

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0



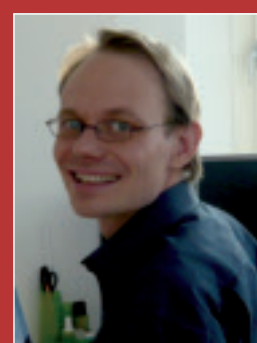
Henk Verheul:

‘Pionier in de angiogenese-remming’



Klaas Poelstra:

‘Exposure moet je goed inzetten’



Chris Oostenbrink:

‘Computersimulaties op moleculair niveau’

Galenus Geneesmiddelenprijs 2010

Nplate® Amgen B.V. | Kuvan® Merck B.V. | Mozobil® Genzyme Nederland | Pandemrix® GlaxoSmithKline BV
RebiSmart™ Merck B.V. | RoActemra® Roche Nederland BV | Stelara® Janssen-Cilag B.V.



De blauwdruk van het leven vertaald naar **essentiële geneesmiddelen**

Bij Amgen zijn wij ervan overtuigd dat antwoorden op de belangrijkste vraagstukken in geneesmiddelenontwikkeling te vinden zijn in DNA: de blauwdruk van het leven. Als pioniers in de biotechnologie gebruiken wij onze grondige kennis van DNA, voor innovatie van essentiële geneesmiddelen om ernstige ziektes te bestrijden en patiënten te helpen en daarmee hun levens ingrijpend te veranderen.

Wilt u meer weer weten over Amgen, onze baanbrekende wetenschap en over onze essentiële geneesmiddelen? Bezoek www.amgen.nl.

Amgen B.V. Postbus 3345 4800 DH Breda



AMGEN[®]

Essentiële geneesmiddelen door baanbrekende wetenschap

AMGEN[®]

30 YEARS



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Voorwoord

Prijzen, jury's, winnaars

Competitie werkt prestatieverhogend. Dat doet het al in het basisonderwijs - een plaatje bij een lesje -, uiteraard in de sport, maar ook bij economische activiteiten (wie kweekt de 'beste' tulp?) en in de wetenschap. Aan het eind van een competitie wordt een prijs toegekend en deelnemers aan een competitie willen allen die prijs winnen.

Soms is het aanwijzen van een winnaar eenvoudig: het gaat om de snelste tijd of de hoogste sprong. Maar het wordt anders bijvoorbeeld bij turncompetities of de selectie van de mooiste kanarie, en bij wetenschappelijke prijzen. De Galenusprijzen, voor het meest innovatieve en betekenisvolle geneesmiddel respectievelijk voor een bijzondere prestatie van jonge wetenschappers, behoren tot die laatste categorie. In die gevallen moet een jury van deskundigen de geleverde prestaties beoordelen en tot een conclusie komen. Zo werkt het ook voor de beide Nederlandse Galenusprijzen.

De Galenusprijzen zijn in Nederland in 1993 geïntroduceerd. De prijzen zijn gelieerd aan de Franse organisatie die het initiatief voor de prijzen nam. Inmiddels worden de prijzen jaarlijks toegekend in een groot aantal Europese landen, Canada en de Verenigde Staten. In Nederland is de prijs tot 2009 gesponsord door CMP Medica, uitgever van diverse medische periodieken. Vanaf 2010 is de prijs in het bezit van de Stichting Galenusprijs Nederland; deze stichting kent diverse sponsors, met Van Zuiden Communications B.V. als hoofdsponsor. Deze verandering heeft geen invloed op de manier waarop de prijzen worden toegekend.

De jury voor beide prijzen bestaat uit acht hoogleraren in een medisch-farmaceutische discipline, inclusief enkele

emeriti. Er zijn drie q.q.-leden binnen de jury, de voorzitter van het CBG, de hoofdinspecteur voor de geneesmiddelen van de Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ) en de voorzitter van de Federatie Innovatief Geneesmiddelonderzoek Nederland, FIGON.

De werkwijze van de jury - één jury voor beide prijzen - is dat elk jurylid uit de aangemelde kandidaten aan de hand van de aangereikte documentatie en aanbevelingen zijn of haar nummer 1, 2 en 3 kiest. Nummer 1 krijgt drie punten, nummer 2 twee punten, enz. Het is opvallend dat er op deze wijze vaak snel een beslissing kan worden genomen. Wanneer twee of meer kandidaten slechts marginaal verschillend scoren, vindt een plenaire bespreking plaats, gevolgd door een herstemming. Bij de Geneesmiddelenprijs is het één keer voorgekomen dat een kandidaat direct de maximale score behaalde. Voor de Geneesmiddelenprijs geldt dat de kandidaat-producten bijna altijd middelen voor de specialist zijn: innovatie is een sleutelwoord, pas bij brede toepassing blijkt de werkelijke betekenis voor de therapie. Bij innovatie wordt risico genomen, soms is het succes van het nieuwe preparaat toch minder dan aanvankelijk werd verondersteld of gehoopt. Als de winnaar van de prijs inderdaad later 'tegenvalt' is er soms gemakkelijke kritiek te horen op de selectie van de jury. Een dergelijk situatie is echter een consequentie van de criteria 'betekenisvol' en 'innovatief'; zoals al opgemerkt, innovatie brengt risico met zich mee.

Voor de Researchprijs worden ieder jaar jonge wetenschappers uitgenodigd deel te nemen. Het werk waarop de kandidering is gebaseerd, moet uitstijgen boven dat van een proefschrift; er moet sprake zijn van een (beginnend) programma; een kandidaat mag geen gewone leerstoel



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman,
voorzitter jury Nederlandse
Geneesmiddelprijzen

bezetten. Dat de werkwijze van de jury bij deze prijs effectief is, blijkt uit het feit dat de winnaars allen, zonder uitzondering, een interessante wetenschappelijke carrière hebben ontwikkeld. Een aantal van hun bezet inmiddels een leerstoel aan een Nederlandse universiteit, één winnaar is hoogleraar in het buitenland. Elders in dit blad zijn korte interviews met enkele winnaars opgenomen.

Met ingang van 2010 zijn de Nederlandse Galenusprijzen dus onder de hoede van een daartoe opgerichte stichting. De stichting is haar sponsors dankbaar voor de financiële steun. Voor de prijzen is er geen verandering opgetreden in de procedures rond selectie en uitreiking van de onderscheidingen.

Prof. dr. H. Timmerman,
emeritus hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam

Er is veel bereikt in de reumatologie.

Maar niet
genoeg.

De afgelopen decennia heeft de medische wetenschap veel bereikt in de reumatologie. De oorzaak van RA is echter nog niet achterhaald. Het is vooralsnog een ongeneeslijke ziekte. Maar daar willen wij ons niet bij neerleggen. Integendeel, dit motiveert ons om verder te gaan, om nog meer energie te steken in de reumatologie. Zo doen we onderzoek naar 'targeted therapies' voor een behandeling op maat, zijn we actief in het opsporen van biomarkers en in het verbeteren van de individuele zorg aan reumapatiënten. Een duurzaam commitment in de reumatologie. Dat is waar Roche voor staat en voor gaat. Want je kunt nooit genoeg doen. www.RocheInReuma.nl

Roche gaat verder in reumatologie.



Inhoud

Prijzen, jury's, winnaars 3

Column door prof. dr. H. Timmerman,
juryvoorzitter en emeritus hoogleraar Farmacochemie, Vrije Universiteit Amsterdam

Samenstelling jury Galenusprijzen 2010 6

Interviews met winnaars Galenus Researchprijs 7

- Prof. dr. H.M.W. Verheul (2001)
- Prof. dr. K. Poelstra (2003)
- Dr. B.Ch. Oostenbrink (2007)

Galenus Geneesmiddelenprijs 2010 – kandidaten

- **Nplate** 11
Een innovatief product in vele opzichten
- **Kuvan** 12
Het eerste medicijn tegen hyperfenylalaninemie
- **Mozobil** 13
Autologe stamceltransplantatie binnen bereik van meer patiënten
- **Pandemrix** 14
Vaccin tegen nieuwe influenza-A (H1N1) met AS03-adjuvans
- **RebiSmart** 15
Elektronische auto-injector verlicht injectieroutine bij MS
- **RoActemra** 16
Een noviteit voor de behandeling van reumatoïde artritis
- **Stelara** 17
Een nieuwe biologic tegen psoriasis

Reglement Galenusprijzen 19

ISSN: 2210-4518
Oplage: 20.000 exemplaren

EINDREDACTIE
Van Zuiden Communications B.V.
M.S. Kapteyn-Brus, bureauredactiemedewerker
E-mail: kapteyn@zuidencom.nl

UITGEVER
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel.: 0172-47 61 91
Fax: 0172-47 18 82
www.vanzuidencommunications.nl

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE
Van Zuiden Communications B.V.
Ph. de l'Orme, tel.: 0172-47 61 91

CONTACTGEGEVENS
© 2010, Stichting Galenusprijzen Nederland,
Koningin Emmalaan 35
1191 BL Ouderkerk aan de Amstel

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel bestanddeel van deze uitgave noch de gehele uitgave mag worden veelevoudigd, openbaar gemaakt of bewaard in een documentatiesysteem door middel van druk, fotokopie, microfilm of enige andere techniek dan na schriftelijke toestemming van de uitgever. Meninge en beweringen, geuit in de artikelen en in de mededelingen in deze uitgave zijn die van de auteur(s) en behoeven niet noodzakelijkerwijs overeen te komen met die van de redactie en van de uitgever. De uitgave wordt met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Fouten (in de gegevensverwerking) kunnen echter niet altijd worden voorkomen. Met het oog hierop en omdat de ontwikkelingen in de medische wetenschap snel voortschrijden, wordt de lezer aangeraden onafhankelijk inlichtingen in te winnen en/of onderzoek te verrichten wat betreft de vermelde diagnostische methoden, doseringen van medicijnen enzovoort. Aan deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. De redactie en de uitgever wijzen elke verantwoordelijkheid of aansprakelijkheid voor de juistheid van de gegevens af en garanderen noch ondersteunen enig product of enige dienst geadverteerd in deze uitgave, noch staan garant voor enige door de vervaardiger van dergelijke producten of diensten gemaakte beweringen.

FREQUENTIE
Verschijnt eenmaal per jaar.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Samenstelling jury Galenusprijzen 2010

Vooraanstaande wetenschappers hebben zitting in de Nederlandse jury, te weten;

Professor dr. H. Timmerman

Juryvoorzitter, emeritus hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam

Professor Timmerman heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale jury

Professor dr. C.J. van Boxtel

Emeritus hoogleraar Klinische Farmacologie
Universiteit van Amsterdam

Professor dr. J.R.B.J. Brouwers

Hoogleraar Farmacotherapie
Rijksuniversiteit Groningen

Professor dr. M. Danhof

Hoogleraar Farmacologie en wetenschappelijk directeur *Leiden-Amsterdam Center for Drug Research*
Universiteit Leiden

Professor dr. A. H.J. Danser

Hoogleraar Farmacologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. J.M.M. Hansen

Hoofdinspecteur medische producten bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg
Den Haag

Professor dr. H.G.M. Leufkens

Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Den Haag

Professor dr. J.F.M. Smits

Hoogleraar Farmacologie
Universiteit Maastricht

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Afdeling Farmacologie & Toxicologie
UMC St Radboud

Professor dr. J. Verhoef

Hoogleraar Medische Besmettingsleer, in het bijzonder de Klinische Microbiologie en Infectieziekten
UMC Utrecht

Professor dr. D. de Zeeuw

Hoogleraar Klinische Farmacologie
UMC Groningen
Voorzitter FIGON



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2001

Interview

‘Pionier in de angiogeneseremming’

De gelijktijdige activatie van angiogenese en coagulatie. Dit onderwerp fascineert prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul al ruim een decennium. In 2001 promoveerde hij cum laude bij prof. dr. H.M. Pinedo (VU medisch centrum) en ontving hij de Galenus Researchprijs. Na zijn opleiding tot internist-oncoloog in het UMC Utrecht keerde hij terug naar Amsterdam. Sinds 2008 is hij hoofd van de afdeling medische oncologie van het VUmc en benoemd tot hoogleraar medische oncologie met als leeropdracht de bestudering van hetzelfde wetenschapsgebied.

Trombocyten en angiogenese

Het onderzoek van destijds ging over de rol van trombocyten bij de angiogenese van tumoren. Henk Verheul werkte tijdens zijn promotieonderzoek in het laboratorium van Judah Folkman, de grondlegger van het onderzoek naar angiogeneseremmers aan de Harvard Universiteit in Boston. Dat team had eerder een groeifactor ontdekt die betrokken is bij de vorming van nieuwe bloedvaten in tumoren. Verheul ging vervolgens onderzoek doen naar de rol van trombocyten bij de angiogenese. “Folkman is een inspirerende opleider”, kijkt Verheul terug. “Hij stelde zijn hele leven in dienst van de wetenschap. Het was een vooraanstaand lab, waarin nieuwe therapieën werden ontwikkeld. Het was een spannende tijd met veel aandacht van de media, omdat de verwachtingen van deze nieuwe vorm van behandeling hoog gespannen waren.” Prof. Verheul vond een verband tussen tumorgroei en trombocytenactiviteit. Trombocyten bleken te zijn met moleculen die de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten stimuleren. Dit werd aangetoond in het bloed van patiënten met kanker en door trombocyten te incuberen

met endotheelcellen. Daarnaast stelde hij vast dat trombocyten geactiveerd raken in het vaatbed van het tumorweefsel. Verheul legde zo de basis voor verder onderzoek naar farmacologisch actieve producten die deze nadelige activiteit van de trombocyten mogelijk zouden kunnen remmen of verhinderen

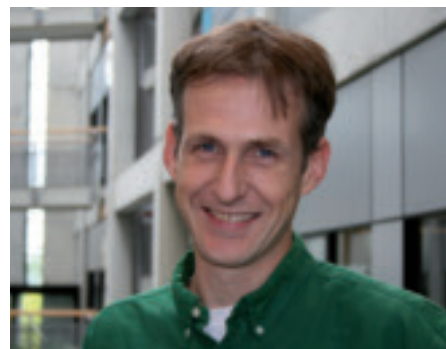
Onderzoek naar bijwerkingen en resistentie

In 2004 werd de eerste angiogeneseremmer als standaardbehandeling goedgekeurd bij patiënten met darmtumoren. Sindsdien zijn naast effectiviteit ook de bijwerkingen en resistentie onderwerp van verdere studies. Het onderzoek naar trombocyten is onderdeel hiervan, met name de mogelijke relatie tussen bepaalde bijwerkingen van angiogeneseremmers en een verstoorde trombocytenfunctie. Deze studies sluiten naadloos aan bij het onderzoek van de Galenus Researchprijs. In dit kader is in een Europees samenwerkingsverband onlangs een nieuwe subsidie verkregen. Doel van dat onderzoeksproject is de oorzaak van de bijwerkingen te achterhalen.

Ook zijn tumoren soms überhaupt niet gevoelig voor angiogeneseremmers of ze ontwikkelen resistentie. Hoewel Verheul niet verwacht dat trombocyten in de resistentieontwikkeling een belangrijke rol spelen, maakt resistentie wel een belangrijk deel van zijn tegenwoordig onderzoek uit. Het onderzoek van Verheul heeft een duidelijke klinische relevantie. Inmiddels worden angiogeneseremmers en ook andere remmers van de signaaltransductie voor meerdere vormen van kanker toegepast.

Samenwerking

Een nauwkeuriger selectie van therapieën is een belangrijk doel van het onderzoek binnen de afdeling medische oncologie



Prof. dr. H.M.W. Verheul,
winnaar Galenus Researchprijs 2001

en het hele VUmc Cancer Center. “Hierbij is het biologische gedrag erg belangrijk”, legt de internist-oncoloog uit. Dat kan steeds nauwkeuriger worden vastgesteld via onder meer genetische en eiwitprofilering van tumoren. Niet alleen verschillende afdelingen binnen het VUmc werken hierbij nauw samen, maar ook andere Nederlandse onderzoeksinstituten werken mee. Tevens is er een samenwerking met de Johns Hopkins Universiteit in Baltimore (Verenigde Staten), waar hij onlangs werd benoemd tot visiting professor.

Positief effect

Volgens Verheul is het moeilijk om een directe relatie aan te geven tussen het winnen van de Galenus Researchprijs en zijn carrière. Het is niet los te zien van andere prijzen, grants en artikelen. “De prijs heeft zeker een positief effect gehad. Het is absoluut een hele eer om deze prijs te mogen ontvangen.” Hij wil de nieuwe prijswinnaars veel enthousiasme en passie meegeven voor het onderzoek. “Je moet er helemaal voor gaan. Deze prijs stimuleert om nog harder door te werken en zo elke keer kleine stapjes te zetten naar de verbetering van behandelingen tegen kanker.”

Daniël Dresden,
arts/wetenschapsjournalist



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2003

Interview

‘Allerlei exposure die je goed moet inzetten’



Prof. dr. K. Poelstra,
winnaar Galenus Researchprijs 2003

Hetzelfde onderzoeksterrein, dezelfde stad, maar nieuwe titulatuur. Ten tijde van de prijsuitreiking in 2003 hield prof. dr. K. (Klaas) Poelstra zich al bezig met *drug targeting*. Hij is redelijk honkvast. “Ik ben opgeleid in Groningen, gepromoveerd in Groningen en daar ook gebleven.” Overigens heeft Klaas Poelstra, van origine medisch bioloog, gedurende een paar *sabbaticals* onder meer op Harvard wel een internationale carrière nagestreefd. Vanaf 2004 is Poelstra adjuncthoogleraar *Drug targeting* aan de faculteit der Wis- en Natuurwetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen, een functie die vorig jaar is omgezet in een volledig hoogleraarschap. Hij houdt zich lange tijd bezig met een aantal onderzoeklijnen, onder andere geneesmiddelen-carriers naar levercellen en de mogelijke toepassing van het enzym alkalische fosfatase bij de detoxificatie van bacteriële endotoxinen (lipopolysacchariden). Het onderzoek van Poelstra en collega's richtte zich in 2003, ten tijde van de Galenus Researchprijs, voornamelijk op de lever en de strijd tegen leverfibrose. Zijn middel tegen endotoxinen is sindsdien succesvol gebleken in klinische studies bij patiënten met colitis ulcerosa, acuut nierfalen en coronaire bypasses.

Ook is Poelstra nu eiwitten aan het ontwikkelen voor *drug targeting* naar een tumor. Zijn onderzoek is dus direct relevant voor de klinische praktijk. “Sommige tumoren zijn ontzettend moeilijk te bereiken met de bestaande geneesmiddelen”, legt Poelstra uit. “We hebben een eiwit gemaakt dat bindt aan de PDGF (*platelet-derived growth factor*)-receptor.” Deze eiwitbinding kan ofwel worden gebruikt voor imaging ofwel om medicijnen bij de betreffende receptoren af te leveren.

Receptorherkende peptiden

“We ontwerpen een eiwitje dat aan die receptor bindt”, vat Poelstra de basis van zijn onderzoeksmethode samen. Vervolgens wordt dit receptorspecifieke peptide gekoppeld aan albumine en in ziektemodellen getest. “Albumine is ons core-eiwit, waardoor het niet door de nieren wordt geklaard. We zorgen ervoor dat het albuminegebonden peptide heel specifiek naar die ene receptor gaat.”

Door het gebruik van nieuwe receptorherkende peptiden is een celspecifieke afgifte van geneesmiddelen mogelijk, en daarmee een doelgerichte therapie. Zijn huidige onderzoek hangt samen met de studies die Poelstra zeven jaar geleden de Galenusprijs opleverden.

De wetenschapper kijkt ook naar mogelijke toepassingen van zijn onderzoek. Zo heeft hij, op basis van zijn verschillende studies, diverse octrooiaanvragen gedaan, bijvoorbeeld het onderzoek naar het enzym alkalische fosfatase, waarvoor hij de Galenusprijs ontving. Zijn patent voor dit antisepsismiddel heeft geleid tot de oprichting van een start-up bedrijf. De firma, die nu onder de naam AM-Pharma opereert, voert tegenwoordig vele klinische trials in heel Europa uit. Prof. Poelstra was tot voor kort nog zijdelings bij AM-Pharma betrokken als wetenschappe-

lijk adviseur. Destijds werkten er zo'n 25 personen. Daarnaast heeft hij het bedrijf BiOrion mede-opgericht, waarin de diagnostische en therapeutische mogelijkheden van zijn geneesmiddeldragers die specifiek tegen bepaalde celtypen zijn gericht, verder worden ontwikkeld.

Exposure

Heeft het winnen van de researchprijs een positief effect gehad op zijn carrière? Poelstra: “Zeker. Sindsdien heb ik veel projecten gedaan en een snelle carrière gehad. Ik kan niet zeggen hoe het gegaan zou zijn als ik de prijs niet had gehad. Op congressen kwamen mensen wel op me af die me feliciteerden met deze prijs.”

Naast de Galenusprijs won Poelstra in 2004 en 2006 de Vidi- en Vici-grant. “Zodoende kom je met meer mensen in contact. Tegenwoordig ben ik vooral bezig met het schrijven van projectvoorstellen. Deze prijzen zijn altijd een positief teken op je curriculum vitae.” Dat wil Klaas Poelstra de nieuwe prijswinnaars ook meegeven: “Door de prijs krijg je allerlei exposure die je goed moet inzetten. De wetenschappelijke wereld is een rat race. Daar is zo'n prijs zeker nuttig voor. Van nature was ik nogal bescheiden. Ik heb dat wat afgeleerd en gebruikgemaakt van de mogelijkheden.”

Daniël Dresden,
arts/wetenschapsjournalist



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2007

Interview

‘Computersimulaties op moleculair niveau’



Dr. B.Ch. Oostenbrink,
winnaar Galenus Researchprijs 2007

Ten tijde van de prijsuitreiking drie jaar geleden werkte Chris Oostenbrink binnen het *Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR)* aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam. In de onderzoeksgroep Moleculaire Toxicologie onderzocht hij eiwitten, vooral allerlei enzymen, die een rol spelen bij het ontstaan van toxiciteit. Hierbij bestudeerde hij de interactie met geneesmiddelen. Sinds december 2009 is Chris Oostenbrink groepsleider bij het *Institute of Molecular Modeling and Simulation* van de BOKU Universiteit te Wenen, Oostenrijk. Deze functie is gefinancierd door het *Vienna Science & Technology Fund*. Hij houdt zich vooral bezig met moleculaire modellering en simulatie. In zijn nieuwe onderzoeksinstituut gebruiken Oostenbrink en zijn medewerkers computers om experimentele bevindingen op een moleculair niveau te begrijpen, te rationaliseren en te voorspellen. Computersimulaties maken het mogelijk op individuele moleculen in te zoomen en tijdschalen te onderzoeken die normaliter onbereikbaar zijn voor experimenten. De belangrijkste focus ligt op de structuur en dynamiek van complexe biomoleculaire structuren en de vrije energie die is geassocieerd met moleculaire processen.

Slechts 30 lentes jong was dr. B.Ch. (Chris) Oostenbrink in 2007, toen hij de Galenus Researchprijs won. Hij had een indrukwekkend wetenschappelijk curriculum: cum laude afgestudeerd in de theoretische scheikunde en moleculaire toxicologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam, een onderscheiden dissertatie en een prestigieuze Veni-grant. Hoe gaat het nu, drie jaar later, met hem?

Nieuwe invalshoek

De jonge Weense wetenschapper zet het onderzoek van destijds voort, maar met een nieuwe invalshoek. In Amsterdam bestudeerde hij de vrije bindingsenergie, de affiniteit van verbindingen voor een eiwit of ander target. Het doel is om deze energie nauwkeurig en efficiënt te berekenen. “Ik blijf wel geïnteresseerd in die vrije energie en de geneesmiddeleiwitinteracties. Maar ik wil het wat breder trekken, meer richting de thermodynamica.” Oostenbrink wil namelijk ook kijken naar de individuele entropie en enthalpie, die samen de vrije energie leveren. “Ik heb hier in Wenen minder farmacologische collega’s en meer biotechnologische.”

Daarnaast verschuiven zijn recente studies richting de flexibiliteit en dynamiek van biomoleculaire structuren, bijvoorbeeld eiwitten en suikers. Dit onderzoek staat aan het begin van de keten van *drug design* en *discovery*. Hij gebruikt bijvoorbeeld antilichamen voor signalering en het zoeken naar geneesmiddelen tegen hiv.

“Je hebt een molecuul”, legt Oostenbrink zijn onderzoeksprincipe uit, “waarvan je weet waarvoor het dient. Maar het is nog geen medicijn. De verbinding moet worden verbeterd met een hogere affiniteit, minder toxiciteit en makkelijker te synthetiseren zijn. Daarvoor is ons werk heel nuttig. In de farmaceutische industrie wordt deze methode al gebruikt voor *lead optimisation*.”

Back to the roots

Is het huidige onderzoek een weg terug naar de basisvakken van zijn studie theoretische scheikunde, *back to the roots*? “In feite klopt dat wel”, antwoordt Chris Oostenbrink. “Het onderzoek zelf wordt nog technischer. Ik ben nu meer bezig met de methodologie dan met de farmacologische toepassing. Mijn onderzoek leidt wel tot een beter inzicht in de moleculaire mechanismen van medicijnen en hun kandidaten.” Het beantwoorden van vragen, zoals hoe medicijnen werken en waarom ze werken, helpt de ontwikkeling ervan ook verder. Je moet begrijpen om te kunnen ingrijpen.

Het is volgens hem moeilijk om concreet te zeggen of het winnen van de Researchprijs een positief effect heeft gehad op zijn carrière. “Je wint een prachtige medaille”, herinnert Oostenbrink zich van de prijsuitreiking drie jaar geleden. “Maar wat kun je daarmee doen?”

Hij raadt de huidige winnaars aan te noemen dat je deze prijs hebt gewonnen. “Ze zeiden in Wenen niet: we geven je die beurs, want je hebt de Galenusprijs gewonnen. Ook niet vanwege de Veni-grant. De sollicitatiecommissie heeft overigens wel gevraagd wat die prijzen inhielden. Ze waren ervan onder de indruk dat ik verschillende belangrijke prijzen en beurzen heb binnengehaald.”

Daniël Dresden,
arts/wetenschapsjournalist

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2010



Nplate[®] **Amgen B.V.**

Kuvan[®] **Merck B.V.**

Mozobil[®] **Genzyme Nederland**

Pandemrix[®] **GlaxoSmithKline BV**

RebiSmart[™] **Merck B.V.**

RoActemra[®] **Roche Nederland BV**

Stelara[®] **Janssen-Cilag B.V.**

De uitreiking vindt plaats op dinsdag 12 juli 2010.
Corpus Congress Centre, Willem Einthovenstraat 1, 2342 BH Oegstgeest.
Ontvangst 15:00 uur, aanvang 15:30 uur.

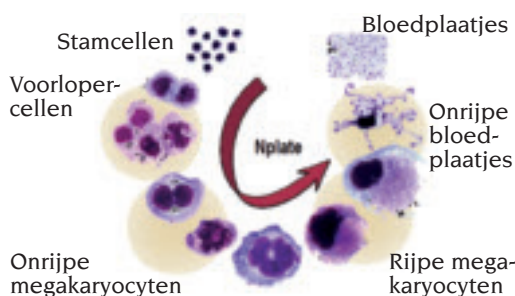


NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Nplate®: een innovatief product in vele opzichten

Nplate® is geïndiceerd voor volwassen patiënten met chronische immuun trombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld met corticosteroiden en immunoglobulinen). Nplate kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassen ITP-patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep is gecontra-indiceerd.⁵ Nplate is sinds augustus 2009 verkrijgbaar in Nederland

Nplate (romiplostim) is een weesgeneesmiddel en de eerste in een nieuwe klasse trombopoëtinereceptor (c-mpl)-agonisten. Nplate werkt, net als het lichaamseigen trombopoëtin, als een agonist op de trombopoëtinereceptor (c-mpl) door de stimulatie van de groei en de uitrijping van de megakaryocyten, hetgeen resulteert in plaatjesproductie.¹ Door de aangetoonde effectiviteit en langetermijnveiligheid van Nplate bij een patiëntengroep voor wie geen andere behandelmogelijkheden meer voorhanden zijn, zien wij de toegevoegde therapeutische waarde voor ITP-patiënten en ITP-management als bewezen.²⁻⁴ Nplate verschilt van de huidige behandelmogelijkheden doordat het invloed heeft op de plaatjesproductie in plaats van op het immuunsysteem.



ITP

ITP is een auto-immuunziekte waarbij de afbraaksnelheid van de bloedplaatjes hoger is dan de productie. ITP wordt gekarakteriseerd door een laag aantal trombocyten, hetgeen leidt tot trombocytopenie en het optreden van milde tot ernstige bloedingen.⁶ Het klinische beeld is heterogeen, variërend van een asymptomatisch beeld tot het optreden van petechiae en purpura tot ernstige intracraniale en gastro-intestinale bloedingen. Ongeveer 5% van de chronische patiënten zal uiteindelijk aan een bloeding overlijden. De kans op een ernstige of fatale bloeding is aanzienlijk hoger bij patiënten die de huidige medicamenteuze behandelingen niet kunnen verdragen of hierop niet reageren, bij patiënten die niet reageren op splenectomie en bij patiën-

ten die ouder zijn dan 60.^{7,9} Volwassen patiënten met chronische ITP doen een groot beroep op de gezondheidszorg, onder meer door de vele kostbare ziekenhuisopnamen vanwege bloedingen en bijwerkingen van hun behandeling. De kwaliteit van leven van deze patiënten is doorgaans veel lager dan die van de algemene bevolking en ook lager dan die van patiënten met andere chronische ziekten.⁸

Veilige verhoging trombocyten

Nplate heeft in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken een statistisch significante superioriteit laten zien bij het veilig verhogen en behouden van het aantal trombocyten tot homeostatisch niveau.² Bij de behandelde patiënten werd 59% afname gezien van het aantal bloedingen met een ernst van graad 2 of hoger, en 42% afname van het aantal bloedingen met een ernst van graad 3 of hoger. In een langetermijn follow-uponderzoek is de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van Nplate voor een periode van vijf jaar aangetoond.

Innovatief

Nplate is een innovatief product, niet alleen vanwege de productkenmerken maar ook vanwege de zorgvuldige wijze waarop de zorg en de beschikbaarheid ervan voor de patiënt is georganiseerd.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Kuvan[®]: het eerste medicijn tegen hyperfenylalaninemie

Het weesgeneesmiddel Kuvan[®] (sapropterinedichloride) is de synthetische vorm van 6R-BH₄, een enzymcofactor die het enzym fenylalaninehydroxylase (PAH) stimuleert fenylalanine te metaboliseren. Het is het eerste en enige geïndiceerde geneesmiddel voor de behandeling van hyperfenylalaninemie. Kuvan is sinds 1 juni 2009 in Nederland beschikbaar.

Hyperfenylalaninemie

Hyperfenylalaninemie (HPA) is een erfelijke stofwisselingsziekte die het gevolg kan zijn van fenylketonurie (PKU) of BH₄-deficiëntie. Bij patiënten met HPA wordt fenylalanine niet goed afgebroken waardoor het zich opstapelt in bloed en weefsels. Bij PKU treedt HPA op door een deficiëntie van het enzym fenylalaninehydroxylase (PAH) in de lever.¹ Dit enzym zorgt ervoor dat in de cellen van de lever het aminozuur fenylalanine wordt omgezet in tyrosine. De ernst van HPA kan variëren en is afhankelijk van de restactiviteit van het PAH-enzym. Zonder behandeling leidt de aandoening uiteindelijk tot irreversibele, ernstige mentale retardatie, neurologische problemen, ernstige gedragsproblemen en huidafwijkingen.² Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 600 patiënten met PKU en vijf patiënten met BH₄-deficiëntie.³

Beperkingen van de behandeling

Tot voor kort was de enige behandelmogelijkheid een levenslang streng eiwitarm dieet, aangevuld met aminozuursupplementen. De voeding bij PKU is dus voor een aanzienlijk deel kunstmatig. Het restrictieve dieet brengt echter ook complicaties met zich mee. Zo is er een duidelijk verhoogd risico op voedingsdeficiënties van bijvoorbeeld vitamine-B12. Bovendien zijn de voedingssupplementen matig verdraagbaar, onsmakelijk en kostbaar.

Het levenslang volgen van het PKU-dieet is complex en zeer belastend voor de patiënt en diens leefomgeving, waardoor bij veel patiënten de therapietrouw te wensen over laat. Tevens is aangetoond dat de therapietrouw verslechtert naarmate de patiënt ouder wordt.¹ Therapietrouw wordt dan ook algemeen erkend als een groot probleem bij de behandeling van PKU.¹

Rationale

De rationale voor de toediening van Kuvan bij patiënten met voor BH₄ gevoelige PKU is de

activiteit van het defecte enzym PAH te versterken en daardoor het oxidatieve metabolisme van fenylalanine te doen toenemen, om op deze wijze de bloedfenylalaninespiegels te verlagen of te handhaven. Hierdoor wordt de verdere fenylalanineaccumulatie verhinderd en wordt de tolerantie voor fenylalanine uit de voeding verhoogd.^{2,4} Toepassing van Kuvan leidt dus tot verhoogde fenylalaninetolerantie, waardoor een minder streng eiwitgelimiteerd dieet mogelijk is of een eiwitgelimiteerde dieet zelfs geheel kan worden vermeden. Kuvan wordt daarbij uitstekend verdragen door de patiënt.^{2,4} Zowel voor deze groep patiënten als voor hun directe omgeving betekent dit een belangrijke nieuwe behandelmogelijkheid, waardoor de kwaliteit van leven aanzienlijk verbetert.⁴

Referenties

1. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria adulthood: a collaborative study. *J Inher Metab Dis.* 2002;25:333-46.
2. SmPC Kuvan[®] (sapropterine).
3. Verkerk PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskund.* 1995;139:2302-5.
4. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):504-10.



Better Phe Control



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Mozobil®: autologe stamceltransplantatie binnen bereik van meer patiënten

Mozobil® is, in combinatie met G-CSF, geïndiceerd voor het stimuleren van de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen naar het perifere bloed, om deze te verzamelen en vervolgens te gebruiken voor autologe transplantatie bij patiënten met een lymfoom of multipel myeloom bij wie hematopoëtische stamcellen niet goed zijn te mobiliseren.

Genzyme heeft op 31 juli 2009 van de Europese Commissie toestemming gekregen voor het op de markt brengen van Mozobil (plerixafor). Mozobil zorgt ervoor dat de juiste cellen (stamcellen) losraken uit het beenmerg en in de bloedbaan terechtkomen (een proces dat 'mobilisatie' wordt genoemd), waaruit ze worden verzameld. Dat maakt vervolgens voor patiënten een hematopoëtische stamceltransplantatie mogelijk, ook voor patiënten bij wie met de huidige standaardbehandeling niet voldoende stamcellen kunnen worden gemobiliseerd.

Behandeling

Bij multipel myeloom (MM) wordt de levensverwachting duidelijk verbeterd door vroeg in de ziekte te behandelen met een of twee autologe stamceltransplantaties. Bij lymfomen (non-hodgkinlymfoom (NHL) en hodgkinlymfoom (HD)) wordt meestal pas tot een autologe stamceltransplantatie besloten wanneer de ziekte na eerdere chemotherapie is teruggekomen. Indien een behandeling met een hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie niet kan plaatsvinden bij een patiënt met een lymfoom, zal de patiënt overlijden aan de gevolgen van de ziekte.

Autologe stamceltransplantatie wordt toegepast nadat de patiënt is behandeld met een hoge dosis chemotherapie. Een hoge dosis chemotherapie wordt gegeven met als doel de kankercellen definitief te eradiceren. Als bijwerking worden de normale stamcellen in het eigen beenmerg vernietigd, hetgeen aanleiding geeft tot langdurige pancytopenie. De autologe stamceltransplantatie moet zorgen voor herstel van de pancytopenie. Tot het moment van herstel is de patiënt transfusiebehoefstig en heeft hij of zij een sterk verminderde immuniteit en dus een verhoogd risico op infecties.

Een belangrijke voorwaarde voor het verrichten van een autologe stamceltransplantatie is het verzamelen van voldoende stamcellen. Indien

voldoende stamcellen naar het perifere bloed zijn gemobiliseerd, kan de leukafereze plaatsvinden, teneinde de stamcellen te oogsten.

Er zijn echter patiënten die te weinig stamcellen verzamelen met de standaardprocedure en hierdoor geen stamceltransplantatie kunnen ondergaan. Deze patiënten worden 'mobilisatiefalers' genoemd. Het falen op een mobilisatieschema is een significant probleem dat zowel kan optreden bij mobilisatie met G-CSF alleen als bij mobilisatie met G-CSF plus chemotherapie.

Werkingsmechanisme

Plerixafor is een bicyclamderivaat, een selectieve reversibele antagonist van de CXCR4-chemokinereceptor, en blokkeert de binding van zijn verwante ligand SDF-1 α (*stromal cell derived factor-1 α*), ook wel CXCL12 genoemd. Men gaat ervan uit dat door plerixafor veroorzaakte leukocytose en een toename van het aantal hematopoëtische progenitorcellen het gevolg zijn van een verstoring van de binding van CXCR4 aan zijn verwante ligand, waardoor zowel uitgerijpte als pluripotente cellen in de systemische circulatie voorkomen. CD34⁺-cellen die door plerixafor zijn gemobiliseerd zijn functioneel en in staat tot *engraftment* met langdurige hematopoëtische repopulatie.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Pandemrix®: vaccin tegen nieuwe influenza-A (H1N1) met AS03-adjuvans

Na identificatie van het pandemisch griepvirus is in een historische recordtijd Pandemrix® aangepast, geregistreerd, op grote schaal geproduceerd en gedistribueerd en zijn aanvullende klinische onderzoeksprogramma's geïnitieerd. Adjuvanstechnologie heeft zich hiermee bewezen. Dit maakt de weg vrij voor toepassing bij seizoensgriepvaccins voor verbetering van de immunogeniciteit bij ouderen.

Influenzapandemieën komen gemiddeld eens in de 30 jaar voor. In de vorige eeuw zijn er drie grote pandemieën geweest die tot miljoenen doden hebben geleid. Al geruime tijd werd er geanticipeerd op een griep-pandemie met grote medische en maatschappelijke gevolgen. Hierbij werd vooral gevreesd voor het H5N1-vogelgriepvirus uit Azië.

In juni 2009 werd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de pandemie echter afgekondigd van nieuwe influenza-A (H1N1), ook wel Mexicaanse griep genoemd, naar de eerste gevallen die zich hier in april 2009 voordeden. Het virus bleek vooral bij kinderen, zwangere vrouwen en mensen met onderliggende aandoeningen in sommige gevallen een ernstige afloop te kennen.

Adjuvanstechnologie

Pandemische vaccins zijn in voorgaande jaren met H5N1-antigeen geregistreerd via een mock-up-procedure. Dit virus leek de grootste kans te hebben voor het veroorzaken van een pandemie. Door de mock-up kan het precieze antigeen echter op het laatste moment worden aangepast aan het virustype dat de pandemie veroorzaakt. Om het vaccin flexibel inzetbaar te houden, wordt bij Pandemrix het antigeen pas vlak voor toediening samengevoegd met het AS03-adjuvans.

Door toepassing van adjuvanstechnologie wordt allereerst de immunrespons na vaccinatie verbeterd; ten tweede kan de hoeveelheid benodigd antigeen per vaccinatie worden verlaagd en ten slotte is kruisbescherming gevonden tegen varianten van het virus.¹

De Gezondheidsraad heeft al in mei 2009 expliciet geadviseerd bij aanschaf van een pandemisch vaccin een geadjuveerd vaccin aan te schaffen.

Vaccinatieprogramma's

In Nederland is in december 2009 met Pandemrix gevaccineerd bij kinderen van zes maanden tot en met vier jaar en de verzorgers van kinderen jonger dan zes maanden. In totaal zijn bij de eerste vaccinatieronde 588.750 kinderen en 124.096 verzorgers gevaccineerd; bij de tweede vaccinatieronde waren dat er 490.584 respectievelijk 101.765.² De bijwerkingen zijn intensief gevolgd door GSK en het Lareb. De conclusie is dat het bijwerkingenprofiel overeenkomt met de informatie in de registratietekst.³ In Europa zijn ongeveer 28,9 miljoen mensen gevaccineerd met Pandemrix. Het grootste deel van de 10.763 gemelde bijwerkingen was niet ernstig en de Europese registratieautoriteit EMEA concludeert dat de balans tussen werking en bijwerking positief is.⁴ De grootschalige farmacovigilantie is van groot belang voor het vertrouwen in de veiligheid van vaccins.



Pandemrix: adjuvant (links) en antigeen (rechts)

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).





NERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

RebiSmart™: elektronische auto-injector verlicht injectieroutine bij MS

In november 2009 heeft Merck Serono de RebiSmart™ geïntroduceerd. Deze elektronische auto-injector verlicht de injectieroutine van patiënten met MS die Rebif® voorgeschreven hebben gekregen, een belangrijke nieuwe stap in de behandeling van MS.



Behandeling van multiple sclerose

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende, chronische invalidiserende neurologische aandoening onder jongvolwassenen. MS wordt gekenmerkt door het optreden van steeds terugkerende aanvallen die leiden tot ziekteprogressie en invaliditeit. De huidige behandelopties voor MS zijn interferon- β (Avonex®, Betaferon® en Rebif®), glatirameeracetate (Copaxone®) en natalizumab (Tysabri®). Het doel van de behandeling van MS is het voorkomen van aanvallen en het vertragen van het optreden van blijvende ernstige invaliditeit. De toediening van de medicatie gebeurt chronisch door middel van manuele injecties of met behulp van mechanische auto-injectoren.

Ontwikkeling RebiSmart

Merck Serono, registratiehouder van het geneesmiddel Rebif (interferon- β -1a), zoekt continu naar innovatieve oplossingen om de behandeling voor MS voor elke patiënt te optimaliseren. In november 2009 heeft Merck Serono daarom de RebiSmart™ geïntroduceerd.

Eigenschappen RebiSmart

Patiënten ervaren het regelmatig injecteren doorgaans als pijnlijk en belastend. Het injecteren is met de RebiSmart nu geheel door de patiënt zelf in te stellen. De RebiSmart beschikt over aanpasbare comfortinstellingen voor factoren als naaldsnelheid, injectiesnelheid en injectiediepte. Door middel van deze instellingen kan iedere patiënt zijn of haar injecties zo comfortabel mogelijk laten verlopen. Door de juiste persoonlijke instellingen kunnen bijvoorbeeld eventuele vervelende huidreacties op de injectieplaats zo veel mogelijk worden beperkt. Daarnaast kan de patiënt met de RebiSmart in drie eenvoudige stappen injecteren. Via een tekst op het beeldscherm of via geluidssignalen wordt de patiënt op een duidelijke manier geïnformeerd over hoe te handelen en of een bepaalde handeling van de injectieprocedure

goed is uitgevoerd. De RebiSmart bevat een huidsensor die bepaalt of de RebiSmart voor injecteren goed op de huid is geplaatst; alleen dan is het mogelijk om te injecteren. Het voordeel hierbij is dat de patiënt op geen enkel moment een naald ziet.

RebiSmart en therapietrouw

De therapietrouw bij chronische aandoeningen zoals MS bedraagt ongeveer 50%. Redenen voor een slechte therapietrouw zijn onder meer bijwerkingen, waaronder pijn en/of roodheid op de plaats van de injectie, angst voor naalden, een verkeerde injectietechniek of het vergeten van injecties. Goede therapietrouw betekent betere behandelresultaten en een vermindering van de kosten van behandeling van eventuele ziekte gerelateerde complicaties. De RebiSmart kan door een toegenomen gebruiksgemak en injectiecomfort mogelijk een bijdrage leveren aan een goede therapietrouw.

Ook het injectielogboek dat de RebiSmart automatisch bijhoudt, kan van invloed zijn op de therapietrouw van de patiënt. Het injectielogboek geeft de gebruiker inzicht in de injectiegeschiedenis en onthoudt wanneer er weer dient te worden geïnjecteerd. De behandelend arts kan tijdens het bezoek van de patiënt het logboek van de RebiSmart door middel van een softwareprogramma uitlezen. Dit biedt de arts de mogelijkheid om therapietrouw met de patiënt te bespreken en indien nodig de patiënt te begeleiden naar een betere therapietrouw.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

RoActemra®: een noviteit voor de behandeling van reumatoïde artritis

RoActemra® is de eerste IL-6-receptorremmer voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA). Deze *biological* heeft aangetoond in monotherapie op standaardcriteria effectiever te zijn dan de huidige standaardbehandeling met methotrexaat. Het middel biedt RA-patiënten een grote kans op het bereiken van remissie, een kans die zelfs toeneemt in de tijd.¹

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is de meest voorkomende auto-immuunziekte. Ze treft ongeveer 1% van de bevolking. RA wordt getypeerd door ontsteking van de gewrichten. Als deze ontsteking niet tot rust (in remissie) kan worden gebracht, kan dit leiden tot gewrichtsbeschadiging en uiteindelijk tot ernstige beperkingen en invaliditeit van de patiënt. Daarnaast heeft een groot aantal systemische symptomen, zoals ochtendstijfheid, pijn en vermoeidheid, een grote impact op het dagelijks leven van de patiënt. Tot voor kort moest 70% van de patiënten binnen 10 jaar na de diagnose (gedeeltelijk) stoppen met werken.²

De klassieke middelen - de zogeheten *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs* (DMARD's), waarvan methotrexaat (MTX) de belangrijkste is - bieden enige verlichting maar kunnen gewrichtsschade slechts beperkt voorkomen. Met de komst van de *biologicals* is er in het laatste decennium grote vooruitgang geboekt. Deze *biologicals* richten zich specifiek op het remmen van cytokine-*pathways* en mediators in de ontstekingscascade. De momenteel veel toegepaste anti-tumornecrosefactor- α middelen (anti-TNF- α) kunnen in combinatietherapie met MTX tot drastische verbeteringen van de symptomen leiden. In de gerandomiseerde klinische studies blijkt echter toch ruim 20 tot 40% van de patiënten geen baat te hebben bij deze middelen.^{3,4}

RoActemra

Het is bekend dat patiënten met RA een verhoogde concentratie van de ontstekingsmediërende cytokine IL-6 in hun serum en gewrichten hebben. Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd Japan (onderdeel van de Roche Group) heeft RoActemra (tocilizumab) ontwikkeld. Dit is een monoklonaal antilichaam dat door binding aan zowel de celgebonden als de vrij in het bloed voorkomende receptor voor IL-6 (IL-6R) het signaal van deze ontstekingsmediator remt.

Remissie

In het registratiestudieprogramma voor RoActemra® is een breed spectrum aan patiëntenpopulaties onderzocht: van patiënten die nog aan het begin van het behandeltraject stonden tot ogenschijnlijk uitbehandelde patiënten die tevergeefs met vele middelen, waaronder zelfs meer *biologicals*, waren behandeld. RoActemra liet over de hele linie hoge remissiepercentages zien.¹ Opmerkelijk is dat de effectiviteit van RoActemra blijft toenemen. Na twee jaar worden toenemende remissiepercentages tot 65% bereikt. Een groot voordeel is dat RoActemra in monotherapie op standaardcriteria effectiever is dan MTX. Bovenstaande resultaten hebben ertoe geleid dat RoActemra, in combinatie met MTX, is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve RA bij volwassenen met een ontoereikende respons op of een intolerantie voor een eerdere behandeling met één of meerdere DMARD's of TNF-antagonisten. RoActemra kan als monotherapie worden gegeven in geval van intolerantie voor MTX of wanneer het voortzetten van de behandeling met MTX niet geschikt is. Het bijwerkingenprofiel van het middel laat zich vergelijken met dat van de andere *biologicals*, en het middel wordt ook op langere termijn goed verdragen.

Conclusie

Het innovatieve werkingsmechanisme van RoActemra biedt patiënten een snelle en effectieve behandelbaarheid voor hun RA.¹

Referenties

1. SmPC RoActemra. Roche, 20 november 2009
2. www.reumafonds.nl
3. Redlich K, Schett G, Steiner G, et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3308-19.
4. Bergman et al. *Antirheumatic Drugs J. Semaarthrit* 2010. doi:10.1016/j.semaarthrit.2009.12.002.

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 0

Stelara[®], een nieuwe biologic tegen psoriasis

Stelara[®] is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe groep *biologics* bij psoriasis. In tegenstelling tot de bestaande *biologics*, de TNF-remmers, blokkeert ustekinumab niet de activiteit van TNF- α , maar die van twee interleukines, IL-12 en -23. Ustekinumab is geregistreerd voor behandeling van patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis.

Psoriasis is een chronische huidziekte die bij ongeveer 2-3% van de Nederlanders voorkomt, met als kenmerken plekken met ontstekingsverschijnselen en schilfering op een verdikte huid. Deze plekken worden 'plaques' genoemd. Psoriasis kan mensen behoorlijk beperken in hun functioneren als een belangrijk gedeelte van de huid aangedaan is, maar ook doordat ze zich schamen of door - volkomen ongepaste - onplezierige reacties van anderen.

Bewezen werkzaamheid

Na de gebruikelijke oriënterende en doseringsstudies¹ werd de effectiviteit van Stelara bestudeerd in twee dubbelblinde gerandomiseerde fase-III-studies, vergelijkend t.o.v. placebo gedurende de eerste 12 weken.^{2,3} Hierin werd het toedieningsschema gebruikt dat nu is geregistreerd: injecties in week 0 en week 4 en vervolgens elke 12 weken. De primaire maat voor effectiviteit was een verbetering van 75% van de zogenoemde *Psoriasis Area and Severity Index*-score (PASI-75 genoemd), een veelgebruikte maat in psoriasisonderzoek.

De resultaten waren helder: met placebo werd na 12 weken bij 3-4% van de patiënten PASI-75 bereikt; met Stelara bij 67% (45 mg; beide studies) of 66-76% (90 mg). Dit 12-weeken-resultaat werd bereikt na twee injecties met Stelara: in week 0 en week 4. Het percentage met PASI-75 nam daarna toe tot circa 75% en bleef op dat niveau zo lang Stelara werd gebruikt.²

Begin 2010 werd in *The New England Journal of Medicine* een direct vergelijkende gerandomiseerde studie t.o.v. de TNF-remmer etanercept gepubliceerd.⁴ Stelara was effectiever dan etanercept: na 12 weken had 68 en 74% (bij 45 en 90 mg) van de patiënten behandeld met Stelara PASI-75 bereikt, met etanercept 57% ($p=0,012$ en $p<0,001$ t.o.v. Stelara 45 en 90 mg). Patiënten die niet op etanercept reageerden, konden overschakelen op Stelara 90 mg, en van hen bereikte 49% alsnog een PASI-75-score na 12 weken.

Veiligheid

Bij behandeling tot 1,5 jaar bij ruim 2250 patiënten zijn geen ernstige bijwerkingen aan het licht gekomen en in de placebogecontroleerde fasen waren bijwerkingen in de Stelargroep en de placebogroep vergelijkbaar. Ook in eventuele ontwikkeling van huidkanker was geen verschil. Bij ongeveer 1% worden reacties op de injectieplaatsen gemeld.¹

Plaatsbepaling

Zoals alle *biologics* bij psoriasis is Stelara geïndiceerd als lichttherapie, methotrexaat en ciclosporine gecontra-indiceerd zijn of als de patiënt niet op deze behandelingen reageert. Tussen de diverse *biologics* kan een keus worden gemaakt op basis van aangrijpingspunt, werkzaamheid, bijwerkingenprofiel of toediening. Met de komst van Stelara bevinden de grootste verschillen tussen de *biologics* zich nu op het gebied van aangrijpingspunt (anti-IL of anti-TNF) en toedieningsgemak, met een poliklinisch infuus (infliximab⁵) eens in de acht weken, subcutane injecties één- of tweemaal per week (etanercept⁶) of iedere twee weken (adalimumab⁷). Hier zou gebruik van Stelara via subcutane toediening eens per 12 weken de patiënt kunnen ontlasten.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0172-476191).

Zie ook de verkorte productinformatie elders in dit blad.



Stelara verkorte productinformatie

Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulteerde 90 mg in grotere werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Infecties STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandeling niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden tot dat de infectie is verdwenen. **Maligniteiten:** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl zij STELARA kregen. **Dehalve** dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënt overweegt. **Overgevoelighedsreacties** Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijkijdige behandeling met immunosuppressiva** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fotherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Speciale populaties Ouderen** (≥ 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spijspijn, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats. Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): reacties op de injectieplaats. **Infecties** In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten werden de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergeleken. De gemelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. Maligniteiten In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34]). **Overgevoelighedsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. **Registratiehouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. **Afleveringsstatus:** U.R. Datum: Maart 2010.

Voor volledige productinformatie verwijzen we naar de SPC tekst van 11 maart 2010.

JANSSEN-CILAG

Internet: www.janssen-cilag.nl
E-mail: janssen-cilag@jacnl.inj.com
Telefoon: 0800-2424242

Stelara®
(ustekinumab)

Nplate® heeft de kijk op de behandeling van ITP blijvend veranderd

Nplate® – Samenstelling: romiplostim poeder voor oplossing voor injectie. **Afleveringsvorm:** Doos met 1 flacon van 250 of 500 µg romiplostim. **Farmacotherapeutische categorie:** antihemoragisch, ATC-code: B02B04. **Indicaties en dosering:** volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) thrombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, thrombocytoglobulines). Nplate kan overwogen worden als tweeledigebehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is. Nplate dient éénmaal per week als een subcutane injectie te worden toegediend. De behandeling dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. De aanvangsdosis romiplostim is 1 µg/kg op basis van het werkelijke lichaamsgewicht. Het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling dient te worden gebruikt om de dosis te berekenen. De werkelijke dosering romiplostim dient te worden verhoogd in stappen van 1 µg/kg totdat de patiënt een thrombocytaantal van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereikt. Het thrombocytaantal dient wekelijks te worden bepaald tot een stabiel thrombocytaantal ($\geq 50 \times 10^9/l$) gedurende minstens 4 weken zonder aanpassing van de dosering) is bereikt. Daarna dient het thrombocytaantal maandelijks te worden bepaald. De maximale wekelijkse dosering van 10 g/kg niet overschrijden. Nplate wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid of werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor uit E. coli afkomstige eiwitten. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het is waarschijnlijk dat thrombocytopenie opnieuw optreedt na staken van de ITP-behandeling. Er is een verhoogd risico op bloedingen als de behandeling met romiplostim wordt gestakt wanneer terugkerend wordt behandeld met anticoagulantia of thrombolytici. Om bloedingen na staken van de behandeling te voorkomen, dienen patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden en de ITP-behandeling dient opnieuw te worden gestart conform de huidige behandelrichtlijn. Toename van reticuline in het beemmerg wordt verondersteld een gevolg te zijn van TPO-receptorstimulatie, wat leidt tot een toename van het aantal megakaryocyten in het beemmerg die vervolgens cytokinen kunnen afgeven. Voorafgaand aan en gedurende de behandeling met romiplostim worden onderzoeken naar cellulaire morfologische afwijkingen met behulp van een perifere bloedstruifje en complete bloedtelling (CBC) aanbevolen. Wanneer bij patiënten een verlies van werkzaamheid samen met een abnormal perifer bloedstruifje wordt waargenomen, dient de toediening van romiplostim te worden gestakt. De patiënt dient lichamelijk onderzocht te worden en een beenmergbiopsie met een geschikte kleuring voor reticuline moet worden overwogen. Thrombocytaantallen boven de normaalwaarden betekenen een theoretisch risico op trombotische/thrombo-embolische complicaties. Het risico/batenprofiel voor romiplostim is niet vastgesteld in MD5- of andere niet-ITP-patiëntpopulaties. Bij een verlies van respons op romiplostim dient immunogeniteit en een toename van reticuline in het beemmerg te worden onderzocht. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er zijn voor romiplostim geen klinische gegevens voorhanden over blootstelling tijdens de zwangerschap. Romiplostim dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van romiplostim in de moedermelk bij de mens. Uitscheiding is echter waarschijnlijk en een risico voor de zuigeling kan worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** In klinisch onderzoek was de meest frequent gerapporteerde bijwerking hoofdpijn (zeer vaak). Na het staken van Nplate is thrombocytopenie is gerapporteerde. Beemmergaandoening, waaronder toename van reticuline in het beemmerg is gerapporteerde in klinisch onderzoek, wat heeft geleid tot staken van de behandeling bij sommige patiënten; thrombocytose zonder klinische sequelae geassocieerd met verhoogde thrombocytaantallen is gerapporteerde in sommige patiënten; potentieel risico op het ontwikkelen van immunogeniteit. Bijwerkingen die vaak gerapporteerde werden in onderzoeken zijn: beemmergaandoening, thrombocytopenie, slapeloosheid, duizeligheid, paresthesie, migraine, blozen, pulmonaire embolie, misselijkheid, diarree, buikpijn, dyspnee, constipatie, pruritus, ecchymose, huiduitslag, artralgie, myalgie, pijn ledematen, spierspasmen, rugpijn, botpijn, vermoeidheid, blootstelling op injectieplaats, pijn op injectieplaats, perifere oedeem, influenza-achtig ziektebeeld, pijn, astenie, pyrexie, rillingen, hematoom op injectieplaats, zwelling van injectieplaats en kneuzing. **Farmacotherapeutische voorzorgmaatregelen:** Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Nplate dient te worden gereconstitueerd met water voor injectie. Het product dient onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. **Vergoeding:** U.R. Nplate wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie de index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie AMGEN BV te Breda, tel. 076-573200. Versie 201053 / januari 2010

Referenties: 1. Bussel BJ, Kuter DJ, Newland, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-years update from an open-label extension study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:681. 2. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 2009;113:2161-2171. 3. Tereloh IJ, Magara MS, Tarantino M, et al. Long-term use of Romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). Poster presented at the Fourth Annual Chicago Supportive Oncology Conference, Chicago (IL), USA, 15-18 oktober 2008. *J Support Oncol*. 2008;6:336-337#PA-07.

AMGEN
Oncology

Nplate®
romiplostim
Meer plaatjes, minder zorgen

KUVAN®
100 mg sapropterine dihydrochloride

Kuvan 100 mg oplosbare tabletten Samenstelling/farmacotherapeutische vorm: werkzame stof: 100 mg sapropterinedihydrochloride (overeenkomend met 77 mg sapropterine). **Hulpstoffen:** Mannitol (E421), Calciumhydrogeenfosfaat watervrij, Crospovidon type A, Ascorbinezuur (E300), Natriumstearylfumarate, Riboflavine (E101). **Farmacotherapeutische vorm:** Oplosbare tablet. Gebroken-witte tot lichtgele oplosbare tablet met opdruk "177" aan één zijde. **Indicaties:** De behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassen en kinderen van 4 jaar en ouder met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling; de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassen en kinderen met tetrahydrobiopterinedeficiëntie (BH4), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen:** Ongeveer 35% van de patiënten die in Kuvan klinische studies werden behandeld met sapropterinedihydrochloride ondervond bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en rinorroe. In klinische studies zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd: zeer vaak: hoofdpijn, rinorroe, vaak: faryngolaryngeale pijn, verstopte neus, hoesten, diarree, braken, buikpijn; vaak: hypofenylalaninemie. **Overdosering:** Hoofdpijn en duizeligheid zijn gemeld na toediening van sapropterinedihydrochloride hoger dan de aanbevolen maximale dosis van 20 mg/kg/dag. De behandeling van overdosering moet gericht zijn op de symptomen. **Waarschuwingen/voorzorgen:** Patiënten die behandeld worden met Kuvan dienen een beperkt fenylalaninedieet voort te zetten en dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden. Voorzichtigheid geboden bij: Blijvend terugkerende disfunctie in het DOPA-metabolisme; ziekte, omdat de bloedspiegels van fenylalanine dan kunnen stijgen; gebruik bij patiënten met aanleg voor convulsies; patiënten die gelijktijdig levodopa krijgen, Kuvan is niet specifiek onderzocht bij kinderen onder 4 jaar, patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. **Zwangerschap/lactatie:** Voorzichtigheid is geboden bij de zwangerschap. Kuvan dient niet worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. **Rijvaardigheid:** Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **Dosering en wijze van toediening:** De op grond van het lichaamsgewicht berekende dagdosis moet op een veelvoud van 100 mg worden afgerond. Een berekende dosis van 451 mg tot 499 mg moet naar boven worden afgerond tot 500 mg, overeenkomend met 5 tabletten. De startdosis van Kuvan bij volwassen en kinderen met PKU is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags. De startdosis van Kuvan bij volwassen en kinderen met BH4-deficiëntie bedraagt 2 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags. Als de respons op de behandeling met Kuvan eenmaal is vastgesteld kan de dosering worden aangepast naar 5 tot 20 mg/kg/dag op geleide van de behandelingsrespons. De tabletten dienen eenmaal daags te worden toegediend tijdens de maaltijd, om opname te bevorderen, elke dag op dezelfde tijd, bij voorkeur in de ochtend. Het voorgeschiedenis aantal tabletten moet in een glas of beker met 120 (bij kinderen) tot 240 ml water middels roeren worden opgelost. **Bewaring/houdbaarheid:** Bewaren beneden 25°C. De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. De houdbaarheid is 2 jaar. **Afleverstatus:** UR. Vergoeding: Kuvan wordt volledig vergoed. Voor prijs: zie KNMP-taxe. **Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/08/481/001 -3. **Laatste goedkeuring IB1 tekst:** juli 2009.

De volledige productinformatie (Deel IB1) en aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar bij Merck BV, tel: 020 - 6582800.

Merck Serono

MERCK

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection
A Balanced Choice in MS

Rebif 8,8, 22 en 44 microgram Samenstelling/farmacotherapeutische vorm: werkzame stof: interferon beta-1a, 8,8, 22, 44 microgram per gevulde injectiespuit (0,5ml) of 66 (22µg), 132 (startverpakking en 44µg) microgram per patroon (1,5ml). **Hulpstoffen:** mannitol, poloxamer, L-methionine, benzylalcohol, natrium-acetaat, azijnzuur, natriumhydroxide, water voor injecties. **Farmacotherapeutische vorm:** oplossing voor injectie. **Indicaties:** behandeling van patiënten met relapsing multiple sclerose. In klinische studies was dit gekarakteriseerd door twee of meer acute exacerbaties in de afgelopen twee jaar. Werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose zonder manifeste relapse activiteit. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid (voor natuurlijk of recombinant interferon beta of één van de andere bestanddelen van de formulering), zwangerschap en lactatie, ernstige depressieve stoornis en/of zelfmoordgedachten, epilepsie patiënten met een voorgeschiedenis van niet-gecontroleerde epilepsie. **Bijwerkingen:** ongeveer 70% van de patiënten ervaart binnen zes maanden na aanvang van de behandeling het typische griepachtige syndroom. Ongeveer 30% van de patiënten ervaart ook reacties op de injectieplek, meestal een milde ontstekingsreactie en erytheem. Asymptomatische toenames van de laboratoriumparameters van de leverfunctie en het leucocytenaantal komen eveneens vaak voor. De meeste bijwerkingen die optreden zijn over het algemeen mild en reversibel. In klinische studies zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd: Bloed- en lymfestelselaandoeningen: vaak: neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie. Psychische stoornissen: vaak: depressie, slapeloosheid. Zenuwstelselaandoeningen: zeer vaak: hoofdpijn. Maagarmstelselaandoeningen: vaak: diarree, overgeven, misselijkheid. Huid- en onderhuidsaandoeningen: vaak: huiduitslag, erythemateuze of maculo-papulaire huiduitslag. Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: vaak: myalgie, artralgie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: zeer vaak: ontsteking of reactie op de injectieplek, griepachtige symptomen. Vaak: pijn op de injectieplek, moeheid, koorts. Onderzoeken: zeer vaak: asymptomatische transaminaseverhoging. Vaak: ernstige verhogingen van aminotransferasen. **Overdosering:** In geval van overdosering dient de patiënt te worden opgenomen voor observatie en dient ondersteunende behandeling te worden gegeven. **Waarschuwingen/voorzorgen:** voorzichtigheid geboden bij: behandeling van patiënten met eerdere of aanwezige depressieve stoornissen met name bij diegenen met eerdere suïcidale gedachten, een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, en met name bij patiënten waarbij de epilepsie niet voldoende onder controle wordt gehouden met anti-epileptica, cardiale aandoeningen, beemmergdepressie, ernstige mate van nier- en leverfunctiestoornis. **Interacties:** geneesmiddelen die wat betreft hun klaring grotendeels afhankelijk zijn van het cytochrom P-450 systeem (anti-epileptica en sommige antidepressiva). **Zwangerschap/lactatie:** Rebif niet toedienen tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding. **Rijvaardigheid:** de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen worden beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel die kunnen optreden in verband met gebruik van Rebif. **Dosering en wijze van toediening:** Bij volwassenen en patiënten vanaf 16 jaar bedraagt de aanbevolen dosering 44 microgram driemaal per week, toegediend via subcutane injectie. Rebif 22 microgram, ook driemaal per week toegediend, kan worden gebruikt bij patiënten die volgens de behandelend arts de hoge dosis niet verdragen. Bij adolescenten vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 22 microgram (6 miljoen IE) drie maal per week. Rebif mag niet worden gebruikt door kinderen onder 12 jaar. Voor patiënten die starten met de behandeling is er een startverpakking met Rebif 8,8 microgram en Rebif 22 microgram verkrijgbaar, voor het opbouwen van de dosering in de eerste maand van de behandeling. Rebif oplossing voor injectie in patroon is bedoeld voor meervoudig gebruik en mag alleen met de RebiSmart auto-injector worden gebruikt nadat de patiënt en/of zorgverlener een adequate training daarvoor heeft gekregen. De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van de ziekte. Er zijn geen formele klinische of farmacokinetische studies verricht bij kinderen en adolescenten. **Bewaring/houdbaarheid:** Bewaren bij 2°C - 8°C (in de koelkast) in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren. De houdbaarheid is 18 maanden. Voor ambulant gebruik mag de patiënt Rebif uit de koelkast halen en bewaren beneden 25°C voor een eenmalige periode van maximaal 14 dagen. Daarna dient Rebif terug in de koelkast gezet te worden en gebruikt te worden voor de uiterste houdbaarheidsdatum. De RebiSmart auto-injector met een gevulde patroon met Rebif moet in de bijbehorende bewaardoos in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard.

Afleverstatus: UR. Vergoeding: Rebif wordt volledig vergoed. Voor prijs: zie KNMP-taxe. **Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/98/063/001-10. **Laatste goedkeuring IB1 tekst:** oktober 2009.

De volledige productinformatie (Deel IB1) en aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar bij Merck BV, tel: 020 - 6582800.

Merck Serono

MERCK



Reglement

Galenusprijs

De jury van de Galenusprijs kent jaarlijks twee prijzen toe:

De **Galenus Geneesmiddelenprijs** bestaat uit een gouden medaille. Hij belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik.

De **Galenus Researchprijs** bestaat uit een gouden medaille en een geldprijs ter waarde van € 5.500. Hij bekroont een wetenschappelijk onderzoek dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek.

GALENUS GENEESMIDDELENPRIJS

ARTIKEL 1

De **Galenus Geneesmiddelenprijs** belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik dat tussen 1 januari 2010 en 31 december 2010 in Nederland in de handel werd gebracht. Dat geneesmiddel dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse dan wel een Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

ARTIKEL 2

1. De gegevens over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen, moeten uiterlijk op 26 maart 2010 in twaalf exemplaren worden ingezonden met de vermelding “Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs”.
2. Het dossier mag in totaal niet meer dan zestig A4-bladzijden beslaan.
3. Het dossier moet ten minste de volgende elementen bevatten:
 - een motivatie waarin vermeld wordt waarom het geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt;
 - productinformatie met betrekking tot preklinische en klinische evaluatie;
 - relevante publicaties voor zover niet in de andere paragrafen opgenomen.

GALENUS RESEARCHPRIJS

ARTIKEL 3

De **Galenus Researchprijs** bekroont een wetenschappelijk onderzoek dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek. Daarbij gaat het om een onderzoek dat inzake omvang en relevantie aanzienlijk uitstijgt boven werk verricht in het kader van een promotie.

ARTIKEL 4

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs**:

- kunnen worden gekarakteriseerd als “veelbelovende, jonge onderzoekers”;

- hebben de Nederlandse nationaliteit of het werk waarop de toekenning van de prijs wordt gebaseerd bij een Nederlandse instelling verricht;
- bezetten geen gewone leerstoel;
- of vormen een researchteam, waarvan de leider aan de hierboven genoemde voorwaarden voldoet.

ARTIKEL 5

Het onderzoek op basis waarvan de **Galenus Researchprijs** wordt toegekend, moet een researchprogramma omvatten. Verder moet het van fundamentele betekenis zijn. Programma's die uitgevoerd zijn in het kader van de ontwikkeling van één geneesmiddel komen niet in aanmerking.

ARTIKEL 6

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs** kunnen zich zelf aanmelden dan wel door derden worden voorgesteld. Een aanmelding of aanbeveling dient vergezeld te gaan van een geschreven motivering van ten hoogste drie pagina's A4 en een curriculum vitae van de betrokkene, inclusief een lijst van publicaties. Kopieën van (maximaal 5) sleutelpublicaties etc. mogen meegestuurd worden. De totale omvang mag niet meer dan zestig pagina's A4 zijn. Het geheel moet in twaalfvoud worden ingestuurd met de vermelding “Kandidaat Galenus Researchprijs”.

ALGEMEEN

ARTIKEL 7

De jurering van zowel de Galenus Researchprijs als de Galenus Geneesmiddelenprijs vindt plaats door de jury van de Galenusprijs.

ARTIKEL 8

De beslissingen van de jury zijn onherroepelijk.

ARTIKEL 9

De winnaar van de Galenus Geneesmiddelenprijs dingt tevens mee naar de Internationale Galenusprijs die tweejaarlijks wordt uitgereikt.

ARTIKEL 10

Inzendingen moeten vóór 26 maart 2010 gestuurd worden naar het secretariaat van de Galenusprijs:

Stichting Galenusprijs Nederland

Koningin Emmalaan 35

1191 BL Ouderkerk a/d Amstel

Merck Serono Living Science, Transforming Lives.

Merck Serono is wereldwijd een van de belangrijkste ontwikkelaars van biotechnologische geneesmiddelen. Duizenden gedreven mensen werken er aan het verbeteren van de gezondheid van patiënten en hun kwaliteit van leven.

Merck Serono ontwikkelde in de loop der jaren uiteenlopende geneesmiddelen voor patiënten met bijvoorbeeld vruchtbaarheidsproblemen, kanker, hart- en vaatziekten en schildklierstoornissen, maar ook geneesmiddelen die kunnen worden ingezet bij multiple sclerose (MS) of bij zeer zeldzame metabole aandoeningen zoals fenyketonurie (PKU).

2009 was in dit opzicht een bijzonder jaar met twee baanbrekende productintroducties:



Kuvan® (sapropterine dihydrochloride) is een geneesmiddel voor veelal jonge patiënten met PKU. Tot voor kort waren deze patiënten voor de

rest van hun leven uitsluitend aangewezen op een zeer streng eiwitgelimiteerd dieet. Met Kuvan® kunnen deze patiënten weer een normaler dieet volgen, wat voor hen een betere kwaliteit van leven betekent.

RebiSmart™

De RebiSmart™ is een belangrijke nieuwe stap in de behandeling van MS. Deze elektronische autoinjector verlicht de injectieroutine van patiënten met MS, die Rebif® (interferon- β -1a) voorgeschreven hebben gekregen: De RebiSmart™ vergroot het gebruiksgemak en injectiecomfort van de behandeling. Dit kan mogelijk leiden tot een betere therapietrouw en, op de lange termijn, vertraging van de ziekteprogressie van MS.

Merck Serono is voortdurend bezig om medische wetenschap om te vormen tot baanbrekende oplossingen die een verschil kunnen maken in het leven van mensen.