

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2 0 1 1



Henk Timmerman:

“Geneesmiddel of chemische troep?”



Koen Wiedhaup:

“Ik kijk met spijt achterom,
maar met hoop vooruit”

Galenus Geneesmiddelenprijs 2011

Arzerra® GlaxoSmithKline B.V. | Instanyl® Nycomed B.V. | Iressa® AstraZeneca B.V. | Valdoxan® Servier B.V.

Inhoud

Geneesmiddel of chemische troep? 3

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

Samenstelling jury Galenusprijzen 2011 4

Overzicht prijswinnaars 5

Interview met dr. Koen Wiedhaup 6

“Ik kijk met spijt achterom, maar met hoop vooruit”



Galenus Geneesmiddelenprijs 2011 – kandidaten

• Arzerra® 10

Een nieuwe optie bij CLL

• Instanyl® 11

Innovatief en betekenisvol

• Iressa® 12

Tumorgerichte therapie is eindelijk realiteit bij longkanker

• Valdoxan® 13

De nieuwe generatie antidepressiva

Reglement Galenusprijzen 15



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 1

ISSN: 2210-4518
Oplage: 14.000 exemplaren

EINDREDACTIE
Van Zuiden Communications B.V.
Mw. drs. M.J. Vreeburg
E-mail: vreeburg@vanzuidencommunications.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.
P. de l'Orme, tel.: 0172-47 61 91

CONTACTGEGEVENS
© 2011, Stichting Galenusprijzen Nederland,
p/a Ph.A. de l'Orme
Koningin Emmalaan 35
1191 BL Ouderkerk aan de Amstel

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel bestanddeel van deze uitgave noch de gehele uitgave mag worden veeleelvoudigd, openbaar gemaakt of bewaard in een documentatiesysteem door middel van druk, fotokopie, microfilm of enige andere techniek dan na schriftelijke toestemming van de uitgever. Meningingen 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.

Column

Geneesmiddel of chemische troep?

Als het gesprek tussen mensen die geen specifieke kennis van geneesmiddelen bezitten – ik bedoel ‘leken’ – over geneesmiddelen gaat, hoor je snel woorden als gif, troep of (erger nog) chemische troep. Het verbaast mij dat heel vaak in zeer negatieve bewoordingen wordt gesproken over geneesmiddelen.

Hoe zou dat komen? Heel vaak, maar lang niet altijd, heeft het gebruik van een geneesmiddel een gunstig effect. Maar er is iets bijzonders aan de hand. Het beoogde effect kan uitblijven (‘werkt niet’) en er kunnen ongewenste effecten optreden (‘chemische troep’). De gebruiker is dus nogal eens ontevreden over het geneesmiddel.

We kunnen ons weer de vraag stellen, hoe zou dat komen? Ik denk dat het verwachtingspatroon hier een grote rol speelt. De moderne mens maakt gebruik van ingewikkelde instrumenten die het eigenlijk altijd ‘doen’. De navigator in de auto is een wondertje. Het mobieltje maakt direct contact mogelijk; het internet, de zoekmachines, ze weigeren bijna nooit. En dan komen de moderne geneesmiddelen.

Opnieuw de vraag, hoe komt het dat geneesmiddelen zich in hun prestatie niet kunnen meten met andere producten van de wetenschap, de technologie. Het antwoord lijkt niet zo moeilijk te geven. Het heeft te maken met onze beperkte kennis! Ja, we weten veel van fysiologische processen, pathologische mechanismen en werkingmechanismen van onze geneesmiddelen. Maar de diagnose van een ziekte is heel wat moeilijker dan het opsporen van de oorzaak van een slecht functionerende motor. In die gevallen waarbij je zeker weet wat de oorzaak is van een ziekte, kun je een ‘ideaal’ geneesmiddel ver-

wachten. Maar dat is zelden het geval. Een van de weinige voorbeelden zijn de anti-infectiva. Wanneer je weet welk micro-organisme de veroorzaker van een ziekte is, kun je het bijpassende middel uitzoeken. Daar zal het helaas bij blijven en daar zullen we mee moeten leven. Vanwege de complexiteit van de mechanismen die de oorzaak zijn van een ziekte en vanwege de grote problemen die er zijn bij het vaststellen van een diagnose, is het vrijwel onmogelijk dat ‘het geneesmiddel’ in een groot aantal gevallen aan het verwachtingspatroon voldoet. Voor een deskundige mag dit alles zeer begrijpelijk zijn, dat is het voor de leek zeker niet. Als we serieus willen proberen het slechte imago van geneesmiddelen te verbeteren, is een campagne nodig om het publiek uit te leggen dat geneesmiddelen geen doorsnee producten zijn. Gebeurt dat niet dan zullen uitdrukkingen als ‘chemische troep’ blijven bestaan. En dat is niet alleen onterecht, mensen zullen eveneens uitwijken naar de zogenoemde veilige producten uit de alternatieve hoek. Die producten zijn in een groot aantal gevallen inderdaad veilig, maar dan alleen omdat ze totaal onwerkzaam zijn. Effectieve middelen kunnen per definitie ook bijwerkingen veroorzaken.

In een deeltje van het veel gebruikte VWO scheikundeboek staat een hoofdstuk over Geneesmiddelen en Vergiften (wat een tendieuze combinatie!). Bij echte geneesmiddelen is in het boekje vrijwel alleen aandacht voor bijwerkingen; bij kruidenproducten en andere uitingen van kwakzalverij gaat het vooral over de (vermeende) werkzaamheid en de veiligheid. We zien afbeeldingen van Paracelsus en Hahnemann, terwijl Ehrlich ontbreekt. Over homeopathie wordt



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman
Voorzitter jury Nederlandse
Geneesmiddelprijzen

onder meer gezegd: “De homeopathie is een zeer oude geneeswijze gebaseerd op een uitgebreide theorie (nee, niet onderzoek) over het menselijk lichaam”. Hier is sprake van wat Piet Borst ooit ‘tiernemleiding’ noemde. Protesten bij uitgever en auteurs leidden tot niets. Gebruikers van geneesmiddelen zou moeten worden uitgelegd dat bij geneesmiddelen geen sprake is van chemische troep, en dat bijwerkingen een logische consequentie zijn van het gebruik van de middelen. Zou het Galenusinitiatief hier een rol kunnen spelen? De verkiezing van het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel onder de aandacht brengen van het publiek. Iets om serieuze aandacht aan te besteden.

Prof. dr. H. Timmerman
emeritus hoogleraar Farmacologie
Vrije Universiteit Amsterdam



Jury Galenusprijzen 2011

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 voor geneesmiddelen en medische technologie bij de Inspectie
voor de Gezondheidszorg
Den Haag

Prof. dr. H.G.M. Leufkens

Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Den Haag

Professor dr. H. Schmidt

Head of Pharmacology / Prof of Pharmacology & Personalised Medicine
Faculty of Medicine, Health & Life Science
Universiteit Maastricht

Professor dr. M.J. Smit

Hoogleraar Target and Systems Biochemistry
Afd. Medicinal Chemistry
Vrije Universiteit Amsterdam

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Afd. Farmacologie & Toxicologie
UMC St. Radboud Nijmegen

Professor dr. J. Verhoef

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

Professor dr. D. de Zeeuw

Hoogleraar Klinische Farmacologie
UMC Groningen
Voorzitter FIGON

Winnaars van de Galenus Researchprijs

Jaar	Naam	Instelling	Onderzoek
1994	Dr. A.H. Schinkel	AVL	P-glycoproteïnen als bewaker voor wat er in en uit de cel kan, vooral bij de bloed-hersenbarrière
1996	Prof. dr. R. Leurs	LACDR/VU	Molecular biology's increasing impact in drug research: implications for histamin receptors
2001	Prof. dr. H.M.W. Verheul	VUmc	De rol van trombocyten in de angiogenese bij tumoren
2002	Prof. dr. M.J. Smit	LACDR/VU	Spontaan actieve receptoren en implicaties voor geneesmiddelenonderzoek
2003	Prof. dr. K. Poelstra	RUG	Endotoxinedetoxicatie en drug targetting
2004	Dr. T.I.F.H. Cremers	RUG	Augmentatie werking SSRI door deze te combineren met een remmer van de 5-HT _{2c} -serotoninereceptor
2005	Dr. G.A. Rongen	UMC St. Radboud	Translationeel onderzoek naar ischemische preconditionering
2006	Dr. M. van Eck	Universiteit Leiden	Rol van cholesterol bij de ontwikkeling van arteriosclerotische laesies
2007	Dr. B.Ch. Oostenbrink	LACDR / VU	Computersimulaties van geneesmiddel-eiwitinteracties. Structuur, flexibiliteit en vrije bindingsenergie
2008	Dr. O.C. Meijer	LACDR / LUMC	Interacties tussen corticosteron en serotoninereceptoren. Glucocorticoïd stress hormonen, stress en hersenziektes
2009	Dr. R.M. Schiffelers	Universiteit Utrecht	Klinische consequenties van circulerende nanodeeltjes
2010	Dr. R. Masereeuw	UMC St. Radboud	De rol van de ABC-transporters bij acute nierschade door geneesmiddelen

Winnaars van de Galenus Geneesmiddelenprijs

Jaar	Productnaam	Indicatie	Bedrijf
1993	Ilomedine	perifeer vaatlijden	Schering Nederland
1994	Recombinate	hemofilie A	Baxter
1995	Enablex	reumatische ziekten	Pfizer
1996	Campral	alcoholabusus	Merck
1997	CellCept	transplantaties	Roche
1998	Tasmar	ziekte van Parkinson	Roche
1999	Viagra	erectiestoornissen	Pfizer
2000	Remicade	ziekte van Crohn	Schering-Plough
2001	Herceptin	borstkanker	Roche
2002	Glivec	CML en GIST	Novartis Pharma
2003	Xigris	sepsis	Eli Lilly Nederland
2004	Fuzeon	hiv	Roche
2005	Velcade	multipel myeloom	Janssen Cilag
2006	Avastin	dikkedarmkanker	Roche
2007	Gardasil	HPV-virus	SPMSD
2008	Januvia	diabetes type 2	Merck Sharp & Dohme
2009	Celsentri	hiv	Pfizer
2010	Nplate	ITP	Amgen



“Ik kijk met spijt achterom, maar met hoop vooruit”

“We moeten het hebben van jonge enthousiaste en slimme onderzoekers”, vindt de uitreiker van de Galenus Researchprijs 2011, dr. Koen Wiedhaup. “Maar ze moeten zich ook realiseren hoe belangrijk het is dat hun kennis wordt benut voor toepassingen in de medische wereld.” Na een lange periode als directeur Research en Ontwikkeling (R&D) bij Organon is Wiedhaup vanaf 2000 in allerlei functies betrokken geweest bij een dertiental kleine en middelgrote biotech- en geneesmiddelenbedrijven in Amerika, België en Nederland.

Om te beginnen wil Wiedhaup een vraagteken plaatsen bij de recente uitspraken van onze overheid dat Nederland tot de top-5 van kenniseconomieën zou moeten gaan behoren. Op zich natuurlijk een zeer terechte doelstelling, maar tegelijkertijd zijn ernstige bezuinigingen aan de orde. Hij rekent voor dat we in 1980 nog 1,1% van het bruto nationaal product (BNP) uitgaven aan universiteiten, terwijl dat percentage anno 2011 is gedaald tot 0,6. Het is dus bijna gehalveerd, stelt Wiedhaup verontwaardigd vast. “Op hetzelfde moment spreken we de ambitie uit dat we het veel beter moeten gaan doen dan in het verleden. Dat is een spanningsveld.” Het is overigens wel goed nieuws dat we momenteel behoren tot de top-3 van de wereld op het gebied van onderzoek in de life sciences, voegt hij hier direct aan toe. Bovenaan staan de VS gevolgd door Zwitserland. De ranglijst is vastgesteld op basis van het aantal en de kwaliteit van onze wetenschappelijke publicaties. “Onze positie hebben we voor een groot deel te danken aan de grotere investeringen in de universitaire wereld vanuit het verleden. We teren een beetje in op wat vroeger is mogelijk gemaakt.”

Verschralend klimaat

Niet alleen de overheid is debet aan het verschralende onderzoeksklimaat in Nederland, maar door de recente

gedeeltelijke of gehele sluiting van Organon (*kader*) en Duphar nemen ook de private investeringen in de life sciences verder af. Het behoud van de universitaire kennisinfrastructuur heeft enerzijds te maken met voldoende financiële investeringen. Anderzijds speelt ook de nieuwe cultuur aan de universiteit een rol. Wiedhaup refereert hierbij aan het recentelijk verschenen rapport van de Commissie Toekomstbestendig Hoger Onderwijs Stelsel onder leiding van oud-minister Cees Veerman. Deze commissie wil het bekostigingssysteem per student herzien. “Universiteiten concurreren momenteel nog teveel naar aantallen studenten”, reageert Wiedhaup op het rapport. “In veel andere landen

Laat de universiteit geïnspireerd worden door het bedrijfsleven

– en zeker in de VS – gaat het vooral om de kwaliteit. Dat kan je realiseren door focus, massa en specialisatie, ook in de life sciences.”

Volgens hem moeten universiteiten in belangrijker mate een partner zijn van hun omgeving: de industrie en onderzoeksinstituten. “Werk met elkaar samen in een open innovatiemodel. Laat de universiteit geïnspireerd worden door het bedrijfsleven, net zo goed als dat andersom geldt. Die wisselwerking kan bijdragen aan een grotere kwaliteit en benutting van wetenschappelijke resultaten.”

De bundeling van kennis is van belang voor het ontwikkelen van onder meer nieuwe geneesmiddelen en diagnostica. Hoe een dergelijk beleid op het gebied van genomics heeft geresulteerd in een aanzienlijke versterking van het genereren en benutten van nieuwe kennis, weet Wiedhaup uit eigen ervaring. Vanaf het begin is hij betrokken geweest bij het *Netherlands Genomics Initiative* (NGI). “Dat is zeer succesvol gebleken. Zowel de universitaire vakgroepen en instituten als de industriële partners hebben van die samenwerking kunnen profiteren. Ook heeft het NGI belangrijke bijdragen geleverd bij het opstarten van nieuwe bedrijven.” Wiedhaup weet waarover hij spreekt, want hij heeft tegenwoordig zitting in de raad van commissarissen van het BioGeneration Ventures Fund. Dit kapitaalverschaffingsfonds is bedoeld om de vanuit het NGI opstartende bedrijven voldoende financieringskansen te geven.

Hij benadrukt dat kennis op het gebied van het menselijk genoom en het DNA niet alleen nuttig is voor het ontwikkelen van nieuwe diagnostiek, maar zeker ook voor het ontwikkelen van geheel nieuwe farmacotherapieën. Veel farmaceutische bedrijven zijn voor een groeiend deel van hun onderzoek afhankelijk van het beschikbaar komen van nieuwe kennis op het gebied van ‘genomics’. Maar om daarvan optimaal te profiteren, is een goede samenwerking tussen een academisch instituut dat zich daarop concentreert, en een industrie die geïnteresseerd is in het ontwikkelen van wèrkelijk nieuwe geneesmiddelen zeer belangrijk.

Curriculum Vitae

Dr. Koen Wiedhaup is via diverse overheidsinitiatieven en venture capital bedrijven actief betrokken bij het creëren van life sciences-bedrijven. Als toezichthouder maakt(e) hij deel uit van biotech- en farmabedrijven in de VS en Europa. Hij is lid van de adviesraden van de technologiestichting STW en de Universiteit Twente, de Stichting Maatschappij en Onderneming en van de raad van toezicht van het CWZ-ziekenhuis in Nijmegen. Dr. Wiedhaup was tussen 1977 en 2000 directielid van Organon. Na zijn academische promotie in 1966 werkte hij aan de University of California in San Francisco, Stanford University en bij Unilever in Rotterdam en Londen.

University of California als voorbeeld

Vroeger verliep het ontwikkelen van een nieuw medicijn via een soort linear model. Simpel gezegd: Een chemicus maakte een nieuwe stof; een farmacoloog onderzocht de effecten van die stof in een proefdier. Wanneer er geen negatieve redenen waren om het onderzoek te stoppen, volgde een studie bij de mens. “Dat onderzoek was groten-

Het ‘confectiejasje’ van blockbusters past lang niet iedereen

deels gebaseerd op toevalstreffers”, blikt Wiedhaup terug. Tegenwoordig is de biomedische wetenschap een stuk geavanceerder. Onderzoekers proberen op moleculair niveau uit te vinden welke interacties er bestaan tussen medicijnen en moleculaire of cellulaire processen. “Die kennis is essentieel om nieuwe klinische producten mogelijk te maken.”

Vaak wordt betoogd dat als universiteiten zich te veel zouden richten op de toepassing van hun ontwikkelde kennis en op innovatie, zij op een gegeven moment geen op research georiën-

teerde universiteiten meer zijn maar slechts leveranciers van kennis voor de industrie. Wiedhaup vindt deze kritiek ‘evidente onzin’. Als tegenargument noemt hij het voorbeeld van de University of California. Die verzameling van een tiental toonaangevende universiteiten behoort niet alleen tot een van de beste partners van de industrie, maar ook tot de beste ontwikkelaars van puur wetenschappelijk onderzoek. Markt en wetenschap gaan dus zeker samen, concludeert Wiedhaup. De universiteiten in Californië krijgen gezamenlijk 3,3 miljard dollar van de overheid. Zij verdienen zelf 3,4 miljard via het genereren van kennis en het uitvoeren van onderzoek. Al zijn we nog ver verwijderd van dit Californische succes, dit business model is in de afgelopen jaren een voorbeeld geworden voor verschillende Nederlandse universiteiten.

“Tot circa tien jaar geleden waren Nederlandse universiteiten nog nauwelijks geïnteresseerd in het benutten van kennis. Universiteiten waren destijds alleen maar geïnteresseerd in het genereren en publiceren van nieuwe kennis. Tegenwoordig kennen alle universiteiten technology transfer offices, die uitzoeken of een kans bestaat dat de kennis maatschappelijk kan worden benut.” In Nederland zijn nog andere stappen gezet richting een goed innovatieklimaat. Zo zijn een paar jaar geleden door het Innovatieplatform enkele belangrijke onderzoeksgebieden gedefinieerd die voor ons land strategische

Organon

Koen Wiedhaup was tot 2000 directeur Research en Ontwikkeling bij Organon. Hij noemt het tragisch dat als gevolg van de recente overnames door Amerikaanse farmabedrijven bij Organon heel veel zorgvuldig opgebouwde, hoogwaardige kennis in de research, maar ook in de productie en marketing, verloren gaat. Deze ontwikkeling is niet alleen triest voor de medewerkers en het bedrijf, maar voor de hele kennisinfrastructuur in Nederland. Toch biedt dit beloop ook nieuwe kansen. Zo is er een plan van MSD, de nieuwe eigenaar van het voormalige Organon, om een deel van de kennis in Oss te behouden. Het UMC St Radboud, gelokaliseerd op korte afstand, is ook geïnteresseerd. Verschillende voorstellen zijn geformuleerd voor het oprichten van nieuwe bedrijven op het gebied van geneesmiddelenonderzoek. Deze plannen worden momenteel verder uitgewerkt. Pantarhei Bioscience te Zeist, dat actief is op het gebied van female health en waar Wiedhaup zelf als commissaris bij betrokken is, heeft eveneens plannen om tot bundeling van kennis op het gebied van contraceptie en vrouwenziekten te komen en zo bij te dragen aan het behoud en het benutten van Organon's unieke kennis op dit gebied. "Al met al zijn het ontwikkelingen waarbij ik met spijt achterom, maar met hoop vooruit kijk."

waarde vertegenwoordigen. Onlangs heeft minister Verhagen ook de life sciences tot een van die strategische topsectoren benoemd. Koen Wiedhaup vindt dat goed nieuws.

Ondernemerschap

Met het verdwijnen van Organon en Duphar moet het groeiende belang van het grote aantal startende en kleine bedrijven niet worden onderschat, benadrukt Wiedhaup. De kleine bedrij-

nis vanuit de universiteiten gebruiken. "Grote farmabedrijven zijn vaak veel te groot", vervolgt Wiedhaup. In de tijd van Organon gaf hij leiding aan circa 1500 mensen. Dat vond hij al niet eenvoudig. "De grote farmaceutische bedrijven hebben misschien wel het tienvoudige aan hooggeschoold personeel. Dan denk ik: dat is niet meer goed bestuurbaar of efficiënt te organiseren." Het startende ondernemerschap is in Nederland de laatste jaren enorm toegenomen. Veel nieuwe bedrijven zijn opgericht. Het doorgroeien daarvan is echter een probleem. Zo hebben die kleine bedrijven bijvoorbeeld niet de financiële mogelijkheden om een grote klinische ontwikkelingsorganisatie op te zetten. De grote farmabedrijven blijken steeds minder in staat voldoende nieuwe producten te ontwikkelen en op de markt te brengen. Ook gaan in deze periode veel spécialités uit patent en verliezen daarmee hun winstgevendheid. De grote farmaceuten gaan dus op zoek naar die kleine innovatieve bedrijven, die ze niet zozeer zullen opslokken, maar waarmee ze in toenemende mate gaan samenwerken. "Dan ontstaat een goede balans tussen het op research georiënteerde kleine of middelgrote

bedrijf en het veel grotere big pharma. Overigens is het natuurlijk ook mogelijk dat een kleine onderneming wordt overgenomen, bijvoorbeeld de recente overname van het Leidse biotechnologiebedrijf Crucell door Johnson & Johnson." In tegenstelling tot big pharma kunnen kleine bedrijven het zich veroorloven producten te ontwikkelen die niet een miljard euro per jaar omzetten, maar bijvoorbeeld maar een paar honderd miljoen. Ze kunnen zich focussen op 'maatwerk', de ontwikkeling van geneesmiddelen die selectief en specifiek bestemd zijn voor een kleinere patiëntengroep. Grote bedrijven zullen zich om financiële redenen meestal vooral moeten richten op blockbusters met een omzet van een miljard euro of meer. "Met onze toenemende genetische kennis wordt het steeds duidelijker dat het 'confectiejasje' van die blockbusters lang niet iedereen past en dat sommige medicijnen soms aan mensen worden gegeven die daar helemaal geen baat bij hebben." Tot slot onderstreept Wiedhaup nogmaals het belang van fundamenteel onderzoek voor de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hij is ervan overtuigd dat jonge onderzoekers – zoals de Galenus prijswinnaar 2011 – dat mogelijk zullen maken. "Zij excelleren niet alleen in het ontwikkelen van nieuwe kennis, maar zijn ook gedreven om die kennis voor medische toepassingen beschikbaar te maken. De toekomst is bij hen in goede handen!"

Daniël Dresden,
arts/wetenschapsjournalist

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2011

Arzerra®

GlaxoSmithKline B.V.

Instanyl®

Nycomed B.V.

Iressa®

AstraZeneca B.V.

Valdoxan®

Servier B.V.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 1

Arzerra®: een nieuwe optie bij CLL

In september 2010 is Arzerra® (ofatumumab) door GlaxoSmithKline B.V. in Nederland geïntroduceerd. Arzerra is een nieuw volledig humaan monoklonaal antilichaam met een registratie voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie, die refractair is voor de beschikbare therapie bestaande uit fludarabine en alemtuzumab.

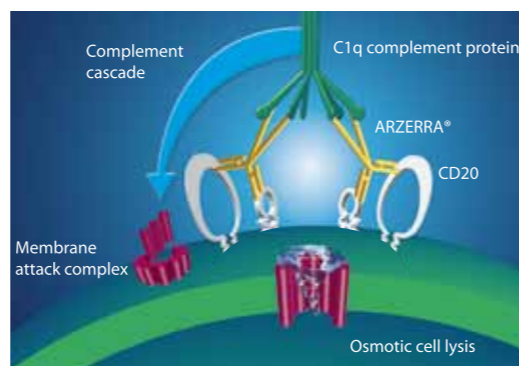
Toename chronische lymfatische leukemie
Nederland telt ruim 2700 patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Jaarlijks komen hier circa 600 volwassenen bij. Het is de meest voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen en treft vooral ouderen. De mediane leeftijd bij diagnose is 65-70 jaar. Door de vergrijzing zal het aantal patiënten verder toenemen.

Grote medische behoefte

Voor CLL bestaat nog geen genezende behandeling. Om die reden is de behandeling gericht op het verminderen van klachten en symptomen en het verlengen van het leven. Bij een groot gedeelte van CLL-patiënten reageert de ziekte uiteindelijk niet meer op de thans beschikbare, toxische chemotherapie (fludarabine), hoge dosis corticosteroïden en monoklonale antilichamen (onder meer alemtuzumab). Deze patiënten hebben doorgaans een slechte kwaliteit van leven, veroorzaakt door een zeer matige algemene conditie. Ook maken zij vaak infecties door. CLL-patiënten hebben een slechte prognose met een korte mediane overleving. Tot nu toe was geen verdere standaard behandeling beschikbaar en bleef voor hen alleen klachtenverlichting over. Dit versterkt het belang voor het beschikbaar komen van een nieuwe, goede behandeling voor deze belangrijke groep oudere en fragiele patiënten.

Volledig humaan monoklonaal antilichaam

Arzerra is een volledig humaan monoklonaal antilichaam en biedt aan patiënten – waar de CLL refractair is voor fludarabine en alemtuzumab – een doelgerichte, effectieve en goed verdraagbare therapie. Als monotherapie vertoont Arzerra een hoge respons van 58% bij deze uitgebreid voorbehandelde patiënten. Uit onderzoek bleek de mediane progressievrije overleving 5,7 maanden te zijn en de mediane overleving 13,7 maanden. Arzerra geeft relatief weinig bijwerkingen, zoals het



relatief weinig voorkomen van infecties, allergische reacties en afwijkende bloedwaarden.

Waardevol aangrijpingspunt

Het werkingsmechanisme van Arzerra is gebaseerd op binding aan CD20, een antigeen op de tumorcel, dat wordt beschouwd als een zeer specifiek en waardevol aangrijpingspunt voor behandeling van B-cel leukemieën en non-hodgkinlymfomen. Arzerra bindt aan beide lussen van het CD20-molekuul (figuur). Hierdoor komt Arzerra tot dicht op de celwand. Dit zou tot een snelle en effectieve celdood leiden, zelfs bij CLL-tumorcellen die maar weinig van het CD20-antigeen bevatten. Het kan de verklaring zijn voor de hoge respons als monotherapie bij deze refractaire CLL-patiënten.

Arzerra®
ofatumumab



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 1

Instanyl® (intranasaal fentanylcitraat): innovatief en betekenisvol

Begin 2010 heeft Nycomed BV Instanyl® geïntroduceerd. Deze intranasale toediening van fentanyl tegen doorbraakpijn bij kanker vult een duidelijke unmet medical need in. In korte tijd heeft een groot aantal landelijke en regionale richtlijnen en protocollen Instanyl opgenomen.

Historie

De school van het Griekse eiland Kos ontwierp de leer van de vier lichaamssappen: bloed, slijm, gele en zwarte gal. Gezondheid was verbonden aan een juiste verhouding van lichaamssappen; bij verstoring trad ziekte op. Pijn was één van die ziekten. Claudius Galenus gebruikte in de tweede eeuw een pijnclassificatie, met begrippen als kloppende, stekende, knagende, drukkende en schietende pijn. Pijn was een teken van plotselinge verandering in de geestesgesteldheid en een signaal van onderbreking in de anatomische continuïteit.

Doorbraakpijn bij kanker

Doorbraakpijn is een voorbijgaande verhoging van de pijnintensiteit bij een continue en adequaat behandelde achtergrondpijn.^{1,2} De prevalentie van doorbraakpijn bij patiënten met kanker is 64-86%.⁶ De piek van een doorbraakpijnepisode wordt al na enkele minuten bereikt en in 90% van de gevallen duurt deze minder dan een uur.^{3,4,5} Het vormt een groot probleem in de zorg van palliatieve kankerpatiënten.

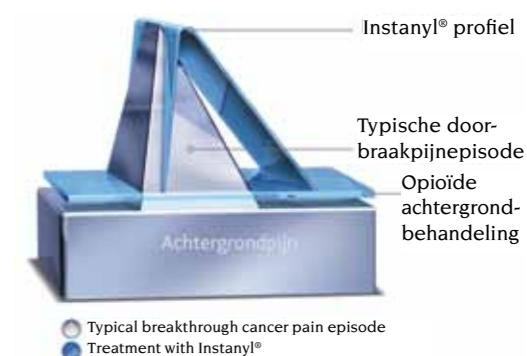
Intranasaal fentanyl

Instanyl (intranasaal fentanylcitraat) is geregistreerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij kanker. De beschikbare immediate release formuleringen vóór de komst van Instanyl werkten niet snel en kortdurend genoeg. Juist deze aspecten zijn noodzakelijk voor adequate behandeling van doorbraakpijn. Nycomed heeft met Instanyl een product ontwikkeld dat deze unmet medical need invult.

De neus

Het neusslijmvlies is rijk doorbloed en sterk permeabel en daarmee uitermate geschikt voor toediening van lipofiele stoffen met een laag moleculair gewicht. De gemiddelde hoeveelheid vloeistof die een neusgat aan kan zonder overloop in de keelholte is 150 microliter. Met Instanyl is het gelukt doseringen van 50, 100 en zelfs 200 microgram fentanyl in een (beperkt)

volume van 100 microliter te realiseren met een zeer hoge biologische beschikbaarheid (89%) en beperkte variatie tussen patiënten.⁶ Fentanyl wordt snel door het neusslijmvlies geabsorbeerd; veneuze piekplasmaconcentraties worden bereikt na 12-15 minuten (arterieel vijf minuten eerder⁷) en nemen binnen één uur af. Dit profiel komt overeen met het typische tijdsprofiel van een doorbraakpijnepisode bij kanker.



Figuur 1. Profiel doorbraakpijnepisode en Instanyl profiel

De speciale oplossing van Instanyl (passende pH-waarde, beperkt volume, geen conserveringsmiddelen) heeft een goede verdraagbaarheid en is gemakkelijk in gebruik; ook bij veel voorkomende orale (droge mond, ontstoken mondslijmvlies) en gastro-intestinale problemen (misselijkheid, braken) die vaak bij patiënten met kanker voorkomen. Instanyl draagt daarmee bij aan het optimaliseren van de kwaliteit van leven van patiënten in hun laatste levensfase.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0712-476191).





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 1

Met de introductie van Iressa® in 2010 voor patiënten met mutaties in het EGFR-gen, is voor het eerst een echte 'targeted therapie' beschikbaar voor de behandeling van patiënten met gevorderde niet kleincellige longkanker.

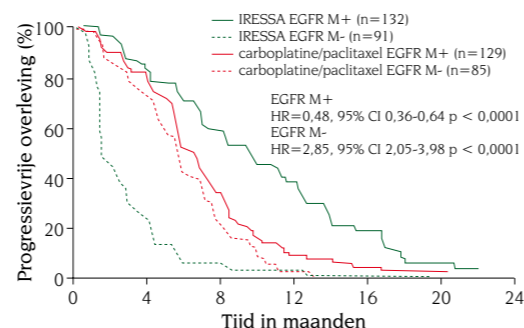
Iressa®: tumorgerichte therapie is eindelijk realiteit bij longkanker

De ontwikkeling

Begin dit millennium was de oncologische gemeenschap hoopvol gestemd. Toegenomen kennis van de tumorbiologie zou leiden tot nieuwe geneesmiddelen die kanker gericht aanpakken. Iressa (gefitinib), met de Epidermale Groei Factor Receptor (EGFR) als target, was één van de eerste middelen die de behandeling revolutionair zou veranderen. Op een morgen opende CNN met het nieuws over miraculeuze reacties op dit middel bij patiënten met uitgezaaide longkanker. Fase-II-onderzoek bevestigde dat sommige patiënten veel baat hadden bij Iressa. Opvallend was dat vooral Aziaten baat hadden bij het middel, wat leidde tot een toelating op de Japanse markt in 2002. Fase-III-onderzoeken konden de effectiviteit van Iressa niet bevestigen. De registratieaanvraag in Europa werd ingetrokken en voorlopige toelating in Amerika sterk beperkt. Forbes Magazine schreef op de cover: "She was 18 and dying of lung cancer. This pill saved her live, but failed to help almost everyone else. Should it be approved?"

Nieuwe inzichten

Waarom werkt Iressa bij de één wel en de ander niet? In 2004 werd in Boston ontdekt dat bij patiënten die veel baat hadden bij Iressa sprake was van een mutatie in het intracellulaire domein van de EGFR.¹ Later werd bekend dat een tumor met deze mutaties voor zijn groei afhankelijk is van deze afwijking; er is sprake van een zogenaamde driver-mutatie.² Deze mutatie kan middels een moleculair diagnostische test worden aangetoond. Met hernieuwde energie gingen onderzoekers en AstraZeneca aan de gang om de meerwaarde van Iressa aan te tonen. In 2008 kon in een gerandomiseerde studie (IPASS) worden aangetoond dat het hebben van een EGFR-mutatie voorspellend was voor de reactie op Iressa. Eveneens werd aangetoond dat patiënten met een EGFR-mutatie beter reageren op een eerstelijnsbehandeling met Iressa dan op doublet chemotherapie.



Progressievrije overleving in de IPASS-studie

Voordelen voor patiënten

Bij patiënten met een mutatie vertoonde meer dan 70% een respons op Iressa, terwijl dit percentage in de chemotherapiegroep 47% was. In de studie was de tijd tot progressie langer en de kwaliteit van leven beter wanneer patiënten met een mutatie Iressa kregen. Patiënten zonder mutatie reageerden veel beter op chemotherapie.³ Bijkomend voordeel is dat patiënten voor behandeling met Iressa niet naar het ziekenhuis hoeven; de tablet kan thuis worden geslikt.

Registratie

Iressa is op grond van dit onderzoek in 2009 door EMEA toegelaten op de Europese markt en in 2010 geïntroduceerd in Nederland. Het is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met uitgezaaide niet-kleincellige longkanker waarbij sprake is van een activerende EGFR-mutatie. Voor het eerst is een op de tumorbiologie gerichte therapie beschikbaar voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met longkanker.

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0712-476191).



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 1 1

In februari 2010 heeft Servier het nieuwe antidepressivum Valdoxan® geïntroduceerd. Valdoxan is effectief¹, werkt snel²⁻⁴ en heeft een gunstig tolerantieprofiel^{5,6}; een belangrijke stap vooruit in de behandeling van depressie.

Valdoxan®: de nieuwe generatie antidepressiva

Servier kenmerkt zich door de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen voor uiteenlopende diagnoses en heeft de afgelopen vijf jaar drie nieuwe geneesmiddelen op de Nederlandse markt geïntroduceerd: alle drie de eerste van een nieuwe klasse.^{7,8,9} Het meest recente geneesmiddel is Valdoxan, een volledig nieuw antidepressivum.⁹

Behoeft aan een nieuw antidepressivum?

27,9% van de patiënten die in Nederland een antidepressivum krijgen voorgeschreven, start niet met de behandeling of haalt slechts de eerste prescriptie op.¹¹ Het percentage patiënten dat slechts één prescriptie ophaalt in de apotheek kan oplopen tot 38.^{12,13,14} De top vijf van redenen voor patiënten om te stoppen met hun antidepressivum zijn ineffectiviteit, gewichtstoename, seksuele problemen, discontinuatie symptomen en moeheid/slapeloosheid.¹⁵

Een innovatief werkingsmechanisme

De ontwikkeling van Valdoxan is mede gebaseerd op de waarneming dat een depressie vaak gepaard gaat met een verstoord circadian (24 uur) ritme van belangrijke lichaamsprocessen zoals stemming, concentratie, dagen-nachtritme en hormoonspiegels.¹⁶⁻¹⁸ Dat heeft geleid tot de hypothese dat geneesmiddelen die het circadiane ritme positief beïnvloeden geschikt kunnen zijn voor de behandeling van depressie.¹⁶

Valdoxan grijpt aan op melatonine en 5-HT_{2C}-receptoren die direct zijn betrokken bij regulatie van het circadiane ritme.¹⁹⁻²⁰ Valdoxan heeft dus geen effect op de monoamineheropname en heeft geen affiniteit voor α-, β-, histaminerge, cholinerge, dopaminerge en benzodiazepinereceptoren. Agomelatine verhoogt dopamine en noradrenaline specifiek in de frontale cortex en geeft geen serotonineverhoging.⁹

Producteigenschappen

De antidepressieve effectiviteit van Valdoxan is aangetoond ten opzichte van placebo^{1,21} maar

ook ten opzichte van antidepressiva die veel worden gebruikt in de dagelijkse praktijk zoals venlafaxine^{2,3}, sertraline⁴ en fluoxetine²². In superioriteitsonderzoek blijkt Valdoxan effectiever dan fluoxetine bij patiënten met een ernstige depressie.²² Een bijkomend voordeel is dat patiënten zelf binnen twee weken aangeven zich beter, meer uitgerust en alerter te voelen.³ Een nieuw werkingsmechanisme dat geen invloed heeft op serotonine, brengt ook nieuwe verwachtingen ten aanzien van bijwerkingen met zich mee. De gevonden bijwerkingen waren meestal mild of matig en traden binnen de eerste twee weken op. De meest gerapporteerde bijwerkingen misselijkheid en duizeligheid waren meestal van voorbijgaande aard en leidden in het algemeen niet tot het staken van de therapie.⁹ Valdoxan heeft geen invloed op het gewicht en leidt niet tot seksuele disfunctie.⁹ Het staken van Valdoxan gaat niet gepaard met discontinuatie symptomen^{9,23}, waardoor geleidelijk afbouwen ook niet nodig is.⁹ De combinatie van de antidepressieve effectiviteit, de snelheid van werking en het gunstige tolerantieprofiel verhogen de kans op therapietrouw en daarmee ook de kans op herstel.^{5,9}

Verwachtingen voor de toekomst

De ontwikkeling van Valdoxan houdt niet op. Zo wordt verder onderzoek gedaan naar het werkingsmechanisme en de effectiviteit bij andere indicaties, zoals seizoensgebonden depressie en gegeneraliseerde angststoornis. De eerste resultaten bij gegeneraliseerde angststoornis zijn gepubliceerd.^{24,25}

De referenties bij dit artikel zijn op te vragen bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V. (tel. 0712-476191).



Nycomed doorbreekt de behandeling van pijn bij kanker.

Pijn is voor mensen met kanker zeer heftig. Nog teveel mensen worden hiermee dagelijks geconfronteerd. Nycomed richt zich daarom ook op geneesmiddelen die speciaal voor de behandeling van deze pijn zijn ontwikkeld.

Nycomed is een wereldwijd farmaceutisch bedrijf. In ruim 50 landen werken 12.000 mensen aan de ontwikkeling en het beschikbaar maken van innovatieve geneesmiddelen. Pijnbestrijding voor mensen met kanker neemt daarbij een belangrijke plaats in.

www.nycomed.nl



www.doorbraakpijnbijskanker.nl



NYCOMED