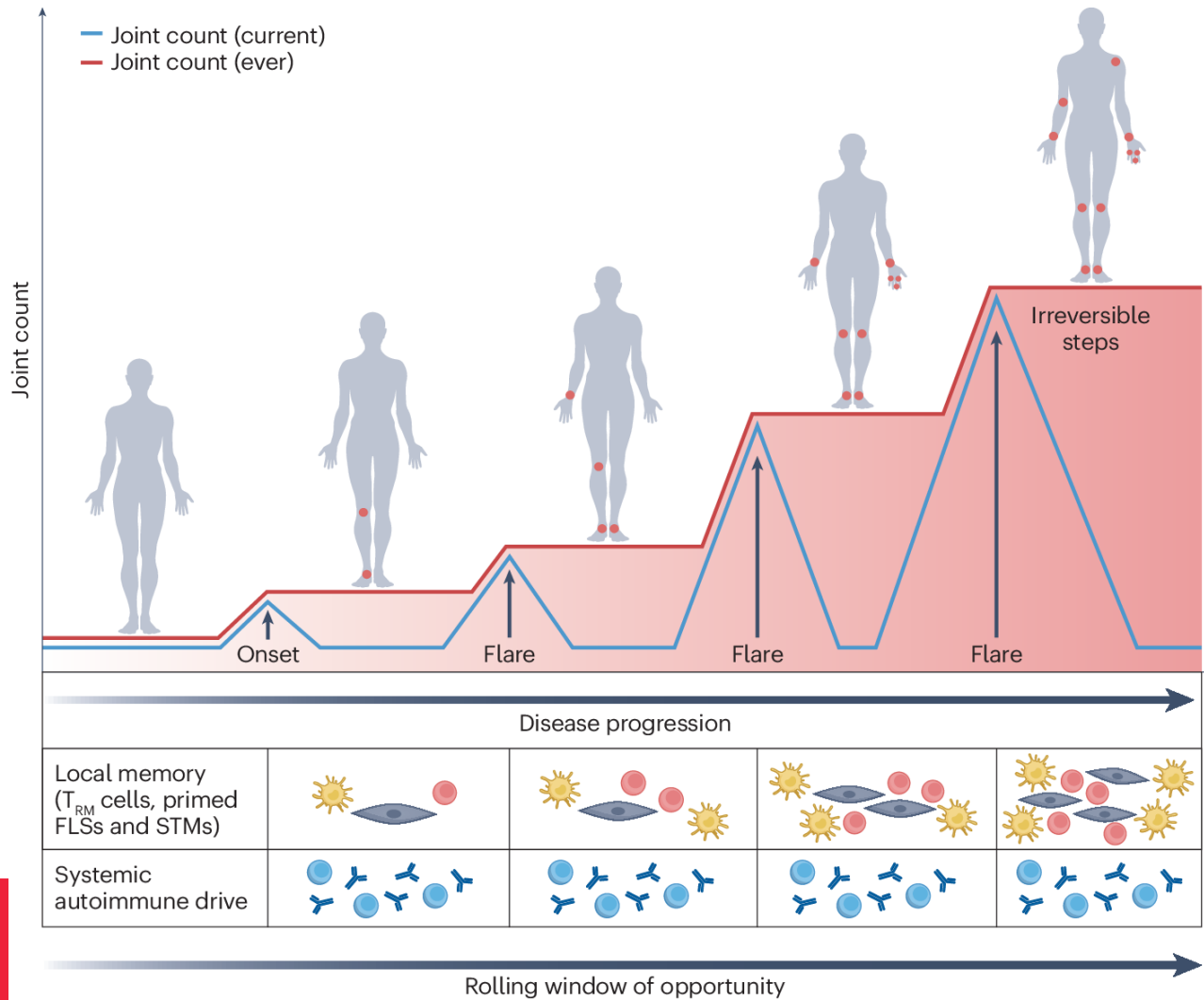


- 1) NSAIDs (non-steroidal anti inflammatory drugs)
- 2) Intra-articulaire steroiden
- 3) DMARDS (MTX)
- 4) Biologicals: anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL-1, anti-CTLA4 of JAKi

With Courtesy of Claas Hinze

- Approved for use in adult arthritis only
- Approved for adults only but recommended in some instances in JIA
- No longer recommended
- Approved for use in paediatric arthritis





Joint accumulation model
=
Window-of-opportunity

Nat Rev Rheumatol. 2024 May;20(5):258-271
Joint-specific memory, resident memory T cells
and the rolling window of opportunity in
arthritis.
Chang MH, Fuhlbrigge RC, Nigrovic PA.

Hoe indrukwekkend is onze 1e keus: MTX?

IACI vs IACI+MTX in OJIA: ID na 1 jr in 28% Lancet. 2017 A Ravelli ..., A Martini

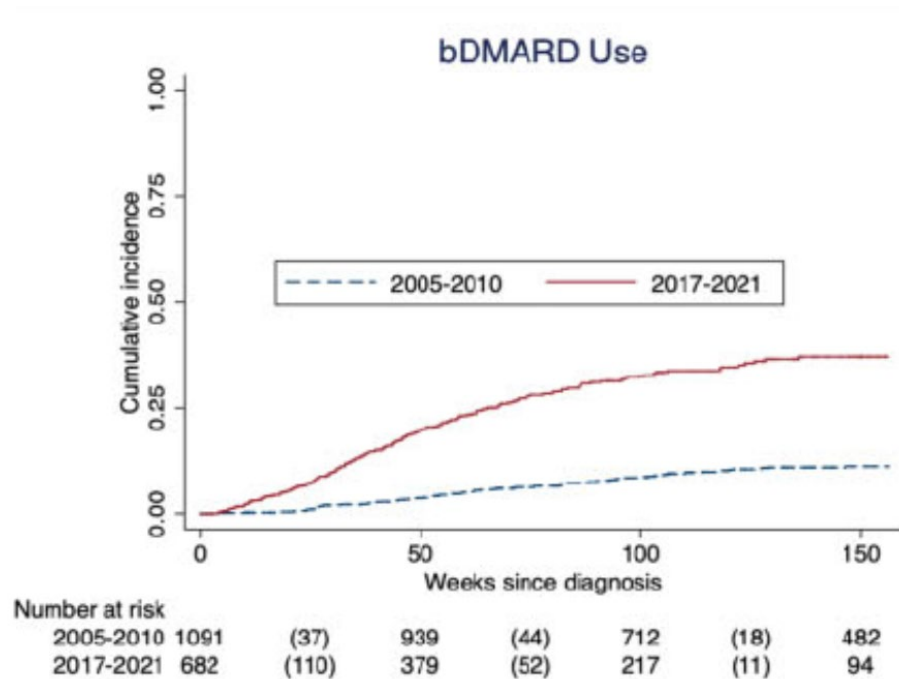
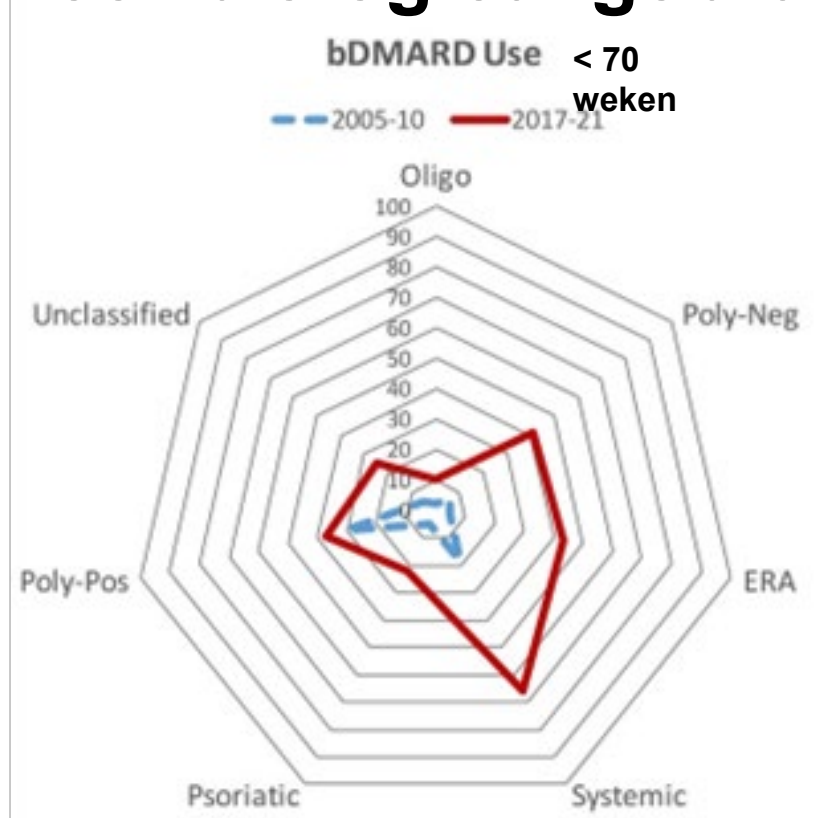
Geen preventie van ziekteverspreiding (36%) PROJ. 2021 A Raab, .. G Horneff

30% ID na 1 jr OJIA vs PJIA of oraal vs sc Eur J Rheum. 2022 R Bakry, ..., G Horneff

Intolerantie 61%; ALT elevatie in 12% Paediatr Drugs. 2024 Wibrand C, ..., Glerup M.
2/3 impact op QoL Rheumatol Int. 2023 Wibrand C, ...Herlin T.
Arthr Care Res. 2022 G Chédeville, ...J Guzman

Voor de 30% ID, na stop: relapse rate van 78% 1.5 jr

Meer biological gebruik, maar nog steeds weinig



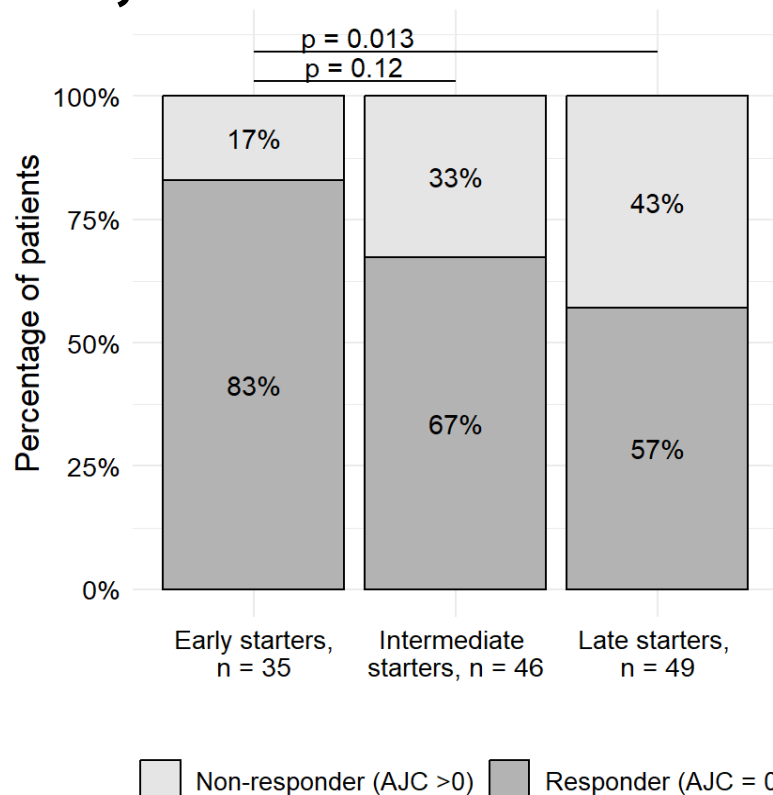
Als je een biological start, dan beter snel !

Geen klinische verschillen bij aanvang

Respons **binnen 6 maanden**

- ID 83% als gestart < 6 maanden
- ID 67 % als gestart na ½-1 jaar
- ID 57 % als gestart na 1-2 jaar

Window of opportunity ?



**MTX IS VEEL MINDER
EFFECTIEF DAN BIOLOGICALS**

**MTX IS MEESTAL UITSTEL VAN
BIOLOGICALS**

**BIOLOGICALS ZIJN MINDER EFFECTIEF
WANNEER UITGESTELD**

- My Patients
- Add Patient
- Settings
- Treatment Options
- Upload Consent

- Visit
- Health assessment
- Joint assessment
- Inflammatory markers
- Marker Results
- Joint injections

1 OF 3 Joint assessment

Does this patient have any swollen, tender and/or limited ROM joints?

Yes No

Click on joints below to indicate which joints are swollen, tender, and/or have limited ROM.

RIGHT

LEFT

Wrist LEFT

Select all that apply:

Swollen Tender Limited ROM

Default practitioner UCAN.2
The Hospital for Sick Children

Jonathan Snow

My Patients

Add Patient

Settings

Profile Trends Clinical Forms ePROs

Patient Information

Age 17 Years Old Cohort 1 New Onset of JIA JIA Classification Persistent Oligoarticular JIA

Trends

Patient Data

Patient Global Assessment

Clinical Data

Disease Activity

Physician Global Assessment

Active Joints

Medication Timeline

All Medications

Cytokine Activity

IFNg

IP-10

MIG

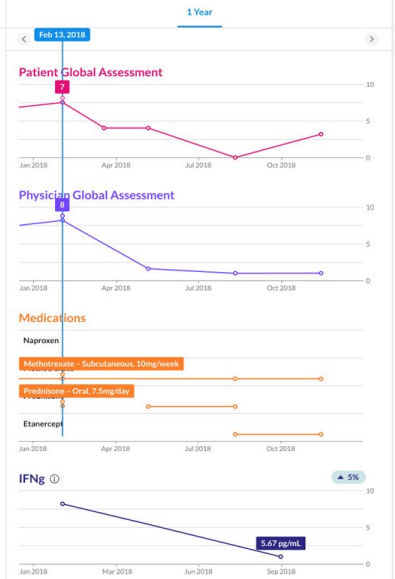
IL-1A

IL-1B

IL-1RA

IL-4

IL-etc



Dr. Susa Benseler
Alberta Children's Hospital

Clear All



Adalimumab

Monoclonal antibody (biological) that binds to and inhibits tumor- necrosis-factor-alfa (TNF- α). These biologicals are therefore...

[More Details](#)

Key Facts



Given by injection

Take

1 x

per week

Works in

2-16

weeks

Effectiveness after 12-16 weeks



7/10 people had at least **30% improvement**

Anakinra

Monoclonal antibody (biological) that binds to and inhibits the interleukin-1-receptor (IL-1-Ra). This biological belongs to ...

[More Details](#)



Given by injection

Take

daily

Works in

2-12

weeks



6/10 people had at least **30% improvement**

Infliximab

Monoclonal antibody (biological) that binds to and inhibits tumor- necrosis-factor-alfa (TNF- α). These biologicals are therefore...

[More Details](#)



Given by IV at the hospital

Take every

4-8

weeks

Works in

4-12

weeks



6/10 people had at least **30% improvement**

Improvement is based on the ACRPedi Index which measures changes in joint pain, functional abilities, and overall-wellbeing.

Common Side Effects

Reaction at the injection site

6% of people experience this

Upper respiratory tract infection

<1% of people experience this

Bruising

<1% of people experience this

Chronic skin picking

<1% of people experience this

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Humira therapy.

Issues to consider



Do not use in case of an active infection



Do not use in active latent tuberculosis



Be careful using for patients with hepatitis

Risk of Anti-drug antibodies

Moderate Risk

Antidrug antibodies in 21.5% to 31.2%. In 199 adalimumab patients with mean duration of treatment of 13.5 months.

Success of discontinuation

63.6%

Common Side Effects

Reaction at the injection site

30% of people experience this

Upper respiratory tract infection

<10% of people experience this

Bruising

>10% of people experience this

Chronic skin picking

<1% of people experience this

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Enbrel therapy

Issues to consider



Do not use in case of an active infection



Do not use in active latent tuberculosis



Use with TNF blockers is not recommended

Risk of Anti-drug antibodies

Minimal Risk

Antibodies against etanercept are non-neutralizing and are not linked with loss of efficacy.

Success of discontinuation

68.9%

Common Side Effects

Reaction at the injection site

>30% of people experience this

Upper respiratory tract infection

>10% of people experience this

Bruising

<1% of people experience this

Chronic skin picking

<1% of people experience this

N/A

Issues to consider



Do not use in case of an active infection



Do not use in active latent tuberculosis



Be careful using for patients with hepatitis

Risk of Anti-drug antibodies

Moderate Risk

25% of the children with JIA developed antibodies to infliximab. The risk of infusion reactions in patients treated with infliximab increased in the presence of antidrug

Success of discontinuation

71.2%

Stoppen met biological ? Uit literatuur:

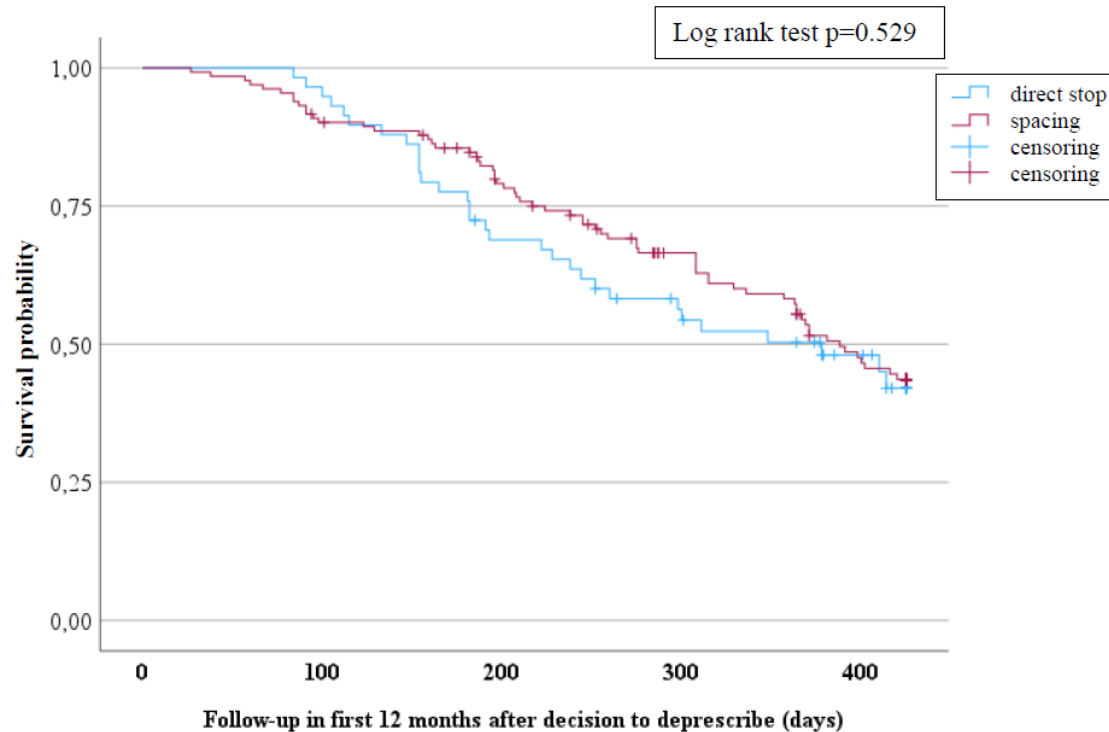
Geen goede data bij wie je kan stoppen

Geen goede data over wanneer je kan stoppen

Geen goede data over hoe je beste kan stoppen

Risico op opvlamming bij stoppen met biological:
60-78% binnen 12 maanden

Geen voordeel van eerst afbouwen voordat biological is gestopt



No. at Risk	58	55	39	28	18
No. at Risk	132	118	97	72	47

Klinische parameters onvoldoende voor voorspellen opvlamming

Inclusie van biomarkers om deze predictiemodellen te verbeteren

Swart JF, De Roock S.
Yet unpublished



UCAN decision support tool for withdrawal of biologic therapy in children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis

Estimates probability that pediatric rheumatologists will withdraw treatment with biologic therapy based on disease and treatment characteristics

[When to use](#) [Why use](#) [Evidence](#) [Points to keep in mind](#)

CHARACTERISTICS OF THIS PATIENT AT 12 MONTHS CLINICALLY INACTIVE DISEASE

Time in Clinically Inactive Disease

The time the disease has been clinically inactive* since absence of active inflammation, *Wallace criteria

6

9

12

15

18

21

Rheumatoid factor

Whether the patient is rheumatoid factor negative or positive

Negative

Positive

Response to Treatment

The time between the start of treatment with biologic therapy and absence of active inflammation

< 6 months

6-12 months

Spine Involvement

Non-systemic JIA with involvement of the cervical or lumbar spine

No

Yes

TMJ Involvement

Non-systemic JIA with involvement of the temporomandibular joint (TMJ)

No

Yes

Joint Damage

Damage to the cartilage or bone because of non-systemic JIA

No

Yes

Failure of Treatment with Biologics

Previous failure of treatment with biologic therapy

No

History of
Treatment
failure with
biologicsFailure in
Current
Treatment
Period

Flares

History of disease flare(s) during or after treatment with biologic therapy

No

History
of FlaresFlare(s) in Current
Treatment Period

Uveitis

Uveitis in combination with non-systemic JIA at the start of treatment (now in remission)

No

History
of
UveitisCurrent Treatment
Period (in remission)

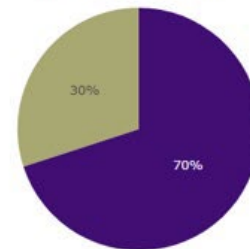
Patient preference

Preference of the child and/or their parents regarding tapering/stopping or continuing biologic therapy

Taper treatment
with biologicsContinue
treatment with
biologics

DECISION

This is what your peers would do in similar conditions



■ Taper Treatment ■ Continue Treatment

WHAT IS YOUR DECISION?

Continue Treatment

Taper Treatment

MDM Policy Pract. 2025 Sep.

Van Til JA, Kip MMA, ...IJzerman MJ.

HEALTH ECONOMY (UT): test scenario's biomarker voor stoppen

Table 1: Results of biomarker testing scenarios compared to usual care. NHB uses a WTP of €50,000/QALY. * relative % [convert to CDN\$]

	Usual Care	Very Cautious	Cautious	Balanced	Relaxed
Flare-ups within 1 year after stopping biologic	61%	44%	45%	50%	59%
Time in active disease*	28 months	-18%	-17%	-10%	+3%
Time off biologic*	26 months	-11%	-6%	+5%	+13%
Absolute Costs	€66,942	€69,771	€68,881	€66,731	€64,677
Absolute QALYs	7.405	7.461	7.464	7.466	7.419
Incremental costs (€)	-	€2,829	€1,939	-€211	-€2,264
Incremental effects (QALYs)	-	+0.057	+0.059	+0.051	+0.014
Incremental Cost-Effectiveness Ratio (€/QALY)	-	€49,632/QALY	€32,864/QALY	-€4,137/QALY	-€161,714/QALY
Net Health Benefit (QALYs)	-	0.0004	0.020	0.055	0.059



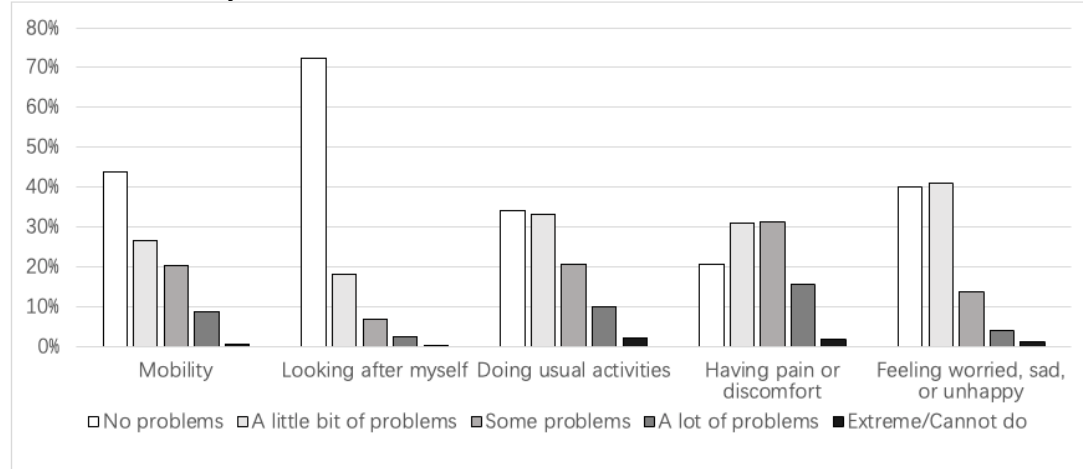
For children with JIA, all aspects of quality of life are impacted

De grootste impact op: pain

- pijn
- mobiliteit
- dagelijkse activiteiten

UCAN-cohort vertoonde op sommige gebieden hogere ernst dan kinderen met kanker en astma.

EQ-5D-Y-5L Parent Proxy Version

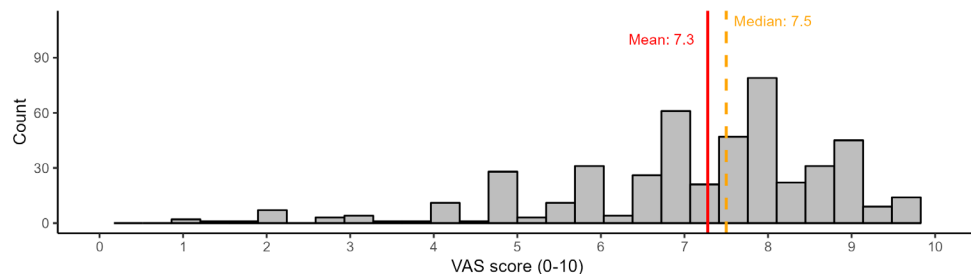
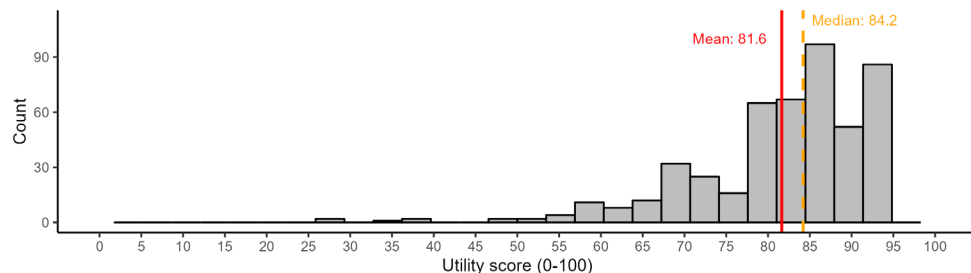


(n=467 observations; 407 parent-proxy responses)



Sommige ouders worden geconfronteerd met een aanzienlijke zorglast

CarerQoL-7D utility and VAS score at Baseline



Utility score ranges from 0 (the worst caregiving situation) to 100 (the best caregiving situation).
VAS ranges from 0 (completely unhappy) to 10 (completely happy).

Flink deel van de ouders ondervindt een aanzienlijke belasting :

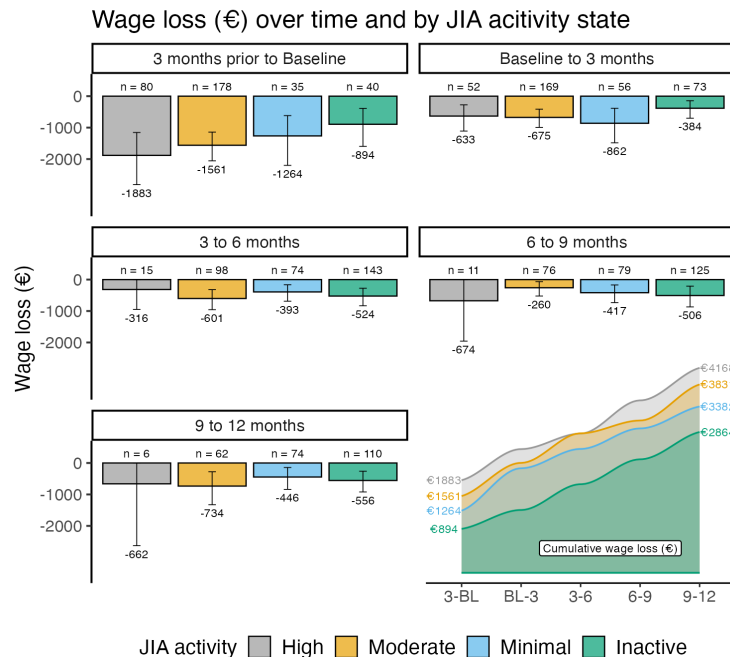
23% van de ouders met een score lager dan 75 ondervindt een grotere impact op hun kwaliteit van leven door de zorgtaken.



De zorg voor een kind met JIA heeft gevolgen voor werk van de ouders

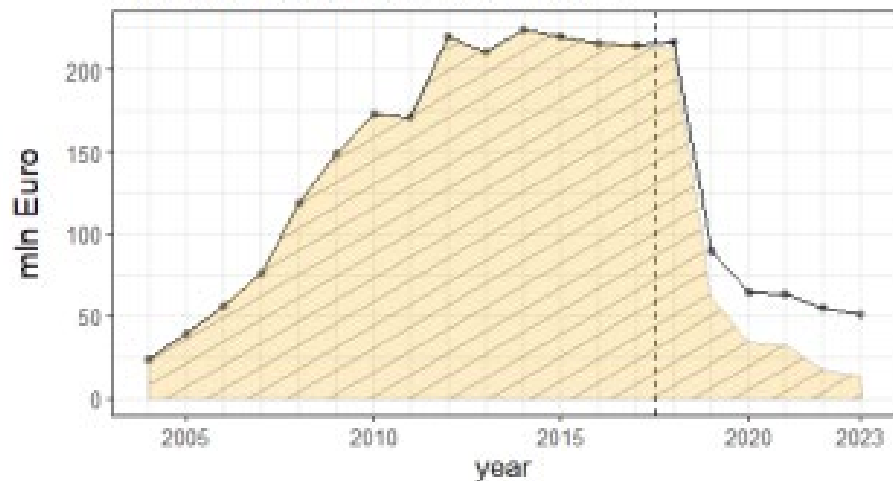
Door ziekteverzuim werd het **gemiddelde jaarlijkse loonverlies** per gezin geschat op **€ 3.439**

Hoe hoger de ziekteactiviteit,
hoe hoger het loonverlies.

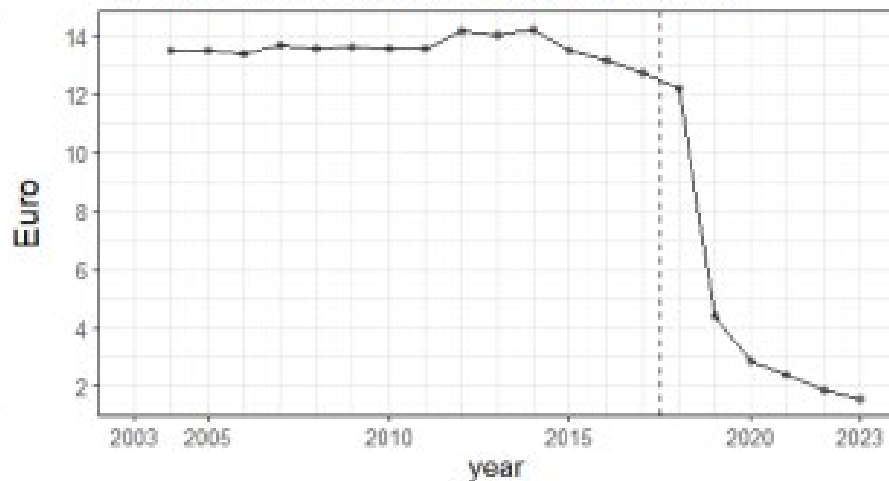


Prijzdaling adalimumab in NL na verloop patent

Spending per year on adalimumab



Average expenditure per mg of adalimumab



Nu is het moment:

- We moeten meteen met een biological beginnen
- Ze zijn veel effectiever: 83% bij 6 mnd vs 30% bij 1 jr
- Ze maken gebruik van de window of opportunity
- Ze zijn veilig
- Totnutoe is genezen nog niet ons doel geweest

Hoe ver moet de prijs dalen voordat we in actie komen?



Voorstel voor tijdlijn en de 1^e klinische trial

“Using the window of opportunity to start a cure.”

UCAN JUMP trial #1

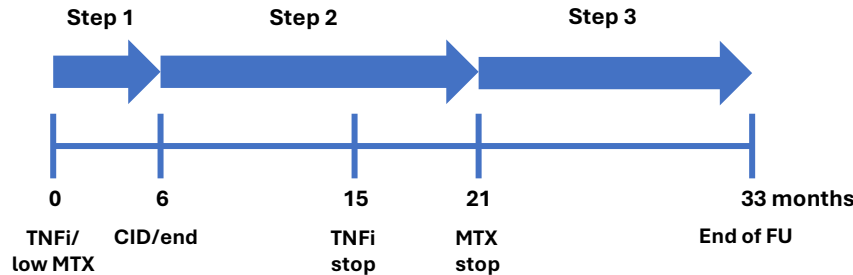
Based on our own findings with UCAN-CANDU*

Innovation: 1^e multicenter pragmatische studie TNFi + lage dosis MTX als eerstelijnsbehandeling ('window of opportunity').

Hypothesis: Vroege TNFi-therapie verhoogt % remissie na 6 (en 12, 24, 33) maanden, waardoor kosteneffectieve, langdurige remissie mogelijk

Design: Pragmatische NL multicenter RCT (N~200 in de interventiearm). Behandelgroepen: MTX-eerst versus TNFi-eerst + lage dosis MTX.
Primaire uitkomstmaat: Klinisch inactieve ziekte (CID) na 6 maanden.

Impact: Meer remissie, minder langdurige invaliditeit, lagere zorgkosten. Bewijsbasis voor wijziging van het etiket en vergoeding



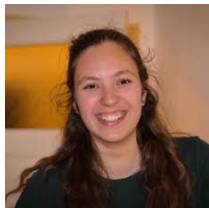
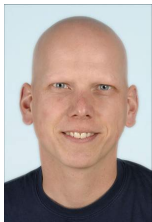
De validatie en optimalisatie van biomarkers vinden parallel plaats

De UCAN kansen

- Combineren van klinische kenmerken en nieuwe biomarker-profielen van elk type artritis
- Snel, gericht en kosteneffectieve inzet van de reeds beschikbare therapieën
- Rechtdoen aan patiënten voorkeuren en kwaliteit van leven
- Transformatie van de zorg naar personalised therapy
- Stip op de horizon: meer kinderen met jeugdreuma genezen

Overige leden UCAN CAN DU PI Team

Susa Benseler, Rae Yeung, Deborah Marshall, Bas Vastert



Sytze de Roock, senior onderzoeker (WKZ/UMCU)

Jelleke de Jonge, PhD student (WKZ/UMCU)

Erik Koffijberg, Michelle Kip, Lotte Staal, Janine van Til
(Health Economy, Universiteit Twente)

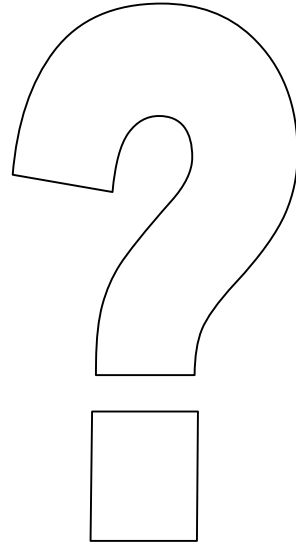
Regina de Geus, Gerrie de Joode (WKZ/UMCU)

Alex Mosoiu, Yeung-staff en lab (Toronto)

Alle Nederlandse en Canadese kinderreumatologen

Alle patienten en ouders, inclusief Jeugdreumavereniging
en Cassie&Friends







26 maart 2026

IMPROVE-studie

Dr. Rob ter Heine

De weg naar veilige chemoimmunotherapie met pemetrexed bij niet-kleincellig longkanker met pemetrexed

Rob ter Heine, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog
Radboudumc, afdeling apotheek, farmacologie & toxicologie



Projectnummer: 848016010

Radboudumc

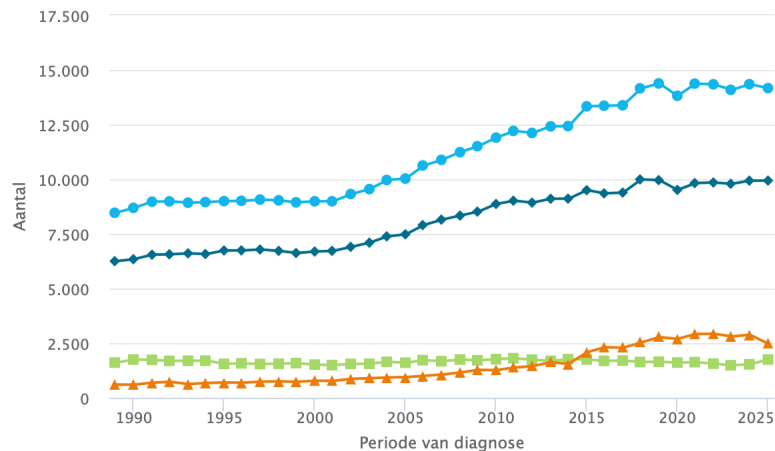
Disclosure belangen spreker

Potentiële belangenverstrengeling	Geen / zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk....	• AMGEN, EDCTP, ZonMW, Stg Treatmeds • Medtalks • Niet van toepassing • Niet van toepassing

Longkanker

Incidentie per jaar, Aantal

Geslacht: Man en vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal | Regio: Nederland | Stadium: Totaal



Kankersoort

- Longkanker
- Niet-kelel longcarcinoom
- Kleine cell longcarcinoom
- Longkanker, overig

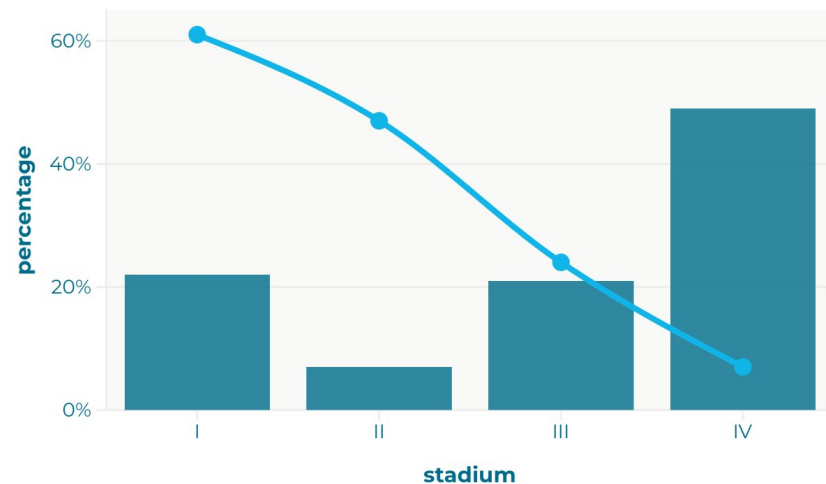
2025, 2024: Deze cijfers betreffen voorlopige gegevens.

Bron: NKR

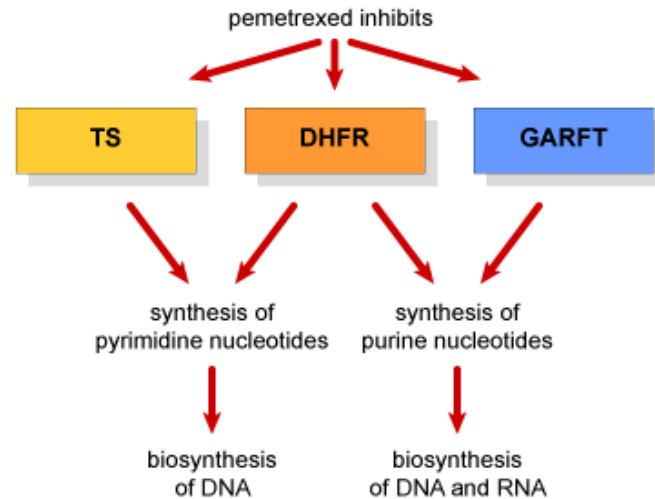
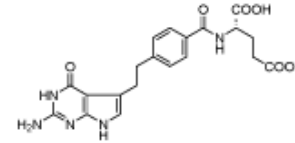
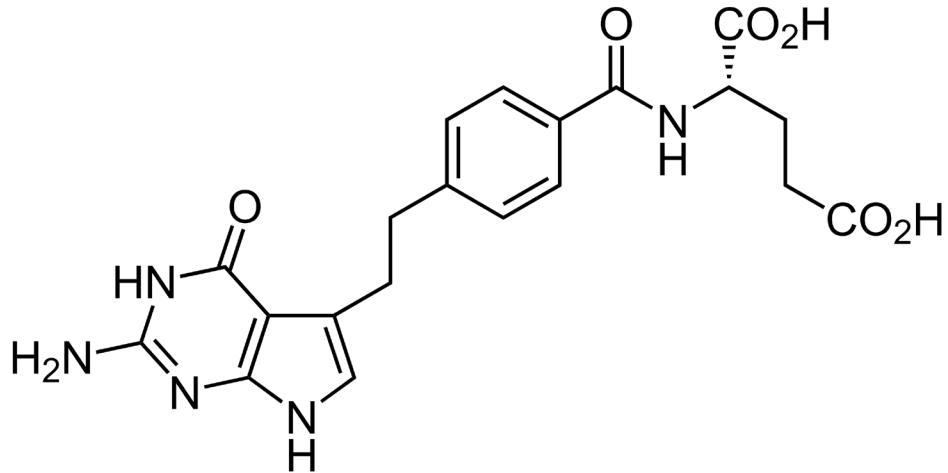
Gewijzigd op: 22 januari 2026

stadiumverdeling en 5-jaarsoverleving bij longkanker

overleving stadium - aandeel



data over stadium uit 2023, data over overleving over periode 2015-2022
Bron: NKR



Registratie in 2004 voor behandeling van gevorderd niet-kleincellig longkanker

Dosering: 500 mg/m²

Deel 1: Het probleem

Pemetrexed bij slechte nierfunctie

Phase I and Pharmacokinetic Study of Pemetrexed
Administered Every 3 Weeks to Advanced Cancer Patients
With Normal and Impaired Renal Function

Alain C. Mita, Christopher J. Sweeney, Sharyn D. Baker, Andrew C.
Anthony W. Tolcher, Miguel Villalona-Calero, Alan S. Coen,
Jane E. Latz, Lorinda Simms, Ajai K. Chaudhary

Accrual was discontinued in patients with
creatinine clearance less than 30 mL/min after one patient
died as a result of renal failure. Pemetrexed
was not administered with

Renal Failure: Can cause severe, and sometimes fatal, renal failure. Do not administer when creatinine clearance is less than 45 mL/min. (2.3,

impaired patients received 1200 mg/m² of pemetrexed. The relationship between plasma clearance and GFR ($r^2 = 0.736$), resulting in drug exposures in patients with renal function.

Zelfs bij matige nierfunctiestoornissen veel en ernstige bijwerkingen

Original Study



The Toxicity Profile of Pemetrexed in Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Moderate Renal Impairment: A Retrospective Cohort Study

Mart P. Kicken,^{1,2} Rob ter Heine,² Intissar Azarfane,¹ Nikki de Rouw,³ Fenna de Vries,^{2,4} Bas J.M. Peters,⁵ Nienke A.G. Lankheet,⁶ Frank Eektimmerman,⁷ Tim Beerden,⁸ Eric J.F. Franssen,⁹ Lisanne L. Krens,¹⁰ Cor H. van der Leest,¹¹ Arthur A.J. Smit,¹² Albert J. Polman,¹³ Laura C. Vermeer,¹⁴ John W.G. van Putten,¹⁵ Ben E.E.M. van den Borne,¹⁶ Michel M. van den Heuvel,¹⁷ Maarten J. Deenen^{1,18}

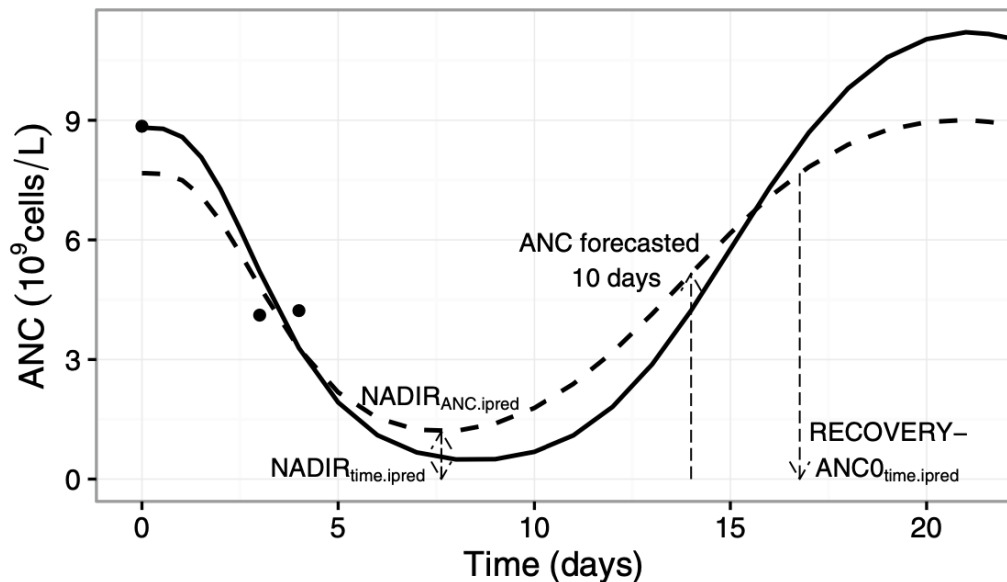
~30% moet stoppen met
behandeling wegens bijwerkingen

~60% moest worden opgenomen
wegens bijwerkingen

Pemetrexed dosage, (mg/m²) median (IQR)

494 (387-506)

Neutropenie bij cytotoxische chemotherapie



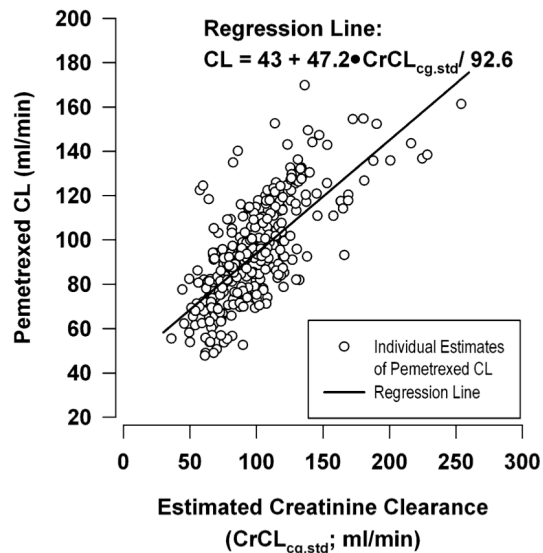
Febriële neutropenie:

1. Neutrofielen $<0.5 \cdot 10^9$ /L
2. Koorts

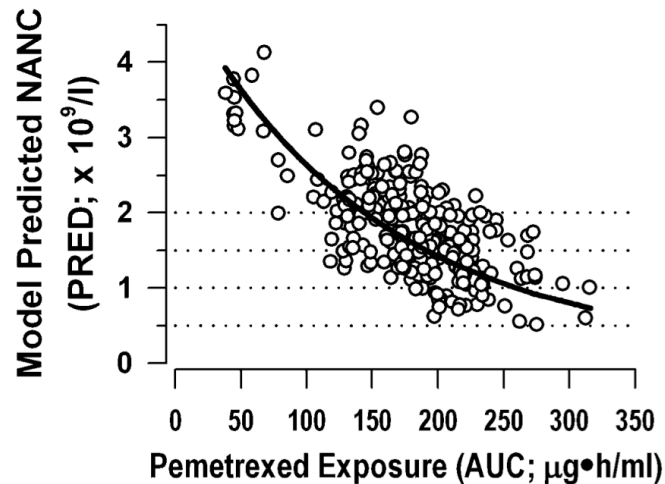
Gevolg:

- Antibiotische behandeling nodig
- 30 dagen mortaliteit van 20%

Relatie tussen nierfunctie, spiegels en bijwerkingen

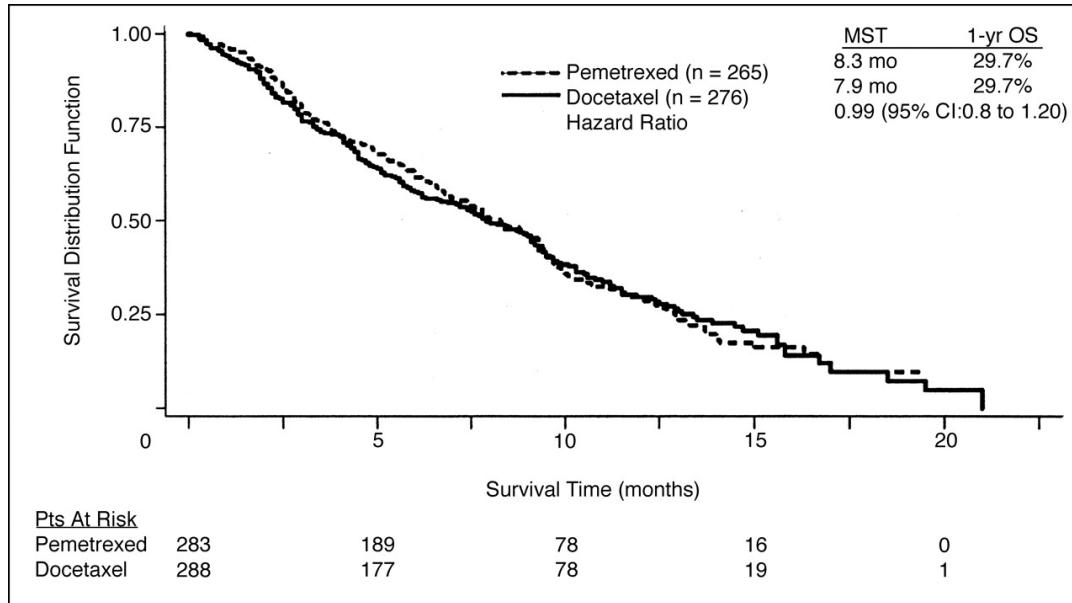


~50% wordt renaal uitgescheiden



Hoe hoger de spiegels in het bloed, hoe meer toxiciteit

Geen pemetrexed – geen ramp (in 2004)



Treatment with pemetrexed resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, **but with significantly fewer side effects** compared with docetaxel.

2018: introductie van chemoimmunotherapie

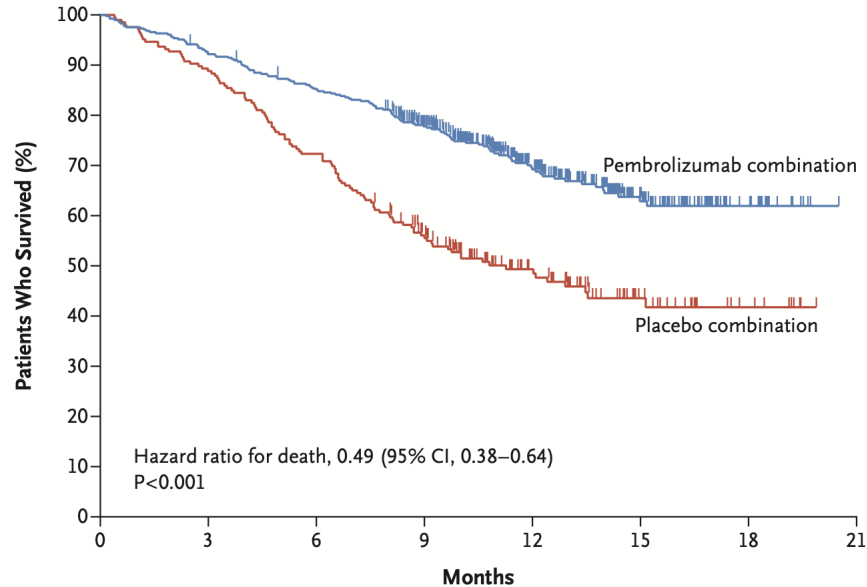
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jernens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*

~50% van de populatie met NSCLC heeft lage PDL1-expressie en heeft chemoimmunotherapie nodig.



Geen pemetrexed – wel een ramp (2018)

Open access

Original research



Antimetabolite pemetrexed primes a favorable tumor microenvironment for immune checkpoint blockade therapy

Chia-Sing Lu,¹ Ching-Wen Lin,² Ya-Hsuan Chang,³ Hsuan-Yu Chen,³
Wei-Chia Chung,² Wei-Yun Lai,² Chao-Chi Ho,¹ Tong-Hong Wang,⁴
Chi-Yuan Chen,⁴ Chen-Lin Yeh,¹ Sean Wu,² Shu-Ping Wang,²
Pan-Chyr Yang^{1,2,5}

CLINICAL CANCER RESEARCH

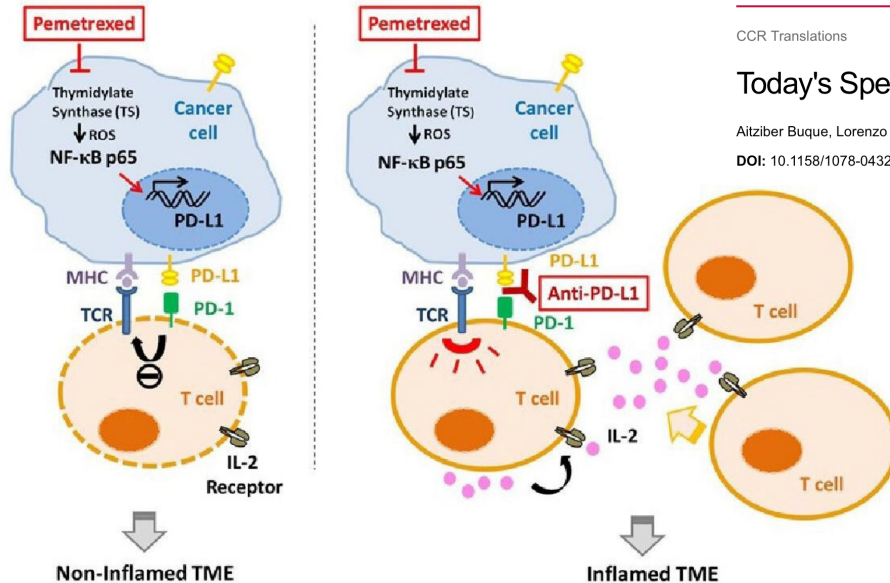
[Home](#) [About](#) [Articles](#) [For Authors](#) [Alerts](#) [News](#) [COVID-19](#) [Webinars](#) [Search Q](#)

CCR Translations

Today's Special on the Anticancer Menu: Immunomodulation by Antifolates

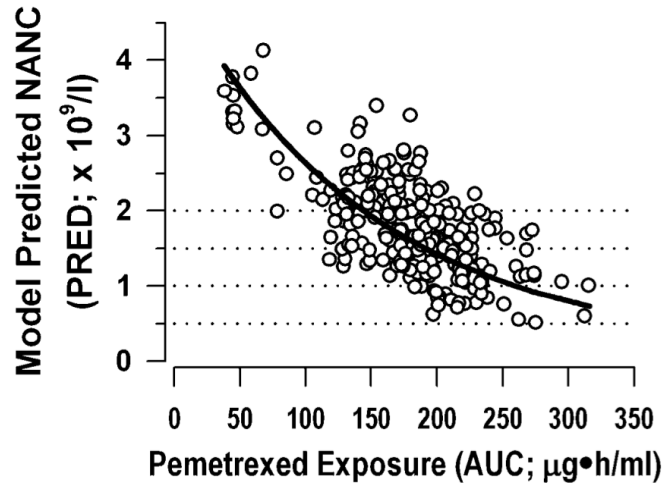
Aitziber Buque, Lorenzo Galluzzi, and Noelia Casares

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2775 Published December 2019



Radboudumc

Oplossing: doseren op nierfunctie?



Eerste studie

Patienten met slechte nierfunctie (creatinineklaring <45 ml/min):

Doseren op nierfunctie: streven naar een normale AUC van $164 \text{ ug}^*\text{h/mL}$.

- 1^e kuur: 50% van geplande dosering.
- 2^e kuur: indien eerste kuur goed verdragen, dosis verhogen naar 100%.



2 van de eerste 3 patiënten kreeg febriële neutropenie op 50% van de dosering → studie direct gestaakt.

Oorzaakanalyse

1. Contact met Lilly: clinical trial data request voor alle belangrijke farmacokinetische/farmacodynamische data uit vroeg klinisch onderzoek.

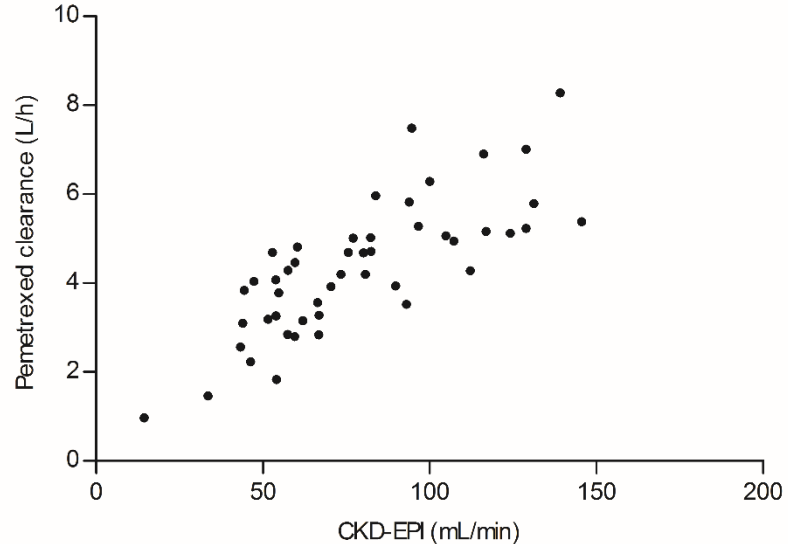
Lilly

2. Deze data zijn samengevoegd met eigen data uit de klinische studie.
3. Analyse:
 - Is de farmacokinetiek anders dan gedacht?
 - Is de relatie tussen spiegels en toxiciteit anders dan gedacht?

Farmacokinetiek

Bevindingen:

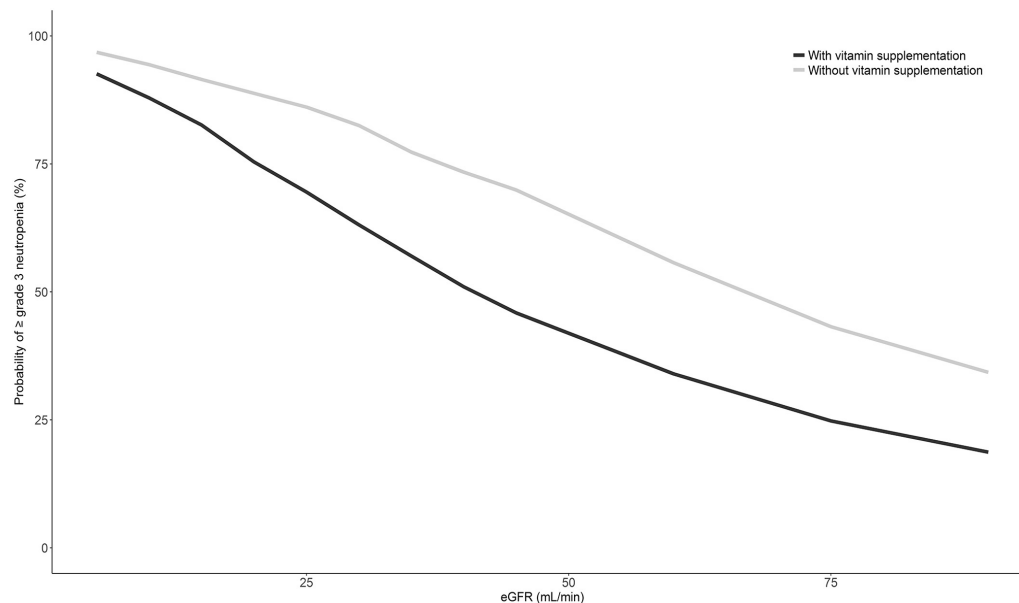
- Nierfunctie veel belangrijker dan eerder gerapporteerd: 90% van pemetrexed wordt renaal uitgescheiden (in plaats van 50%).
- De biomarker creatinine kan nauwkeuriger de farmacokinetiek van pemetrexed voorspellen als je de CKD-EPI-formule gebruikt.
- Andere nierfunctiebiomarkers kunnen voorspelling in de marge verbeteren.



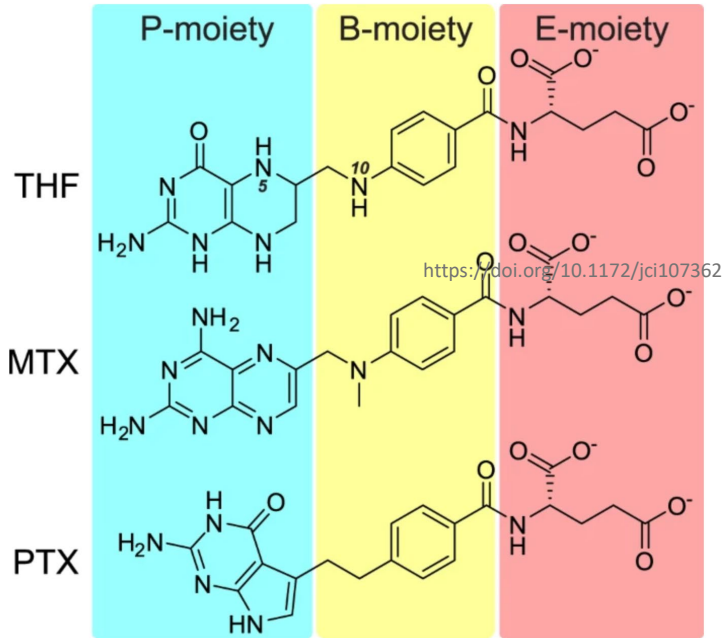
Farmacodynamiek

Bevindingen:

- De relatie tussen spiegels en toxiciteit is bij mensen met slechte nierfunctie anders dan bij mensen met goede nierfunctie.
- Dit wordt verklaard door een “drempeleffect”.



Dit kennen we!



Structural formulas of tetrahydrofolate (THF), methotrexate (MTX), and pemetrexed (PTX). The compounds are divided into P-, B-, and E-moieties, as referenced throughout the text.

Threshold Methotrexate Concentration for In Vivo Inhibition of DNA Synthesis in Normal and Tumorous Target Tissues

BRUCE A. CHABNER and ROBERT C. YOUNG

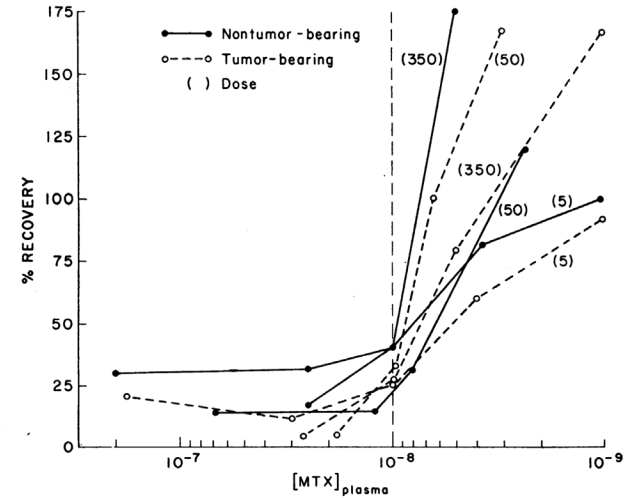
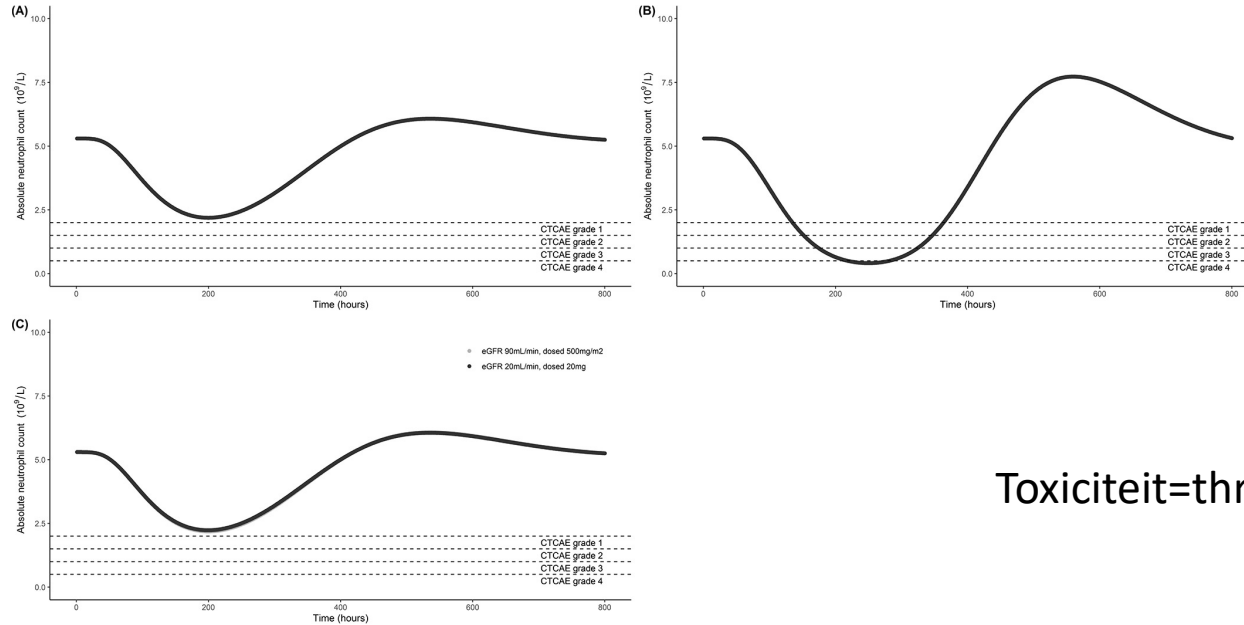


FIGURE 6a Inhibition of [³H]UdR incorporation into DNA in bone marrow as a function of plasma methotrexate concentration. Inhibition is expressed as the percent of pretreatment incorporation. The dose which applies to the individual curves, expressed in mg/kg, is indicated in parentheses. The dashed line is drawn to separate inhibitory and noninhibitory plasma levels of methotrexate (MTX).

The Journal of Clinical Investigation Volume 52 August 1973:1804-1811

Consequenties voor doseren pemetrexed



Toxiciteit=threshold-driven

A patient with an eGFR of 90 mL/min after a pemetrexed dose of 500 mg/m².

B patient with an eGFR of 20 mL/min after a 500 mg/m² dose.

C patient with an eGFR of 20 mL/min after a pemetrexed dose of 20 mg

The dashed horizontal lines represent the windows for the CTCAE grade 1-grade 4 neutropenia

Radboudumc

4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, dienen patiënten te worden gecontroleerd met bloedtellingen en dienen zij zo nodig ondersteunende behandeling te ontvangen. Bij de behandeling van pemetrexed-overdosering dient het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur te worden overwogen.



Terug naar de tekentafel

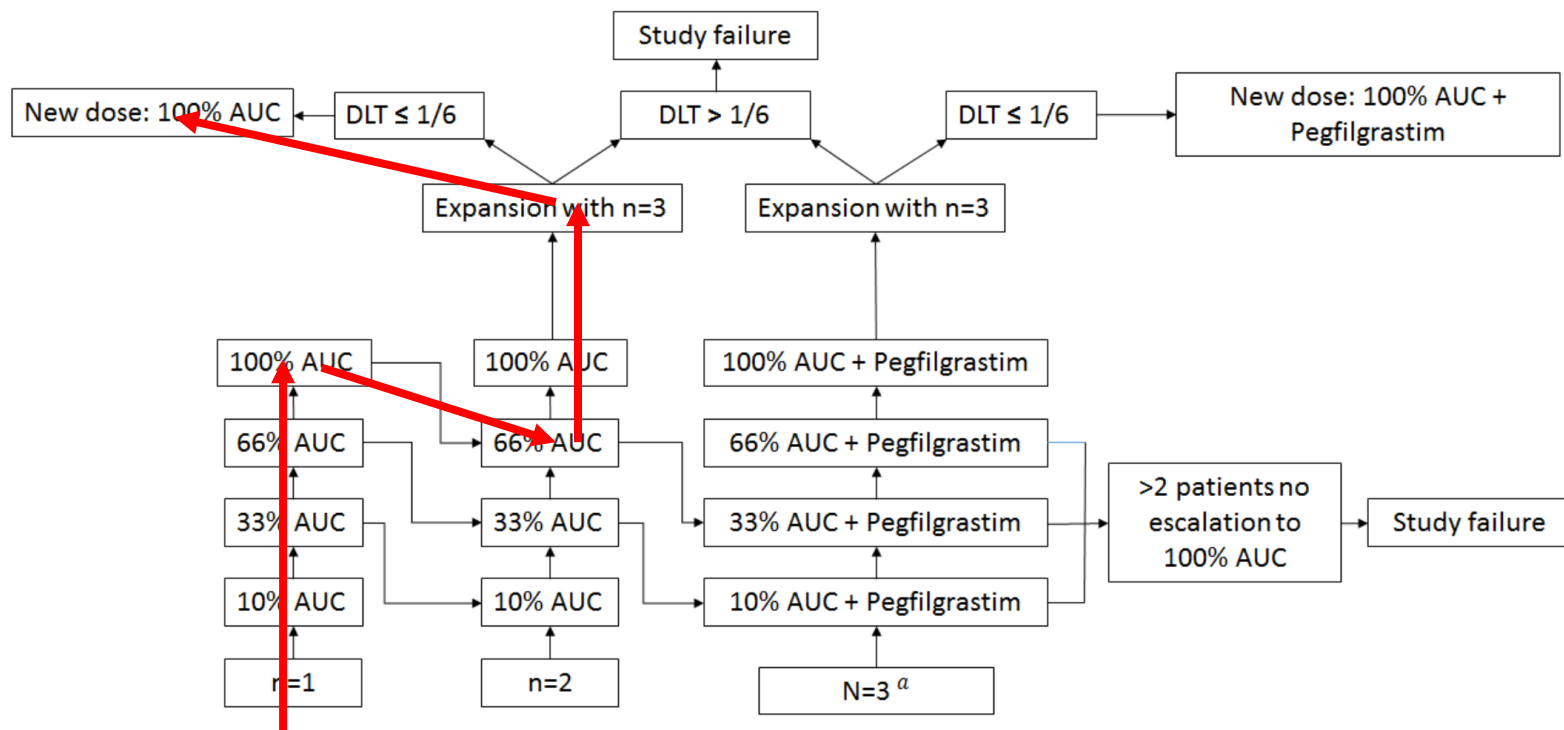
Nieuwe studie naar pemetrexed bij mensen met longkanker met verminderde nierfunctie:

Dosering: op individu aangepast op basis van nieuwe bevindingen mbt invloed nierfunctie op farmacokinetiek.

Antidotum: folinezuur 45 mg 4dd op dag 2-15 van iedere 21 daagse cyclus (zoals bij hoge dosis methotrexaat).



Terug naar de tekentafel



^aprophylactic pegfilgrastim is only indicated if folinic acid is not sufficient to prevent hematological toxicities

Resultaat

	Cohort 1				Cohort 2		
Patient no	1	2	3	4	5	6	Group
<i>Baseline measurements</i>							
Sex (m/f)	f	m	m	m	f	m	
Age (years)	68	78	64	71	74	75	72 (64–78)
Weight (kg)	58	84	89	89	53	74	74 (53–89)
BSA (kg/m ²)	1.68	2.03	2.13	2.06	1.53	1.95	1.9 (1.5–2.1)
eGFR (mL/min)	34	39	38	26	41	32	35 (26–41)
AUC at 100% dose (mg*h/L)	136	192	191	176	155	175	170 (163–184)
<i>Grade III/IV hematotoxicity at nadir (n, cycle no)</i>							
Decreased neutrophil count	–	–	–	–	–	3 (c1, c2 c3)	3
Anemia	–	–	–	–	–	2 (c3, c4)	2
Decreased platelet count	–	1 (c4)	2 (c2, c4)	–	–	1 (c4)	3
<i>Grade III/IV hematotoxicity at day 21–28 (n, cycle no)</i>							
Decreased neutrophil count	–	–	–	–	–	3 (c1, c2 c3)	3
Anemia	–	–	–	–	–	2 (c3, c4)	2
Decreased platelet count	–	–	–	–	–	1 (c4)	3
Treatment delay (n)		1	1			2	4
Treatment outcome	Complete response	Stable disease	Progressive disease	Partial response	Progressive disease	Partial response	–

^aPharmacokinetic parameters are presented as geometric mean + interquartile range.

Resultaat

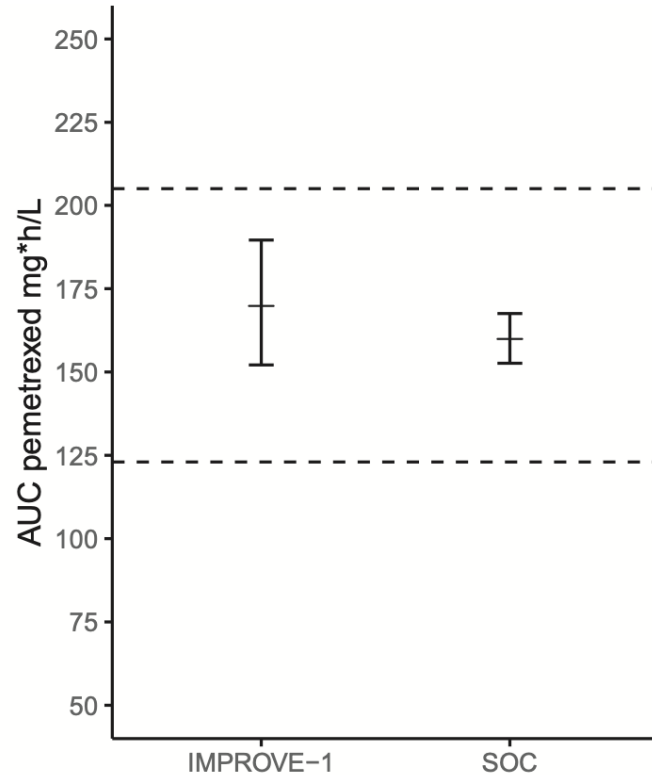


Figure 1 Geometric mean of the area under the concentration–time curve (AUC) plus 90% confidence intervals for patients with impaired renal function from this study (left) and patients with adequate renal function treated conform standard of care (SOC) (pemetrexed 500 mg/m²) from the IMPROVE-II study. The dashed lines indicate the therapeutic range of 164 mg*h/L ± 25%.⁹

En nu?



“Wij hebben andere prioriteiten”

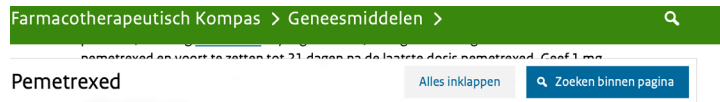


KNMP
KENNISBANK

eClinicalMedicine
Part of THE LANCET Discovery

► eClinicalMedicine. 2025 Mar 25;82:103161. doi: [10.1016/j.eclinm.2025.103161](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103161)

**Integrating International Consensus Guideline
Dosing in Kidney Dysfunction (ADDIKD) into ev**



UpToDate® Zoeken in UpToDate Registreren Aanmelden

Pemetrexed: Drug information

- Outline
- Brand Names
 - US
 - Canada
- Pharmacologic Category
- Dosing
 - Adult
 - Adult Dosing
 - **Kidney Impairment**
 - Liver Impairment
 - Obesity
 - Adjustment for Toxicity
 - Older Adult

CrCl $\geq$ 45 mL/minute: **IV**: No dosage adjustment necessary (Ref). **Note**: Patients with CrCl 45 to 60 mL/minute may be at increased risk of hematological, GI, and kidney-related toxicities; use with caution (Ref).

CrCl <45 mL/minute: **IV**: Use not recommended (Ref). Pharmacokinetic modeling suggests substantially lower doses would be necessary to avoid severe neutropenia (Ref). Additionally, an increased risk of hematologic toxicity in patients with CrCl <45 mL/minute has been reported (Ref). **Note**: One small study described the safe use of pemetrexed in 6 patients with CrCl 26 to 41 mL/minute; pemetrexed dosing was adjusted for kidney function, and an AUC of 164 mg*hour/L was targeted. Patients also received concurrent folinic acid prophylaxis (Ref).

ZonMw VIMP

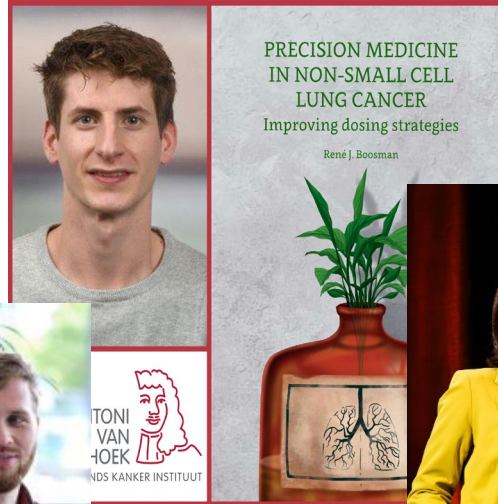
Met behulp van een ZonMw verspreidings- en implementatieimpuls gaan we landelijke implementatie van deze strategie aanpakken door:

1. Ontwikkelen van een toolkit
2. Scholing
3. Implementatie
4. Verankering in Nederlandse richtlijnen en adviezen

dr Renee Boosman



dr. Nikki Bleijs



dr. Mart Kicken



dr. Leila-Sophie Otten



“Een biomarker is een objectief meetbare biologische eigenschap die voorspelt, aangeeft of monitort hoe een persoon op een medicijn reageert”

Prof. dr. Frans Russel

Stelling 1

“Zonder betrouwbare biomarkers blijven veel bestaande geneesmiddelen onnodig duur, inefficiënt in gebruik en ongelijk toegankelijk.”

Geel: eens

Rood: oneens

Stelling 2

“De farmaceutische industrie heeft te weinig financiële prikkels om biomarkers te ontwikkelen voor middelen die al op de markt zijn.”

Geel: eens

Rood: oneens

Stelling 3

“Patiëntenparticipatie en ervaringsdeskundigheid moeten leidend zijn bij het bepalen welke biomarkers prioriteit krijgen in de klinische praktijk.”

Geel: eens

Rood: oneens

Stelling 4

“Bestaand beleid loopt achter op de wetenschap: regelgeving remt de implementatie van biomarker-gestuurde zorg.”

Geel: eens

Rood: oneens

Stelling 5

“De huidige klinische trials zijn te weinig ingericht op patiënt- en ziekteheterogeniteit, waardoor biomarkeronderzoek wordt belemmerd.”

Geel: eens

Rood: oneens

Stelling 6

“Zonder structurele financiering komt biomarkeronderzoek voor bestaande geneesmiddelen nooit op schaal van de grond.”

Geel: eens

Rood: oneens



26 maart 2026

Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen
'De Groene Horizon voor Geneesmiddelen'

Sessie 1: Biomarkers en innovaties in therapie op maat:
inzichten uit de praktijk

Voorzitter: Prof. dr. Frans Russel
Radboudumc