

Eerder de crèmes, nu de tabletten

Twee Nederlandse ziekenhuizen zijn betrokken bij twee internationale onderzoeken naar non-segmentale vitiligo. Het gaat om de JAK-remmers upadacitinib en povorcitinib, als tablet-behandeling. Arts-onderzoeker Marlide Jukema: “We verwachten dat medicijnen die via tabletten worden toegediend een sterker effect hebben dan wanneer de behandeling via een crème gebeurt.”

Wat zijn JAK-remmers?

Dit medicijn maakt deel uit van een nieuwe klasse van geneesmiddelen. JAK-remmers – het woord verklapt het eigenlijk al – zijn in staat om de zogeheten JAK-eiwitten in ons lichaam inactief te maken. Ze hebben ten opzichte van hormoonzalven als groot voordeel dat ze niet alle soorten ontstekingen remmen. Bovendien werken ze specifiek, op een gedeelte van het immuunsysteem: hierdoor zijn ze niet zo immuun-onderdrukkend als bijvoorbeeld prednison.

Wat JAK-remmers verder interessant maakt: het gaat om zeer kleine moleculen die, verwerkt in een crème en eenmaal

opgesmeerd, vrij gemakkelijk door de intacte huid kunnen dringen. Te grote moleculen lukt dit niet. In de afgelopen jaren zijn tientallen soorten JAK-remmers ontwikkeld. Bij sommige ziekten (bijvoorbeeld kanker, reumatoïde artritis, eczeem en alopecia areata) worden bepaalde varianten al langere tijd daadwerkelijk in de kliniek ingezet. Bij vitiligo is meer tijd nodig om de werking ervan te onderzoeken. Nog even terug naar die eiwitten in ons lichaam: er bestaan vier families JAK-eiwitten. Afhankelijk van de soort aandoening richten wetenschappers en artsen zich op een of meerdere van die eiwitten. Dat proberen ze via verschillende soorten JAK-remmers.

1 Goedgekeurd, maar...

In 2022 keurde de Amerikaanse medicijnwaakhond FDA de JAK-rekker ruxolitinib (merknaam Opzelura, van fabrikant Incyte) als crème goed. Dit medicijn is momenteel het enige geregistreerde product voor ‘het terugkleuren’ van pigment bij non-segmentale vitiligo. Een jaar later gaf ook het Europees Geneesmiddelenbureau EMA groen licht. Vervolgens heeft de Europese Commissie Opzelura goedgekeurd. Daarna is het medicijn in sommige landen in Europa vrijgegeven, zoals in Frankrijk, België en Duitsland.

Ondanks die ontwikkelingen is Opzelura in Nederland nog niet verkrijgbaar voor mensen met vitiligo – zelfs niet als iemand het zelf zou willen betalen. Dit komt omdat ieder land zijn eigen zorgsysteem kent. In Nederland zijn alleen geregistreerde geneesmiddelen verkrijgbaar, die worden vergoed vanuit het basispakket. Over de opname van nieuwe medicijnen in het Geneesmiddelenvergoadingsysteem geeft Zorginstituut Nederland advies aan de overheid. Zo’n proces kan maanden tot soms wel jaren duren. Bepaald moet onder andere worden wat het middel gaat

kosten en welke zorgcentra het mogen voorschrijven. Met Vitiligo.nl maakt ook de mondiale patiëntenorganisatie VIPOC* zich hard voor een betere afstemming.

Andere JAK-remmers die momenteel verder worden onderzocht als medicijn bij het behandelen van vitiligo zijn: ritlecitinib, baricitinib en dus ook upadacitinib en povorcitinib.

* VIPOC = Vitiligo International Patient Organizations Committee

2

Non-segmentale vitiligo

Bij deze vorm van vitiligo valt een te actief afweersysteem de eigen pigmentcellen aan. De aandoening wordt non-segmentaal genoemd omdat de witte vlekken zich niet alleen tot één segment van het lichaam beperken. Vaak zijn de vlekken gespiegeld zichtbaar, op zowel de linker- als rechterzijde.



Hoe weet je wat welke JAK-remmer gaat doen?

Wetenschappers weten (nog) niet welk soort JAK-remmer het beste werkt bij het behandelen van die verschillende ziektes. Al enkele jaren wordt wereldwijd grootschalig onderzoek verricht naar de werking van dit medicijn. Bij vitiligo werd het medicijn in eerste instantie enkel verwerkt in een crème, om die lokaal op de aangedane huid te smeren. Onderzoek was erop gericht om erachter te komen of deze behandeling veilig is en of die leidt tot de terugkeer van pigment in vitiligoplekken. En daarbij natuurlijk ook: wat is dan de beste dosis? Hoe lang en hoe vaak moet je als patiënt smeren? Wat gebeurt er als je (tijdelijk) stopt met smeren? Hoe reageren verschillende lichaamsdelen op het medicijn? Wat zijn de eventuele bijwerkingen? In 2022 was het zover. Na jarenlang onderzoek werd ruxolitinib het eerste goedgekeurde medicijn (zie kader 1) voor het herstellen van het pigment bij personen vanaf 12 jaar met non-segmentale vitiligo (zie kader 2).

Worden JAK-remmers nog altijd alleen in crèmes verwerkt?

Nee. De tijd staat niet stil. Al een paar jaar wordt in verschillende landen ook onderzoek gedaan naar JAK-remmers in tabletvorm. “Een opvallend verschil tussen de twee behandelvormen is dat de medicatie in een crème heel lokaal zijn werk doet, dus precies op de uitgekozen plekken”, zegt Marlide Jukema. Zij is arts-onderzoeker in het Amsterdam UMC. Daar staat tegenover dat een JAK-remmer verwerkt in een tablet via de mond (oraal) wordt ingenomen. Het medicijn komt vervolgens in het bloed terecht, waarna het naar alle delen en alle cellen in het lichaam wordt verspreid. “We verwachten dat het uiteindelijke effect van de tablet sterker is dan van de crème.”

Nederland neemt ook deel aan twee tabletstudies. Hoe zit dat?

Zowel het Amsterdam UMC als het Bravis Ziekenhuis in Bergen op Zoom nemen deel aan twee fase 3-onderzoeken (zie kader 3). Jukema: “Het gaat hierbij om de JAK-remmers upadacitinib en povorcitinib. We onderzoeken hoe effectief en veilig die zijn als tablet-behandeling voor mensen vanaf 18 jaar met non-segmentale vitiligo. Ook bestuderen we hoe goed ze werken en hoe ze worden verdragen.” Upadacitinib (merknaam Rinvoq, van farmaceut Abbvie) is een onderzoeksmiddel dat al eerder is goedgekeurd voor de behandeling van onder andere reumatoïde artritis, de Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en constitutioneel eczeem, maar nog niet voor vitiligo. Povorcitinib heeft nog geen merknaam, omdat het nog een geneesmiddel in studieverband is. In dit geval heeft farmaceut InCyte de studie opgezet en betaalt deze. Net als bij upadacitinib voeren onderzoekers en artsen het onderzoek uit.

‘Namens Nederland nemen zestien mensen deel aan beide internationale onderzoeken’

Wereldwijd nemen aan beide onderzoeken honderden mensen deel in tientallen ziekenhuizen. Aan de upadacitinibstudie, die drie jaar duurt, nemen in Nederland zes mensen deel. Het onderzoek naar povorcitinib duurt twee jaar. Hieraan nemen in ons land tien mensen deel. “Meer mensen hadden →



zich aangemeld, mede na een oproep door **Vitiligo.nl**, maar helaas konden we een deel van hen niet includeren. De voorwaarden zijn streng om deelnemer te kunnen zijn. Ze vielen bijvoorbeeld af omdat ze te weinig vitiligo in het gezicht hadden, minder dan nodig voor deze studie.”

Hoe zijn beide studies opgebouwd?

Jukema: “Zoals gebruikelijk worden deelnemers in twee of meer groepen verdeeld: een deel van de mensen neemt het echte geneesmiddel in, het andere deel een placebo, een nepmedicijn. Bij upadacitinib duurde deze eerste fase 48 weken, bij povorcitinib een jaar. Inmiddels zitten we in de volgende fase van de studie. Alle deelnemers slikken nu het echte medicijn en de onderzoekers analyseren de reacties erop. Het gaat om één tablet per dag. Bij upadacitinib is de dosis 15 milligram, bij povorcitinib 30 milligram.”

Wanneer worden de resultaten van beide studies verwacht?

“Het kan nog wel enige jaren duren voor de definitieve resultaten ervan gereed zijn. Officiële cijfers zijn dus niet te geven. Wat ik wél kan zeggen: uit voorafgaande, kleinere fase 2-studies bleek dat beide middelen goed worden verdragen. Slechts een heel klein groepje mensen, tussen de 1 en 10 procent van de deelnemers, meldde wel eens hoofdpijn te hebben of milde klachten zoals onder andere een goed behandelbare luchtweg- of urineweginfectie.” Bekend is verder dat de werking van JAK-remmers bij vitiligo traag op gang komt. Langzaam, maar gestaag keert er gedurende de behandeling pigment terug. Dat is overigens een bekend gegeven: ook bij andere behandelingen kan het zes maanden tot wel een jaar duren voor de repigmentatie op gang komt en er sprake is van enig zichtbaar resultaat. Jukema: “Het is belangrijk om dit goed te bespreken.”

3

Onderzoek in fases

Elk klinisch geneesmiddelenonderzoek moet ten minste drie fases doorlopen voordat een (nieuw) middel tot een nieuw medicijn kan leiden. Die fases zijn nodig om zeker te weten dat een behandeling werkt en veilig is.

Doel van fase 1 is een veilige dosis van een potentieel geneesmiddel te vinden. Ook wordt besloten hoe de nieuwe behandeling toe te dienen (bijvoorbeeld via de mond of via een infuus). Wat zijn de algemene effecten van het middel? Het aantal betrokken deelnemers is nog klein, zo’n vijftien tot dertig personen.

In fase 2 wordt bepaald of het middel veilig is en of het werkt tegen een bepaalde ziekte. Wat is het algemeen effect van het middel? Het aantal betrokken deelnemers: vaak rond de honderd.

In fase 3 kan het middel met de huidige standaard-behandeling worden vergeleken, al hoeft dat niet. Aan het onderzoek nemen zo’n honderd tot soms wel enkele duizenden mensen deel.

Als een onderzoek met succes de drie fases heeft doorlopen, duurt het in de Europese Unie nog één tot twee jaar voor de EMA het heeft geregistreerd en er een maxumprijs is vastgelegd. Daarna beslist elk EU-land afzonderlijk of de ziektekostenverzekering het nieuwe geneesmiddel vergoedt.