

NEDERLANDSE GALENUS PRIJS 2011



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
Tumorerichte 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 ‘tienermisleiding’ 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.



Dr. Koen Wiedhaup

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 wérkelijk 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

Nederland zet stappen richting een goed innovatieklimaat

ven – bijna allemaal spin-outs van de universitaire wereld – grijpen kansen aan nieuwe producten te ontwikkelen. Ze zijn klein en flexibel, hebben korte lijnen en kunnen rechtstreeks hun ken-

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.

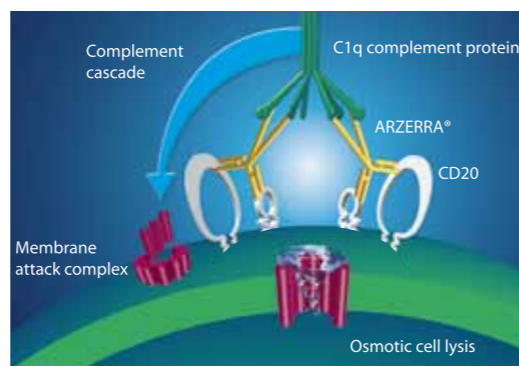
Toename chronische lymfatische leukemie
Nederland telt ruim 2700 patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Jaarlijks komen hier circa 600 volwassenen bij. Het is de meest voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen en treft vooral ouderen. De mediane leeftijd bij diagnose is 65-70 jaar. 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 corticosteroiden 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 pijn classificatie, 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 doorbraakpijn episode 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.

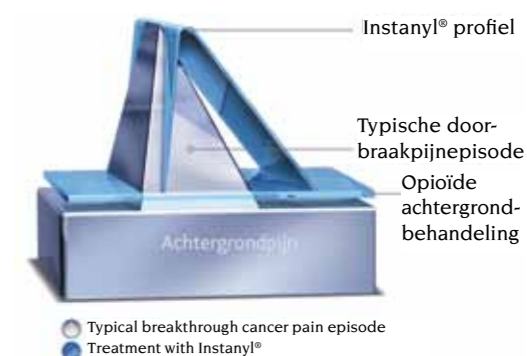
Intranasaal fentanyl

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 doorbraakpijn episode bij kanker.



Figuur 1. Profiel doorbraakpijn episode 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.

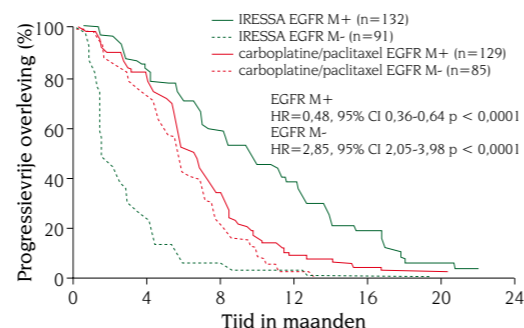
Iressa®: tumorgerichte therapie is eindelijk realiteit bij longkanker

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.



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 uren) 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).



Verkorte Productinformatie ARZERRA®

Samenstelling: Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat per injectieflacon 100 mg ofatumumab overeenkomend met 20 mg/ml ofatumumab. **Indicaties:** Arzerra is geïndiceerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. **Dosering:** Arzerra moet worden toegediend onder het directe toezicht van een arts die ervaring heeft met het toedienen van oncologische therapie en in een omgeving waarin volledige faciliteiten voor reanimatie direct beschikbaar zijn. **Premedicatie:** Patiënten dienen premedicatie met prednison, paracetamol en cetirizine te krijgen 30 minuten tot 2 uur voor de start van het infuus met Arzerra. Voor het doseringsschema zie de volledige productinformatie. **Dosering:** De aanbevolen dosering is 300 mg ofatumumab als eerste infusie en 2.000 mg ofatumumab tijdens alle volgende infusies. Het infusieschema bestaat uit 8 opeenvolgende wekelijkse infusies, 4 tot 5 weken later gevolgd door 4 opeenvolgende maandelijkse (dit betekent elke 4 weken) infusies. Eerste en tweede infusies: De startsnelheid van de eerste en tweede infusie met Arzerra dient 12 ml/uur te zijn. Tijdens de infusie dient de snelheid elke 30 minuten verdubbeld te worden tot maximaal 200 ml/uur. Volgende infusies: Als de tweede infusie is afgerond zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen de volgende infusies worden gestart met een snelheid van 25 ml/uur die elke 30 minuten wordt verdubbeld tot maximaal 400 ml/uur. Voor dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling zie de volledige productinformatie. **Speciale patiëntengroepen:** Voor doseringen bij speciale patiëntengroepen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ofatumumab of voor één van de hulpstoffen). **Waarschuwingen:** Ofatumumab is in verband gebracht met infusiereacties die hebben geleid tot tijdelijke onderbreking van het gebruik of staken van de behandeling. Premedicatie geeft minder infusiereacties, maar ze kunnen desondanks wel voorkomen, voornamelijk tijdens de eerste infusie. Infusiereacties kunnen omvatten: anafylactische gebeurtenissen, hartaandoeningen, koude rillingen/rigors, hoesten, cytokinenrijgavesyndroom, diarree, dyspneu, vermoeidheid, overmatig blozen, hypertensie, pyrexie, misselijkheid, pijn, pyrexie, rash en urticaria. Zelfs met premedicatie zijn er ernstige reacties, waaronder het cytokinenrijgavesyndroom gemeld na gebruik van ofatumumab. In geval van ernstige infusiereacties dient de infusie met Arzerra onmiddellijk te worden onderbroken en dient symptomatische behandeling te worden gestart. Patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde longfunctie kunnen een groter risico lopen op pulmonale complicaties door ernstige reacties en dienen tijdens de infusie met ofatumumab nauwkeurig gecontroleerd te worden. Bij patiënten met CLL kan het tumorlysisyndroom (TLS) optreden bij het gebruik van ciratumumab. Risicofactoren voor TLS zijn onder meer een hoge last van de tumor, hoge concentraties circulerende cellen (> 25.000/mm³), hypovolemie, niereinsufficiëntie en een verhoogde urinezuurspiegel en een verhoogde lactaatdehydrogenasespiegel voorafgaand aan de behandeling. Behandeling van TLS bestaat onder meer uit het corrigeren van de elektrolytenafwijkingen, het controleren van de nierfunctie, handhaving van de vloeistofbalans en ondersteunende zorg. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en overlijden zijn gerapporteerd bij CLL-patiënten die cytotoxiche farmacotherapie kregen, waaronder ofatumumab. De diagnose PML dient bij iedere patiënt die Arzerra gebruikt te worden overwogen, indien zij nieuwe neurologische tekenen en symptomen ontwikkelen of wanneer sprake is van verandering van reeds bestaande neurologische tekenen en symptomen. Indien de diagnose PML wordt vermoed dient de behandeling met Arzerra te worden gestaakt en dient te worden overwogen of doorverwijzing naar een neurolog noodzakelijk is. Er kan een hepatitis-B-infectie (HBV) optreden bij patiënten die ofatumumab gebruiken, waaronder een fatale infectie. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd. De behandeling met Arzerra moet worden gestaakt bij patiënten die ernstige of levensbedreigende hartzitme krijgen. **Interacties:** Er zijn geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen bekend. **Zwangerschap:** Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van ofatumumab bij zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** Zieer vaak: infectie, van de lagere luchtwegen, waaronder pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, neutropenie, anemie, rash. **Vaak:** sepsis, waaronder neutropenische sepsis en septische shock, herpes virusinfectie, urtwegsinfectie, verliesgewicht, trombocytopenie, leukopenie , anafylactische reactie, overgevoeligheid, tachycardie, hypertensie, bronchospasme, hypoxie, dyspneu, ongemak op de borst, faryngolaryngeale pijn, hoesten, nasale verstopping, dunne darmobstructie, diarree, misselijkheid, urticaria, pruritus, overmatig blozen, rugpijn, cytokinenrijgavesyndroom, pyrexie, rigors, koude rillingen, hyperhidrose, vermoeidheid. **Soms:** agranulocytose, coagulopathie, rode celaplasie, lymfopenie, tumorlysisyndroom. **Verpakking:** Elke verpakking van Arzerra bestaat uit een glazen injectieflacon met een latexvrije bromobutylplaatje en een aluminium verzegeling en bevat 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (100 mg). Arzerra wordt geleverd in 3 injectieflacons (EU/1101625/001). Aflevering en prijs: Arzerra wordt niet vergoed. U.R. en voor de prijs zie G-standaard. Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde "voorraadelijke toelating".

Voor medische vragen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (anri.2011).

GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist. Verkorte Productinformatie (februari 2011)



www.gsk.nl



<p>Verkorte productinformatie IRESSA® (08JUL2009)</p> <p>Farmaceutische vorm en samenstelling: IRESSA® 250 mg, filmomhulde tabletten bevat respectievelijk 250 mg gefitinib en 163,5 mg lactose (als monohydraat) per tablet. Farmacotherapeutische categorie: Proteïnekinasereceptor ATC code: L01XE02 Indicatie: IRESSA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-TK mutaties. Dosering: Behandeling met IRESSA moet geleiteteerd worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van gefitinib. De aanbevolen dosering van IRESSA is eenmaal daags één tablet van 250 mg. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van IRESSA bij kinderen en adolescenten. Patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh B of C) als gevolg van levercirrose hebben verhoogde plasmaconcentraties van gefitinib en dienen daarom nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 20 ml/min, omdat beperkte gegevens beschikbaar zijn. Patiënten met een bekend genotype van trage CYP2D6-metabolisatie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen. Bij patiënten voor wie de bijwerkingen diarree en/of huidaandoeningen ondraaijlijk zijn, kan de behandeling onderbroken (maximaal 14 dagen) waarna de behandeling weer gestart kan worden met de dosis 250 mg. Bij patiënten die de behandeling na een onderbreking niet kunnen verdragen, moet IRESSA worden gestopt. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Borstvoeding. Waarschuwingen en voorzorgen: Bij de beoordeling van de EGFR-mutatiestatus van een patiënt is het belangrijk dat een goed- gevalideerd en robuuste methode wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve uitkomsten te vermijden. Wanneer patiënten een verslechtertng van respiratoire symptomen, zoals dyspneu, hoest en koorts ervaren, dient de behandeling met IRESSA te worden onderbroken en dient de patiënt onmiddellijk onderzocht te worden. Indien interstitiële longziekte wordt bevestigd, dient de behandeling met IRESSA te worden gestaakt. Het periodiek testen van de leverfuncties wordt aanbevolen. Bij de aanwezigheid van milde tot matige veranderingen van de leverfunctie dient IRESSA met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij ernstige veranderingen van de leverfunctie dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen. IRESSA bevat lactose. Aan patiënten dient te worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp te zoeken bij ieder oogsymptoom en bij ernstige of persistente diarree, misselijkheid, braken of anorexie. Gefitinib dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk, en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling. Interacties: Krachtige remmers van de CYP3A4-activiteit (zoals ketoconazol, posaconazol, voriconazol, proteaseremmers, claritromycine, telitromycine) kunnen de plasmaconcentraties van gefitinib verhogen. Krachtige CYP2D6 remmers kunnen bij snelle CYP2D6 metabolisereaders leiden tot een tweevoudig verhoogde plasmaconcentratie van gefitinib. Bij gelijktijdige behandeling van IRESSA met krachtige CYP3A4- of CYP2D6 remmers dient de patiënt daarom nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen van gefitinib. Stoffen die inducerders zijn van de CYP3A4-activiteit kunnen het metabolisrne verhogen en de plasmaconcentraties van gefitinib verlagen en daarbij de werkzaamheid van IRESSA verminderen. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen (zoals fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, barbituraten of St. Janskruid) dient daarom vermeden te worden. Geneesmiddelen die een significante verhoging van de gastrische pH veroorzaken zoals protonpompremmers en H₂-antagonisten, kunnen de biologische beschikbaarheid en de plasmaconcentraties van gefitinib verlagen. Antacida kunnen hetzelfde effect hebben wanneer deze regelmatig vrijwel gelijktijdig met IRESSA worden ingenomen. Gelijktijdige toediening van gefitinib met CYP2D6 substraten kan leiden tot een kleine verhoging van de substraat blootstelling. Daarom dient bij CYP2D6 substraten met een nauw therapeutisch bereik een dosisaanpassing overwogen te worden. Gefitinib kan het neutropeneffect van vinorelbine verergeren. INR verhogingen en/of bloedingen zijn gerapporteerd bij enkele patiënten die gelijktijdig warfarine gebruiken. Bijwerkingen: Zeer vaak (≥1/10): anorexie, mild of matig (CTC graad 1 of 2); diarree, voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2); braken, voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2); misselijkheid, voornamelijk mild (CTC graad 1); stomatitis, voornamelijk mild (CTC graad 1); alanine-aminotransferase verhoogd, voornamelijk mild of matig; huidreacties voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2) pustuleuze huiduitslag, soms jekend met droge huid, op een erythematuze basis; asthenie, overwegend mild (CTC graad 1). Vaak (≥1/100 tot <1/10): conjunctivitis, bifaritis, en droog oog, voornamelijk mild (CTC graad 1); bloedingen, zoals epistaxis en hematurie; interstitiële longziekte (1,3%), vaak ernstig (CTC graad 3-4), gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd; dehydratie, ten gevolge van diarree, misselijkheid, braken of anorexie; droge mond, overwegend mild (CTC graad 1); aspartaataminotransferase verhoogd, overwegend mild of matig; totaal bilirubine verhoogd, overwegend mild tot matig; leveraandoeningen; algemene symptomaatiese laboratorium verhogingen in bloedcreatinine; proteïnurie; pyrexie. Soms (≥1/1.000 tot <1/100): hoorned, hoorned en soms gepaard gaand met afwijkende wimpergroei; pancreatitis; allergische reacties, inclusief angio-oedeem en urticaria. Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000): hepatitis; toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom en erythema multiforme. Afleverstatus: U.R., volledige vergoeding. Uitgebreide productinformatie: Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl (SPC-tekst IRESSA® goedgekeurd 24 juni 2009). Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.</p>	
<p>Referenties</p> <p>1. Mok TS et al. NEJM 2009; 361(10):947-57</p> <p>2. SPC tekst Iressa, goedgekeurd 24 juni 2009</p>	
<p>AstraZeneca </p> <p>IRESSA®</p> <p>gefitinib</p>	

Referenties: 1. SmPC Instanyl® 50, 100, 200 µg/dosis, juli 2009 2. Christrup LL et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. Clin Ther 2008;30:469-481 3. Kress HG et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 mg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-minute open-label extension treatment period. Clin Ther 2009;31 4. Mercadante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain – an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009;25(11):2805-2815



Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing. Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing. Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: 1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan respectievelijk 500, 1000 en 2000 microgram fentanyl. 1 dosis (100 microliet) bevat respectievelijk 50, 100 en 200 microgram fentanyl. **Farmaceutische vorm:** Neusspray, oplossing. **Huiden:** Huidrepare oplossing. **Therapeutische indicaties:** Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is. Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transmormale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Voor verdere informatie, zie de volledige IB-tekst. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gebruik bij opioïd-naieve patiënten. Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen. Eerdere faciale radiotherapie. Tenugkerende epistaxisaanvallen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Zoals bij alle krachtige opioïden kan er klinisch significante respiratoire depressie optreden bij gebruik van fentanyl en moeten patiënten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus is het risico op respiratoire depressie bij deze patiënten lager. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen. Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken en de weerstand van de luchtwegen verhogen. Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetic van Instanyl is niet gevalueerd; wanneer fentanyl intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten. Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma. Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdstlet. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Instanyl dient daarom met zorg te worden toegediend aan patiënten met bradytarmie. Opioïden kunnen hypotonie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotonie en/of hypovolemie. Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden. De totale blootstelling aan fentanyl bij opioïd-naieve patiënten wordt verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of adernstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen. De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (> 1/100 en < 1/10); soms (> 1/1.000 en < 1/100); zelden (> 1/10.000 en < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Psychische stoornissen: Soms: afhankelijkheid, insomnie. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn. Soms: sedatie, myoclonus, parasthesie, dysgieusie. Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen: Vaak: vertigo. Soms: kinetosis. Hartaandoeningen: Soms: hypotensie. Bloedvataandoeningen: Vaak: blozen, opvliegers. Ademhalingsstelsel-, borstkaast- en mediastinum-aandoeningen: Vaak: keelirritatie. Soms: respiratoire depressie, epistaxis, sneeuwzwer, rhinorrhoe. Maagdarmstelselaandoeningen: Vaak: misselijkheid, braken. Soms: constipatie, stomatitis, droge mond. Huid- en onderhuidsaandoeningen: Vaak: hyperhidrose. Soms: pijnlijke huid, pruritus. Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen: Soms: pyrexie. **Overige informatie:** Farmacotherapeutische groep: fenylypiperidinderivaten. ATC-code: 02AB03. **Kanalen:** Registratie: NL, Nederland; DK, Denemark; SE, Zweden; BE, België; DE, Duitsland; NO, Noorwegen; FI, Finland; S, Spanje; I, Italië; is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Nycomed bv, Hoofddorp. In het Register ingeschreven onder EU/1/09/531/001-009.

Voor ondersteunend educatief materiaal, zie www.instanyl.nl (augustus 2009)



VALDOXAN® 25 mg Werkzame stof: agomelatine.

Indicatie: VALDOXAN® is aangewezen voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosering is 25 mg, eenmaal daags oraal voor het slapen gaan. Inname onafhankelijk van de maaltijd. De leverfunctie moet worden onderzocht bij alle patiënten, bij de aanvang van de behandeling en periodiek daarna. *Kinderen en jongeren:* Valdoxan wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid. *Oudere patiënten:* De werkzaamheid bij ouderen (≥ 65 jaar) is niet duidelijk aangetoond. Wegens beperkte klinische data van Valdoxan bij patiënten ≥ 65 jaar met depressie is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan deze patiënten. *Patiënten met gestoorde nierfunctie:* Er werd geen relevante verandering vastgesteld van de farmacokineticse parameters van agomelatine bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Gezien het beperkte aantal klinische data bij gebruik van Valdoxan bij depressieve patiënten met een ernstig of matig gestoorde nierfunctie is voorzichtigheid geboden. *Patiënten met leverinsufficiëntie:* Valdoxan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. *Staken van de behandeling:* Bij het staken van de behandeling is geleidelijke vermindering van de dosering niet nodig. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen. Leverinsufficiëntie (i.e. cirrhosis of een actieve leveraandoening), inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine). **Bijwerkingen:** o.a. hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, somnolentie, migraine, misselijkheid, diarree, constipatie, pijn in de bovenbuik, hyperhidrosis, rugpijn, moeheid, angst, verhogingen in ALAT en/of ASAT. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Gebruik niet aanbevolen bij kinderen en jongeren. Valdoxan mag niet gebruikt worden bij oudere patiënten met dementie, in combinatie met potente CYP1A2 remmers, Lapp-lactasedeficiëntie, glucoselaactose malabsorbtie. Voorzichtigheid geboden bij patiënten met manie/hypomanie, bij patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen/gedachten, combinatie met matige CYP1A2 remmers, patiënten met obesitas/overgewicht/niet-alcoholische leververvetting, of aan patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren of geneesmiddelen die geassocieerd zijn met een risico op leverbeschadiging. **Interacties:** *Mogelijke interacties die van invloed zijn op agomelatine:* Agomelatine wordt voornamelijk door CYP1A2 (90%) en CYP2C9/19 (10%) omgezet. Geneesmiddelen die een interactie hebben met deze isoenzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen. Fluvoxamine, een potente remmer van CYP1A2 en een matige remmer van CYP2C9, remt de omzetting van agomelatine in belangrijke mate waardoor de blootstelling aan agomelatine 60 maal (reeks 12-412) toeneemt. Om deze reden is gelijktijdige toediening van agomelatine en krachtige CYP1A2-remmers (bv. Fluvoxamine, ciprofloxacine) geontra-indiceerd. De combinatie van agomelatine met oestrogen (gematigde CYP1A2-remmers) leidt tot een veelvuldig verhoogde blootstelling van agomelatine. Hoewel er geen specifieke veiligheidsaspecten werden vastgesteld bij de 800 patiënten die in combinatie met het oestrogen werden behandeld, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van agomelatine met andere gematigde CYP1A2-remmers (bv. Propranolol, grepafloxacine, enoxacine), totdat er meer ervaring hiermee is. *Mogelijke interacties met agomelatine die van invloed zijn op andere geneesmiddelen:* *In vivo*, geeft agomelatine geen inductie van CYP 450 isoenzymen. Agomelatine remt noch CYP1A2 *in vivo* noch CYP 450 *in vitro*. Om deze reden zal agomelatine de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP 450 worden omgezet niet beïnvloeden. *Geneesmiddelen met een sterke plasma eiwitbinding:* agomelatine heeft geen invloed op vrije geneesmiddelenconcentraties van geneesmiddelen met een sterke binding aan plasma-eiwitten of andersom. *Andere medische producten:* In fase 1 klinische onderzoeken is er geen bewijs gevonden van farmacokineticse of farmacodynamische interactie met geneesmiddelen die tegelijkertijd met Valdoxan voorgeschreven zouden kunnen worden bij de doelgroep populatie. Deze geneesmiddelen zijn: benodiazepines, lithium, paroxetine, fluconazol en theofylline. *Alcohol:* De combinatie van Valdoxan en alcohol is niet aan te raden. *Elektroshocktherapie (EST):* Er zijn geen ervaringen met gelijktijdige toepassing van agomelatine en EST. Uit onderzoek bij dieren zijn geen proconvulsieve eigenschappen naar voren gekomen. Om deze reden worden klinische gevolgen van gelijktijdige toepassing van EST en Valdoxan als onwaarschijnlijk beschouwd. **EU nummer:** EU/1/08/499/003. Raadpleeg de volledige productinformatie (1B-tekst) voor meer informatie over **VALDOXAN 25 mg**. Servier Nederland Farma B.V., Einsteinweg 5b, 2333 CC Leiden, 071-5246700.



Reglement

Galenusprijzen

De jury van de Galenusprijs kent jaarlijks twee prijzen toe: De **Galenus Geneesmiddelenprijs**, bestaande uit een gouden medaille, belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik.

De **Galenus Researchprijs** bestaande uit een gouden medaille en een geldprijs ter waarde van € 5.500, 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. Dit geneesmiddel dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse dan wel een Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

Artikel 2

- De gegevens over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen, moeten uiterlijk op 23 maart 2011 in 12 exemplaren worden ingezonden met de vermelding “Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs”.
- Het dossier mag in totaal niet meer dan 60 A4-bladzijden beslaan.
- Dit dossier moet ten minste de volgende elementen bevatten:
 - een motivatie waarin de indiener vermeldt waarom het betreffende geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt (innovatief/betekenisvol);
 - informatie met betrekking tot preklinische en klinische evaluatie;
 - relevante publicaties voor zover niet in de andere paragrafen opgenomen.

Artikel 3

De winnaar van de Galenus Geneesmiddelenprijs komt tevens in aanmerking voor de mededinging aan de Internationale Galenusprijs die tweejaarlijks wordt uitgereikt.

Galenus Researchprijs

Artikel 4

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 5

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, verricht bij een Nederlandse instelling;
- bezetten geen gewone leerstoel;
- of vormen een researchteam, waarvan de leider aan de hierboven genoemde voorwaarden voldoet.

Artikel 6

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

Artikel 7

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs** kunnen zich zelf aanmelden dan wel door derden worden voorgesteld. Een aanmelding of aanbeveling dient gezeld 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 vijf) sleutelpublicaties et cetera mogen worden meegestuurd. De totale omvang mag niet meer dan 60 pagina's A4 zijn. Het geheel moet in twaalfvoud worden ingestuurd met de vermelding ‘Kandidaat Galenus Researchprijs’. Ondersteunende brieven – door de aanmelder of anderen – worden aanbevolen.

Algemeen

Artikel 8

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

Artikel 9

De beslissingen van de jury zijn onherroepelijk.

Artikel 10

Inzendingen voor zowel de Galenus Geneesmiddelenprijs als de Galenus Researchprijs, moeten vóór 23 maart 2011 worden gestuurd naar het secretariaat van de Galenusprijs:

Stichting Galenusprijs Nederland

p/a: Ph. A. de l'Orme

Koningin Emmalaan 35

1191 BL Ouderkerk aan de Amstel

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