

SPECIAL

PatientCare

MEI 2009



HENK TIMMERMAN:

Imagine...



JOSÉE HANSEN:

'Op geneesmiddelen moet je kunnen vertrouwen'



Galenusprijskandidaten 2009

Altargo® GlaxoSmithKline | Celsentri® Pfizer bv | Isentress® Merck Sharp & Dohme BV | Pradaxa® Boehringer Ingelheim bv | Relistor® Wyeth Pharmaceuticals bv | Tasigna® Novartis Pharma B.V. Xarelto® Bayer Schering Pharma



INVESTEREN IN EEN BETERE KWALITEIT VAN LEVEN

Passie voor innovatie. Omdat een nieuw medicijn het verschil kan maken in het leven van een patiënt. Dat is al meer dan 100 jaar de drijfveer van MSD. Met als resultaat een indrukwekkende reeks van medicijnen en vaccins.

Ons werk is nooit af. Omdat innovatie niet stopt. En omdat we iedere dag werken aan programma's om onze medicijnen overal ter wereld bij de mensen te krijgen die ze nodig hebben.

Het resultaat van jaren succesvol onderzoek:

- Baanbrekende medicijnen tegen HIV/AIDS, astma, hart- en vaatziekten en diabetes
- Het eerste vaccin tegen de belangrijkste verwekkers van baarmoederhalskanker
- Effectieve bestrijding van rivierblindheid in Afrika en Latijns-Amerika
- Toekomstige nieuwe medicijnen voor de behandeling van kanker en alzheimer

Voor meer informatie: www.msd.nl



Inhoud

Imagine... 4

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

Samenstelling jury Galenusprijs 6

'Op geneesmiddelen moet je kunnen vertrouwen' 7

Interview met drs. Josée M.M. Hansen,
Hoofdinspecteur Geneesmiddelen en Medische technologie bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg

'Een dag heeft 24 uur. Daarin kun je heel wat doen', meent Galenusprijs jurylid drs. Josée M.M. Hansen lachend. Zij is Hoofdinspecteur Geneesmiddelen en Medische technologie bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, en leidt daarnaast een groot WHO-project voor medische hulpmiddelen, 'Priority Medical Devices'. Gemiddeld brengt ze haar halve werkweek door op het hoofdkantoor van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in Genève. In dit interview met *PatientCare* spreekt zij over veilig geneesmiddelengebruik.



Galenus Geneesmiddelenprijs

• Altargo® 11

Het eerste nieuwe antibioticum in bijna tien jaar

• Celsentri® 12

Goed nieuws voor hiv-patiënten

• Isentress® 13

Eerste in een nieuwe klasse geneesmiddelen tegen hiv-1-infectie

• Pradaxa® 14

Effectieve, orale antistolling, zonder labcontrole

• Relistor® 15

Doorbraak bij opioïdgeïnduceerde obstipatie

• Tasigna® 16

De opvolger van de Magic Bullet

• Xarelto® 17

Een innovatief oraal antistollingsmiddel

Reglement Galenusprijs 18

ISSN 0770 - 4224
Speciale uitgave - mei 2009

REDACTIE
Hoofdredacteur: drs. L.M. Bonapart
Eindredacteur: mw. L. Smit
redactie@patientcare.nl

UITGEVER
Ph.A. de l'Orme

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE
CMPMedica Netherlands bv
Gebouw Keynes - Hogehilweg 8f
1101 CC Amsterdam
Tel. 020 312 31 20
Fax 020 312 31 21
patient.care@nl.cmpmedica.com



Druk: Ter Roye N.V. Oostkamp.
PatientCare wordt gedrukt op 100% chloorvrij papier. Niets uit dit tijdschrift mag worden overgenomen door druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. *PatientCare* is een wettig gedeponeerde naam van Advanstar Communications Inc.

©Copyright CMPMedica Netherlands bv 2009

Deze speciale editie van *PatientCare* kwam mede tot stand met de medewerking van de farmaceutische bedrijven, die inhoudelijk verantwoordelijkheid zijn voor hun specifieke pagina.

PatientCare is een blad dat grotendeels bestaat uit bijdragen van praktiserende artsen. Noch de redactie, noch de uitgever van *PatientCare* kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze editie. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Artsen die informatie uit de artikelen in praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortspruiten uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Column

Imagine...

In een land dat gekenmerkt wordt door een hoge mate van individuele welvaart – ja, ik heb het over Nederland - blijken toch velen ontevreden te zijn over diverse aspecten van de samenleving waar ze zelf deel van uitmaken. Luxeproblemen zijn tegelijkertijd geen uitzonderingen.

Ons onderwijssysteem deugt niet, evenmin als de politie. Het openbaar vervoer, hou me erover op. De gezondheidszorg? Zou niet slechter kunnen, wordt dan gezegd. Vaak is de kritiek onterecht en op zijn minst erg gekleurd. Andere keren lijkt er wel degelijk reden voor ontevredenheid te zijn, zoals recentelijk rond de cultuur bij het topmanagement van financiële instellingen en de bonuspraktijken.

Bij de voorbeelden van onderdelen van de samenleving waar men ontevreden over is, kan ook de farmaceutische industrie worden genoemd. Onlangs vond Nefarma het nodig een debat te organiseren over het imago dat geneesmiddelen en de producenten ervan bij het publiek hebben en welke rol de media hierbij spelen. In NRC *Handelsblad* stond onlangs een oproep waarin gepleit werd nu eens op te houden met de zwartmakerij van de farmaceutische industrie en wat positieve aandacht te hebben voor de voordelen van de producten, de geneesmiddelen, die deze industrie op de markt brengt.

Hoe is het negatieve imago te verklaren? Zit er een grond van waarheid in of is het gewoon een luxeprobleem? Allemaal vragen die opkomen als er weer een Galenus Geneesmiddelenprijs voor het meest innovatieve en betekenisvolle geneesmiddel wordt uitgereikt.

In 1984 verscheen er een buitengewoon interessant boekje *Man and Mouse*, geschreven door een vooraanstaand farmacoloog William Paton. Het gaat in dit boekje vooral over de noodzaak van



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman,
juryvoorzitter Galenusprijs

dierproeven, maar de auteur gaat ook zorgvuldig in op de vraag waarom het publiek vaak zo negatief is over geneesmiddelen. In deze column is er onvoldoende ruimte om op alle argumenten die Paton noemt in te gaan, maar zijn voornaamste argument laat zich omschrijven als *onwetendheid*. Een ander argument van Paton betreft het *verwachtingspatroon*; de auto-industrie maakt auto's die zonder problemen starten en ook rijden. Maar de farmaceutische industrie? De ondeskundige lijkt niet te begrijpen dat er een reden is voor het achterwege blijven van goede geneesmiddelen voor bepaalde ziekten en is het gewoon gaan vinden dat andere, vroeger levensbedreigende aandoeningen 'onschuldig' en beheersbaar zijn geworden, zegt Paton in zijn ook nu nog zeer lezenswaardige betoog.

Onwetendheid bij niet-deskundigen

is vervelend, maar laat zich verklaren. Onwetendheid bij degenen die het publiek moeten voorlichten, is ernstig en leidt tot ongewenste situaties. De vraag dringt zich evenwel op of het bij de wetenschaps- en onderzoeksjournalisten wel om onwetendheid gaat, of dat er ook gewoon sprake kan zijn van agressie en vijandigheid, om welke reden dan ook. Er zijn tv-uitzendingen over geneesmiddelen die buitengewoon agressief zijn tegen bepaalde producten (*Radar*, cervixkankervaccins). In de geschreven pers is de journalist Joop Bouma vrijwel zonder uitzondering negatief over zowel de farmaceutische industrie als over farma. Hij schrijft uitsluitend over pillen en pillenfabrikanten, hoewel hij tijdens het genoemde Nefarma-debat het woord medicijn toch wel leek te kennen. Is Bouma ondeskundig? Mogelijk is dat zo; er is bij hem evenwel zeker sprake van agressie!

Geneesmiddelen zouden in de meeste gevallen beter niet de eerste keuze voor een medische behandeling moeten zijn, de meeste zijn verre van ideale producten en ook op de farmaceutische industrie valt best het een en ander aan te merken. Maar toch. Stel je voor... Zoals John Lennon dat doet in zijn wondermooie lied *Imagine*. '*Imagine all the people living for today*'; geen zorgen voor morgen. Stel je voor er waren geen geneesmiddelen, er was geen farmaceutische industrie. Ja stel je voor we hadden geen geneesmiddelen die werkten. Dan hadden we nog steeds de gevaarlijke metaalverbindingen, de meestal onwerkzame kruiden. Dan was longontsteking nog gevaarlijk voor iedereen, dan werden dwangbuizen nog volop toegepast, waren er nog veel maagzweerpatiënten, was een hiv-infectie een zekere voorbode van

aids, was...

Het op grote schaal produceren van werkzame geneesmiddelen werd mogelijk door de voortgang in de wetenschap (NB wetenschap gaat nooit achteruit). De organisch-chemische synthese (sinds rond 1850) als een onderdeel van de industriële revolutie; de inzichten in fysiologie en pathologie, biochemie, en moleculaire biologie. In 150 jaar zijn veel ziekten verdwenen of behandelbaar geworden. En ook nu is er nog steeds indrukwekkende vooruitgang; nog niet zo lang geleden leek een vaccin tegen kanker een onmogelijkheid, nu lijkt een onwaarschijnlijke bijwerking meer aandacht te krijgen dan het waarschijnlijke positieve effect!

Er valt veel goeds over de farmaceutische industrie te vertellen, en ook wel een paar minder goede dingen. Maar over geneesmiddelen kan eigenlijk alleen maar in positieve zin gesproken worden. Niet in de zin dat alle geneesmiddelen ideaal zijn; er zijn zelfs geen ideale geneesmiddelen. Maar ieder geneesmiddel dat de toets der beoordeling van de daartoe ingestelde commissie (registratie) heeft doorstaan draagt in positieve zin bij aan de genezing van zieken, aan een verbetering van de kwaliteit van leven, of zelfs aan levensgeluk. Dat gaat vaak ten koste van ook negatieve consequenties (geen actief middel zonder bijwerking!) en er moet geld voor worden neergeteld.

Ook in 2009 wordt er weer een winnaar van de Galenus Geneesmiddelenprijs gepresenteerd: het zal voldoen aan de criteria innovatief en betekenisvol. In hoeverre het nieuwe middel aan de hoge verwachtingen gaat voldoen, blijft de vraag. De werkelijke betekenis van een therapeuticum komt pas vast te staan bij een wijd gebruik, zeldzame, en ook ernstige bijwerkingen komen pas bij brede

toepassing aan het licht. Dat is nou eenmaal niet anders, daar zou begrip voor moeten zijn. Ook bij de kritische journalisten en nieuwsmakers!

Imagine er waren geen geneesmiddelen, er kwamen geen nieuwe geneesmiddelen. Je zou je het inderdaad niet moeten voorstellen!

Prof. dr. H. Timmerman
Emiritus hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Samenstelling jury Galenusprijs

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

Professor dr. H. Timmerman

Juryvoorzitter, emeritus hoogleraar Farmacochemie

Vrije Universiteit Amsterdam

Professor Timmerman heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale jury

Professor dr. C.J. van Boxtel

Emeritus hoogleraar Klinische Farmacologie

Universiteit van Amsterdam

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

Hoogleraar Farmacotherapie

Rijksuniversiteit Groningen

Professor dr. M. Danhof

Hoogleraar Farmacologie en wetenschappelijk directeur Leiden-Amsterdam Center for

Drug Research

Universiteit Leiden

Drs. J.M.M. Hansen

Hoofdinspecteur medische producten bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg

Den Haag

Professor dr. H.G.M. Leufkens

Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Den Haag

Professor dr. J.F.M. Smits

Hoogleraar Farmacologie

Universiteit Maastricht

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie

Afdeling Farmacologie & Toxicologie

UMC St Radboud

Professor dr. J. Verhoef

Hoogleraar Medische Besmettingsleer, in het bijzonder de Klinische Microbiologie en

Infectieziekten

UMC Utrecht

Professor dr. D. de Zeeuw

Hoogleraar Klinische Farmacologie

UMC Groningen

Voorzitter FIGON



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Interview

'Op geneesmiddelen moet je kunnen vertrouwen'

'Een dag heeft 24 uur. Daarin kun je heel wat doen', meent Galenusprijs jurylid drs. Josée M.M. Hansen lachend. Zij is Hoofdinspecteur Geneesmiddelen en Medische technologie bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, en leidt daarnaast een groot WHO-project voor medische hulpmiddelen, 'Priority Medical Devices'. Gemiddeld brengt ze haar halve werkweek door op het hoofdkantoor van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in Genève. In dit interview met *PatientCare* spreekt zij over veilig geneesmiddelengebruik.



Drs. Josée M.M. Hansen,
jurylid Galenusprijs

Na haar studie farmacie en een werkkring als apotheker ging Josée Hansen bij een farmaceutisch bedrijf in Nicaragua aan de slag. Vervolgens werkte zij zeven jaar bij de Azivo Apotheek in Den Haag, en vanaf 1992 bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij was betrokken bij een aantal WHO-projecten op het gebied van de geneesmiddelenvoorziening in ontwikkelingslanden. Eind jaren tachtig was zij bestuurslid van de stichting Farmacie en Ontwikkelingssamenwerking, inmiddels opgegaan in *Farmacie Mondial*.

'Als iemand je een ziekenhuis vol apparatuur geeft, weet je niet of dat je grootste vriend of je grootste vijand is, want de instandhouding kost ongelooflijk veel geld', zei men indertijd -en overigens ook nu nog - in Nicaragua volgens Hansen. 'En vaak is een goed toegankelijke eerstelijnsvoorziening minstens zo effectief.' Een belangrijk wapenfeit van de WHO was het opstellen van een lijst met essentiële geneesmiddelen, nu 25 jaar geleden. 'Je moet eerst kiezen wat je wilt behandelen en daarvoor goede producten in huis halen. Vervolgens moeten mensen die goed gaan gebruiken. Dat is lastiger dan het lijkt. Het beeld leeft voort

dat dure geneesmiddelen beter zijn. Als je een goede infrastructuur hebt, de wereldmarkt goed kent en kwaliteitskennis hebt, zodat je weet waar je die essentiële geneesmiddelen goed en goedkoop kunt inkopen, dan ben je spekkoper.'

Geen kompas

'Het draait om keuzes maken. Ook in de *high resource countries*, om in WHO-termen te blijven.' Hansen verbaast zich wel eens dat onze overheid wél nationale milieubeleidsplannen en nota's ruimtelijke ordening maakt, maar niet op een duidelijk kompas koerst voor onze toekomstige gezondheidszorg. 'Wat zouden wij idealiter willen? Hier krijgen veldpartijen de regie, terwijl de overheid zich op afstand houdt.'

Gelukkig ligt er inmiddels een onderzoeks- en ontwikkelingsagenda voor geneesmiddelen, die is opgesteld vanuit volksgezondheidsperspectief. Er is een Top Instituut Pharma, waarin het ministerie, de universiteiten en de industrie samenwerken. 'Grootste prioriteiten voor de volksgezondheid zijn effectieve antibiotica en medicijnen tegen een pandemie van griep. Bovendien staan nieuwe medicijnen tegen hart- en vaatziekten,

alzheimer en depressie hoog op het verlanglijstje. Innovatie in het geneesmiddelenonderzoek blijft hard nodig. Daarom is de Galenusprijs zo'n mooi initiatief! Steeds vaker zijn nieuwe medicijnen gericht op kleine patiëntengroepen. De grote klappers, zoals cholesterolverlagers, zijn gemaakt. Het is nog maar de vraag of er veel nieuwe *blockbusters* komen.'

Streng, maar rechtvaardig

Als Hoofdinspecteur Hansen verantwoordelijk voor het toezicht op geneesmiddelen en medische technologie. Tot haar werkterrein behoren ook bloed, weefsel en organen, en toezicht op klinisch onderzoek, bijvoorbeeld met gentherapie en stamcellen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), een zelfstandig bestuursorgaan, beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier en geeft de handelsvergunning af om geneesmiddelen op de markt te brengen. De Inspectie maakt deel uit van het ministerie van VWS. Voor het toezicht op geneesmiddelen en medische hulpmiddelen opereert de Inspectie in een Europees netwerk. De bedrijven worden in Europa op een gelijkwaardige manier geïnspecteerd. Een gelijk speelveld moet voor alle bedrijven eerlijke concurrentie mogelijk maken. 'Onze kerntaak als Inspectie is zorgen dat er goede en veilige producten beschikbaar komen. We willen streng, maar rechtvaardig zijn. Een te streng beleid belemmert bedrijven onnodig, maar als we te slap zijn, loopt de consument gevaar en kan de reputatie van bedrijven door ongedeelijke producten beschadigd raken.'

Tegenwoordig zitten de grootste producenten van actieve farmaceutische ingrediënten (API's) in China. 'Europa is afhankelijk van een bron waar we geen

enkel zicht op hebben. De Chinese overheid doet zijn best, maar het is moeilijk om greep op deze fabrikanten te krijgen. Europese landen overleggen nu over de vraag waar de risico's zich gaan voordoen.'

Tot haar werkterrein horen geavanceerde technologieën die de traditionele grens tussen geneesmiddel, medisch hulpmiddel en lichaamsmateriaal overschrijden, zowel op het gebied van diagnostiek als therapie. Razendsnelle ontwikkelingen zijn er bijvoorbeeld rond nanotechnologie en diagnostische DNA- en eiwit-tests (*lab-on-a-chip*), kunstmatige organen, minimaal invasieve chirurgie, al dan niet ondersteund door operatierobots, stamcel- en gentherapie. 'Een goed toezicht vergt nieuwe Europese samenwerkingsverbanden. Toezicht op de nieuwe producten, de *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP's) die ziekenhuizen, meestal academische centra, zelf maken binnen de zogenoemde *hospital exemptions*, berust bij de Inspectie.'

'Grootste prioriteiten voor de volksgezondheid zijn effectieve antibiotica en medicijnen tegen een pandemie van griep.'

Off-label gebruik

In de nieuwe Geneesmiddelenwet (juli 2007) heeft Nederland als een van de weinige landen ter wereld een artikel over off-label gebruik opgenomen. Artikel 68 van de nieuwe wet schrijft voor dat off-label gebruik niet is toegestaan, tenzij er een Behandelrichtlijn is.

Het CBG of de *European Medicines Agency* (EMA) beoordelen de werkzaamheid/schadelijkheidsbalans voor een bepaalde indicatie, maar vervolgens gaan mensen ze dan ook off-label, dus buiten de geregistreerde indicatie, toepassen. Zo was Vioxx geregistreerd voor artrose. Vervolgens ging men Vioxx echter ook voor acute pijnklachten gebruiken. Er ontstonden hartproblemen als bijwerking en er overleden mensen. Daarom werd Vioxx in 2004 van de markt gehaald.

'Nu is de cynische situatie ontstaan dat een geneesmiddel dat goede resultaten gaf bij patiënten waarvoor het middel was geïndiceerd van de markt is gehaald vanwege bijwerkingen bij gewone pijnklachten, waarvoor het middel niet geregistreerd stond. Veel mensen vinden dat het niet van de markt gehaald had hoeven worden voor de on-label toepassing. We weten nog niet goed raad met die off-label problematiek. Want als je alle off-label gebruik zou verbieden, zet je de geneeskunde stil.'

RIVM-onderzoek in opdracht van de Inspectie laat zien dat off-label gebruik vrij vaak voorkomt. Van alle medicijntoepassingen is 50 tot 60% off-label gebruik. 'Vrijwel alle geneesmiddelen zijn alleen getest in een onderzoekspopulatie van gezonde volwassenen en meestal niet op zieke oude mensen of op kinderen. Daardoor is bijvoorbeeld niet tijdig onderkend dat bepaalde antidepressiva bij adolescenten mogelijk kunnen aanzetten tot suïcide.'

De Koninklijke Maatschappij voor Geneeskunst, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) pakken in samenwerking met CBG en inspectie het off-label probleem op in een driestappenplan bestaande uit prioriteren, patiënten goed informeren en bijwerkingen bij off-label gebruik zorgvuldig registreren door melding bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. 'Artsen moeten zich bewust zijn wanneer ze met off-label gebruik bezig zijn. De toepassing moet aantoonbaar werkzaam en veilig zijn. Bovendien moet de arts zijn patiënt over het off-label gebruik informeren en beargumenteren waarom hij hiervoor kiest. Het is ook voor fabrikanten lastig als off-label toepassingen, waarvoor het product niet geregistreerd stond, tot onveilige situaties leiden. Anderzijds gebeurt het ook dat sommige fabrikanten bepaalde toepassingen van hun producten wél in hun marketing propageren, maar niet

laten registreren, want dan hoeven ze geen uitgebreide registratiedossiers te overleggen.' Er zijn voorzichtige plannen voor een landelijk fonds om onafhankelijk onderzoek naar geneesmiddelen te financieren, in navolging van een land als Italië, dat hiervoor 40 miljoen euro per jaar uittrekt.

Kruidendrankjes

Een geneesmiddel is, simpel gezegd, een geneesmiddel als er 'geneesmiddel' op staat. 'Dus als er een werkzame stof in zit, of een medische claim op staat. Als de fabrikant op een kruidenpreparaat zet dat het goed is tegen hoge bloeddruk, of op een kuipje margarine dat het cholesterolverlagend is, maakt die claim het product per definitie een geneesmiddel en dan hoort het tot ons werkkterrein als Inspectie. Zulke claims leveren ons veel problemen en handenvol werk op. Het is een groot, grijs gebied. Huis-aan-huisbladen staan vaak vol met dubieuze advertenties met onbewezen medische claims. Omdat wij als Inspectie niet op alle verkooppunten van geneesmiddelen komen, is nu ook de Voedsel- en Waren Autoriteit (VWA) bevoegd gemaakt om op te treden op het gebied van de Geneesmiddelenwet. Samen met het CBG en de VWA buigen we ons regelmatig over de vraag of iets nu wel of niet een geneesmiddel is op basis van een medische claim, waarbij we ook rekening houden met opvattingen in het buitenland.'

Voor klachten heeft de Inspectie een speciaal loket. Jaarlijks komen enkele duizenden klachten binnen, ook over geneesmiddelen. Klachten over kruidendrankjes en dergelijke horen thuis bij de VWA. 'In principe verwijzen wij klachten over geneesmiddelen door naar de fabrikant. Wij doen aan triage. Alleen ernstige klachten nemen wij rechtstreeks in behande-

ling. Bij geneesmiddelen gaat het om enkele tientallen klachten per jaar.'

Medicatieveiligheid

Geneeskunde is een risicovol vak. Volgens de *hospital admissions related to medication* (HARM)-studie uit 2006 worden er jaarlijks 41.000 mensen opgenomen als gevolg van schade ontstaan door geneesmiddelen. Volgens een recente EMGO/Nivel-studie zouden jaarlijks ongeveer 30.000 patiënten in ziekenhuizen vermijdbare gezondheidsschade oplopen, terwijl er 1.500 tot 2.000 onnodig overlijden, waarvan vermoedelijk 400 tot 700 als gevolg van geneesmiddelen. 'Dat is jaarlijks toch wel een jumbojet vol', aldus Hansen. 'En wellicht is dit nog maar het topje van de ijsberg. Medicatieveiligheid staat hoog op de agenda: in de eerste lijn, in de ziekenhuizen én in de verpleeg- en verzorgingshuizen.'

Apotheken hebben inmiddels indicatoren ingeleverd over de kwaliteit van de farmaceutische zorg. Ziekenhuizen besteden meer aandacht aan veilige productie van geneesmiddelen. Opleidingen moeten meer aandacht geven aan rekenvaardigheid, want bij inspectieonderzoek bleek dat verpleegkundigen rekenfouten maken bij berekeningen van de dosering bij het gebruik van infuuspompen. 'Misschien kan dat

beter in de ziekenhuisapothek centraal gebeuren, waar men trouwens ook beter steriel kan werken dan op zaal bij de patiënt. Bovendien ontstaan veel fouten door misverstanden tijdens overdrachtmomenten: bijvoorbeeld tussen de dag- en nachtploeg, ziekenhuiszaal en operatiekamer, ziekenhuis en verpleeghuis, eerste en tweede lijn. Soms heeft men niet door dat twee voorgeschreven namen op hetzelfde product slaan en dan slikt de patiënt dubbelop. Het elek-

tronisch medicatiedossier komt eraan, maar het blijkt lastig om iedereen op dezelfde infrastructuur aan te sluiten.'

Uit de handel

De inspectie kan een bepaalde batch medicijnen zo nodig uit de handel halen. Het doorhalen van de handelsvergunning van een medicijn dat niet voldoet, blijft voorbehouden aan de registratieautoriteit, het CBG. Steeds vaker gebeurt zoiets in Europees verband. Als een Europese lidstaat aan de EMEA in Londen vraagt om een handelsvergunning door te halen, geldt zo'n beslissing voor de hele Europese Unie.

'Als toezichthouder moet je er alles aan doen om het vertrouwen van het publiek in onze medische zorg niet te beschamen. We moeten hard werken om dat vertrouwen te verdienen en te behouden. Juist ook achter de schermen, op plekken waar de patiënt zelf geen goed zicht op heeft. Elke vermijdbare dode is er één te veel!'

Ir. M.Y. de Boo-Spaargaren,
wetenschapsjournalist

**'Een te streng beleid
belemmert bedrijven,
maar als we te slap zijn,
loopt de consument gevaar
en kan de reputatie
van bedrijven door
ondeugdelijke producten
beschadigd raken.'**

NEDERLANDSE

GALENUS PRIJS

2 0 0 9



Altargo[®]

GlaxoSmithKline

Celsentri[®]

Pfizer bv

Isentress[®]

Merck Sharp & Dohme BV

Pradaxa[®]

Boehringer Ingelheim bv

Relistor[®]

Wyeth Pharmaceuticals bv

Tasigna[®]

Novartis Pharma B.V.

Xarelto[®]

Bayer Schering Pharma

De uitreiking vindt plaats op dinsdag 10 juni 2009 om 16.00 uur in
Corpus aan de Willem Einthovenstraat 1 te Oegstgeest. Aanvang
15.30 uur.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Altargo®: het eerste nieuwe antibioticum in bijna tien jaar

Altargo® (retapamuline) is een antibioticum van de klasse van pleuromutilinen. Altargo is afgeleid van een chemische verbinding die door bepaalde soorten schimmels wordt gemaakt. Het middel blokkeert de ribosomen van de bacterie (de delen van de cellen waar eiwitten worden aangemaakt), wat de groei van de bacterie remt.

Op 24 mei 2007 heeft de Europese Commissie een Europese handelsvergunning voor Altargo afgegeven. Altargo behoort tot de klasse van pleuromutilines, geïsoleerd als een natuurlijk fermentatieproduct uit *Pleurotus mutilis*, een eetbare paddestoel. Meer dan vijftig analoga van semi-synthetische pleuromutilines zijn getest op hun antibacteriële activiteit, mogelijkheid tot farmaceutische formulering en effectiviteit in een wondinfectiemodel. Altargo had van deze semi-synthetische pleuromutilines de beste combinatie van bovengenoemde eigenschappen. Het middel wordt door fermentatie geïsoleerd uit *Clitopilus passeckerianus*.

Resistentie

De laatste jaren groeit de resistentie tegen veel voorkomende huidbacteriën zoals *Staphylococcus aureus*. Dat betreft niet alleen meticillineresistentie (MRSA), maar ook bijvoorbeeld resistentie tegen een tot dusver zeer effectief middel als fusidinezuur (FusRSA) bij een ziektebeeld als impetigo (krentenbaard). De Europese Unie heeft onlangs een dringende oproep gedaan om onderzoek naar nieuwe antibiotica te intensiveren. Er dreigt een ramp als er voor 2015 tot 2025 geen antibiotica met nieuwe werkingsmechanismen worden gevonden. De afgelopen twintig jaar is er voor de behandeling van humane huidinfecties geen innovatief antibioticum op de markt gekomen.

Eisen

Een ideaal antibioticum voor de lokale behandeling van huidinfecties zou de volgende eigenschappen moeten hebben:

- klinisch effectief bij impetigo en wondinfecties;
- uitstekend veiligheidsprofiel in klinische studies;
- uitstekende *in vitro* activiteit tegen relevante bacteriën;
- lage neiging tot resistentieontwikkeling;
- gemakkelijk doseringsschema om

therapietrouw te bevorderen;

- geen/lage kruisresistentie ten opzichte van bestaande antibiotica.

Werkingsmechanisme

Altargo remt selectief de bacteriële eiwitsynthese door een binding aan te gaan met een plaats op de 50S-subunit van het bacterieel ribosoom die verschilt van de plaats waar andere non-pleuromutilines een interactie mee aangaan. In tegenstelling tot bestaande antibiotica, die vaak via één mechanisme hun werking uitoefenen, remt Altargo de bacteriële eiwitsynthese via drie verschillende mechanismen: remming van de peptidyl-overdracht, blokkade van de interacties op de P-locatie, en door verhinderen van de onder normale omstandigheden optredende vorming van actieve 50S ribosomale subunits.

Kenmerken en eigenschappen van Altargo:

- uniek werkingsmechanisme vergeleken met bestaande antibiotica;
- weinig neiging tot resistentieontwikkeling;
- geen bacteriespecifieke kruisresistentie met andere klassen antibiotica;
- zeer effectief bij zowel fusidinezuur- als mupirocineresistente bacteriën;
- bijwerkingen vergelijkbaar met andere lokale middelen;
- in klinische studies het best onderzochte middel bij de behandeling van bacteriële huidinfecties;
- geregistreerd vanaf de leeftijd van 9 maanden;
- gebruiksvriendelijker dan de tot dusver geregistreerde lokale middelen tegen huidinfecties.

Altargo®
Retapamuline



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Celsentri®: goed nieuws voor hiv-patiënten!

Celsentri® (maraviroc) is een CCR5-antagonist die selectief bindt aan de chemokinereceptor CCR5 en daarmee voorkomt dat CCR5-troop hiv-1 de cellen binnendringt.

Celsentri is een innovatief geneesmiddel tegen hiv. Het is de eerste orale hiv-entreemer met een werkingsmechanisme buiten de T-cel. Hiermee wordt het binnendringen van hiv in de T-cel voorkomen. Celsentri geeft in combinatie met andere hiv-remmers nieuwe behandel mogelijkheden voor voorbehandelde en of uitbehandelde patiënten.

CCR5-troop virus

In Nederland worden jaarlijks 1.000 tot 1.200 nieuwe hiv-patiënten gediagnosticeerd. Hiv vermenigvuldigt zich via CD4⁺ T-lymfocyten en bindt daarbij aan de CD4-receptor én aan een of twee coreceptoren: CCR5 of CXCR4. Van alle nieuwe hiv-patiënten is bijna 90% geïnfecteerd met een CCR5-troop virus. Dat geldt voor 50% van de behandelingservaren patiënten.

AIDS

Na een hiv-infectie gaan de CD4⁺ T-lymfocyten verloren en vermindert de afweer, waardoor *acquired immunodeficiency syndrome* (aids) ontstaat. Aids is een ziekte gekenmerkt door een opeenvolging van opportunistische infecties en maligne tumoren.



Prof. dr. I.M. Hoepelman, internist-infectioloog, UMC Utrecht

'Ik schrijf sinds maart 2008 Celsentri voor in combinatie met twee andere, tevens nieuwe, hiv-middelen. De meeste patiënten hebben nauwelijks last van bijwerkingen, de *viral load* wordt weer ondetecteerbaar. Bijkomend voordeel is dat het aantal CD4-cellen ook weer stijgt.'



Prof. dr. C.A.B. Boucher, arts/viroloog, Erasmus MC, Rotterdam

'Celsentri is de eerste in een nieuwe hiv-behandelklasse die de *viral load* reduceert door het voorkomen van hiv-trans-

missie van cel tot cel. Dat is een zeer innovatieve behandelmethode en fantastisch nieuws voor patiënten die onder andere resistent of overgevoelig zijn voor de huidige hiv-medicatie.'

Voor- en uitbehandelde patiënten

In Nederland worden ruim 11.000 mensen behandeld voor een hiv-infectie met *highly active antiretroviral therapy* (HAART). HAART is een verzamelnaam voor combinatieschema's van antiretrovirale middelen. Therapiefalen door factoren als resistentie, verdraagbaarheid, bijwerkingen en therapieontrouw maakt het van tijd tot tijd aanpassen van de combinatietherapie noodzakelijk. Voor de voor- en/of uitbehandelde patiënten, waarvoor de gebruikte HAART ontoereikend is, wordt gezocht naar nieuwe behandelopties. Hierbij is een groeiende behoefte aan medicatie die effectief, veilig én gemakkelijk te gebruiken is. Daarbij zoekt men naar middelen die een hoge barrière tot resistentie en geen kruisresistentie met andere hiv-medicatie hebben. Celsentri voldoet aan deze eisen en heeft zodoende de hiv-behandel mogelijkheden uitgebreid.



Drs. R.H.J. Witlox, managing director Hiv Vereniging Nederland

'Met de komst van Celsentri is er een nieuwe klasse hiv-remmers toegevoegd aan de behandeling. Geweldig voor mensen die al 'uitbehandeld' waren. Het is erg goed om te zien dat er na jaren nog steeds farmaceutische bedrijven zijn die innoveren op het gebied van hiv-medicatie. Dat is hoopgevend voor de Hiv Vereniging Nederland en haar achterban.'





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Isentress®: eerste in een nieuwe klasse geneesmiddelen tegen hiv-1-infectie

Isentress® (raltegravir) is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse antiretrovirale geneesmiddelen, de integraseremmers.

Het middel grijpt aan op het bij de hiv-vermenigvuldiging betrokken enzym integrase.

Isentress remt integrase, een enzym dat de samenvoeging van nieuw gevormd virus-DNA in het DNA van de gastheercel (afweercel of CD4-cel) bevordert.

Een hiv-infectie wordt vanaf het begin gekarakteriseerd door een hoge mate van virale replicatie met afbraak van CD4-cellen. Dat verlies aan CD4-cellen kan uiteindelijk resulteren in *acquired immunodeficiency syndrome* (aids), een ziekte die vooral gekenmerkt wordt door een opeenvolging van opportunistische infecties en kwaadaardige tumoren. Momenteel is er geen mogelijkheid om de aandoening volledig te genezen.

Volgens schattingen van UNAIDS zijn er wereldwijd 33 miljoen hiv-patiënten. In 2008 stonden er in Nederland 14.960 hiv-positieve personen geregistreerd.

Behandeling

De behandeling van een hiv-infectie is verbeterd sinds de introductie van de antiretrovirale combinatietherapie in 1996. Deze vorm van therapie noemt men ook wel *highly active antiretroviral therapy* (HAART). De huidige richtlijnen geven de voorkeur aan behandeling met tripeltherapie, een combinatie van verschillende klassen antiretrovirale middelen.

Noodzaak tot uitbreiding

Met meer dan 25 geregistreerde antiretrovirale middelen is het tegenwoordig mogelijk om hiv-patiënten effectief te behandelen, maar er blijft behoefte aan uitbreiding van het therapeutische arsenaal. Een nadelig aspect bij de behandeling is het feit dat het virus snel kan muteren en daarmee resistentie ontwikkelt. Daarnaast wordt de behandeling gecompliceerd door geneesmiddelinteracties en andere veiligheids- en verdraagbaarheidsproblematiek van de huidige klassen. Vooral de langetermijnbijwerkingen zoals lipodystrofie, lipoatrofie, dyslipidemie, insulineresistentie en osteoporose zijn nadelig bij deze levenslange behandelingen.

Nieuw mechanisme

Tot 2007 waren de drie geregistreerde klassen van orale middelen tegen hiv-1-infectie gericht

op twee verschillende enzymen, reverse transcriptase en protease.

Isentress is een integraseremmer die het virale enzym integrase remt. Vervolgens kan het virale DNA niet integreren in het DNA van de humane gastheercel en wordt zo de replicatie van viraal DNA voorkomen.

Overtuigende klinische resultaten

Isentress is onderzocht bij patiënten die behandeld werden met meerdere combinaties van anti-retrovirale middelen en die resistent waren tegen ten minste één middel uit elk van de drie klassen, of door bijwerkingen minder mogelijkheden hadden voor een effectieve therapie. De belangrijkste conclusie van de fase 3-studies is dat de effectiviteit van Isentress als *add-on* therapie ten opzichte van placebo (patiënten behandeld met geoptimaliseerde achtergrondtherapie) statistisch significant beter is. De studies laten consequent een snelle significante afname zien van de *viral load* en een significante toename van het aantal CD4+ cellen in vergelijking tot placebo. Isentress werd in alle doseringen goed getolereerd en de bijwerkingen in de Isentressgroep waren vergelijkbaar met placebo. Door metabolisatie via glucuronidatie zijn er geen geneesmiddelinteracties te verwachten met middelen die via het CYP450-systeem worden gemetaboliseerd.

Isentress is de eerste vertegenwoordiger van de integraseremmers. Daarmee ontstaat er voor patiënten die onvoldoende reageren op hun huidige antiretrovirale therapie een nieuwe behandelingsmogelijkheid met nieuwe hoop.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Pradaxa®: effectieve, orale antistolling, zonder labcontrole

Pradaxa® (dabigatran etexilaat) is een oraal in te nemen reversibele directe trombineremmer waarmee voor het eerst antistollingsbehandeling zonder injecties of labcontrole kan plaatsvinden. Het enzym trombine heeft een centrale rol in de stollingscascade. Door remming van trombine voorkomt Pradaxa het ontstaan van bloedstolsels.

Veneuze trombo-embolie (VTE) kenmerkt zich door de vorming van trombi in de diepe veneuze vaten van het been of bekken, deze trombi kunnen losraken met een longembolie (LE) als gevaarlijke complicatie. Vooral na orthopedische ingrepen is trombosegevaar aanwezig. Profylaxe is een belangrijk onderdeel van de standaardbehandeling bij dergelijke ingrepen.

Het ideale antistollingsmiddel heeft een voorspelbare en veilige werking, kan oraal worden gegeven in een vaste dosis en hoeft niet gecontroleerd te worden. Een dergelijk product was voor de introductie van Pradaxa nog niet beschikbaar.

Kortstondige behandeling

Het gebruik van injecteerbare antistollingsmiddelen (*low molecular weight heparines*; LMWH, en pentasacchariden) is wijd verspreid, maar vergt een goede injectietechniek en is onprettig voor de patiënt. Coumarines (vitamine K-antagonisten; VKA) zijn orale antistollingsmiddelen, maar minder effectief dan LMWH's of pentasacchariden. Het gebruik van VKA's wordt bemoeilijkt doordat de patiënt regelmatig bloed moet laten prikken voor bloedstollingcontroles. Bovendien duurt het enige dagen voordat deze middelen werkzaam zijn, zodat de eerste dagen gebruik van andere antistolling nodig is. Dat maakt VKA's ongeschikt voor kortstondige behandelingen zoals na orthopedische ingrepen. Er zijn dus bij de bestaande therapieën nog duidelijke onvervulde behoeften bij de preventie van primaire VTE na totale heup- (THO) en knieervangende operaties (TKO).

Geen labcontroles

De introductie van Pradaxa bereikte een doorbraak in de antistollingsbehandeling. Pradaxa is een snelwerkend oraal antistollingsmiddel met een stabiele farmacodynamiek waarbij labcontroles niet nodig zijn. Het kan in een vaste eenmaal daagse dosering worden toegediend. Daarnaast heeft Pradaxa geen interactie met

voedsel en een laag risico op geneesmiddelinteracties.

De effectiviteit en veiligheid bij de profylaxe van VTE bij THO en TKO zijn vergelijkbaar met die van LMWH's. Aangezien VTE en bloedingen twee zijden zijn van dezelfde medaille is de balans tussen VTE-bescherming en bloedingen van belang. Een grotere effectiviteit leidt namelijk tot meer bloedingen. Pradaxa biedt effectieve VTE-bescherming in combinatie met een laag risico op bloedingen.

Onvervulde behoeftes

Met bovenstaande eigenschappen speelt Pradaxa in op de onvervulde behoeftes die er zijn met betrekking tot het ideale antistollingsmiddel. Dat maakt Pradaxa een innovatieve en waardevolle toevoeging aan het arsenaal van antistollingsmiddelen voor de preventie van VTE bij THO en TKO, zowel binnen als buiten het ziekenhuis.

De registratie van de indicaties die medio 2010 worden verwacht (strokepreventie bij atriumfibrilleren, acute behandeling van VTE) zullen de waarde van Pradaxa alleen maar vergroten.

Pradaxa®
dabigatran etexilaat
Transforming anticoagulation



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Relistor®: doorbraak bij opioïdgeïnduceerde obstipatie

Relistor® (methylnaltrexon) is de enige selectief perifere μ -opioïdreceptorantagonist in Nederland voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte in de palliatieve zorg. Bij deze patiënten is de respons op de gebruikelijke laxantia onvoldoende.

De meest voorkomende en belastende bijwerking van opioïden is obstipatie.^{1,2} Het geeft onder andere pijn, zorgen en veel ongemak. Onvoldoende behandeling van de obstipatie kan ernstige, klinische consequenties hebben.³ In Nederland komt opioïdgeïnduceerde obstipatie (OIC) bij 40 tot 70% van de opioïdgebruikers in de palliatieve fase voor.⁴

Oorzaak

Opioïdgebruik verlaagt de darmmotiliteit door remming van de neurologische innervatie op μ -receptor niveau. Een intraluminaal aanwezig laxans kan dit niet verhelpen en blijkt beperkt effectief.⁵ Een benadering waarbij de darmmotiliteit door 'normale' receptoractivering weer kan worden hersteld, sluit beter aan bij het probleem.

Door binding van een methylgroep aan naltrexon ontstaat methylnaltrexon, een sterk hydrofiel molecuul waarvan passage door de bloed-hersenbarrière zeer sterk is geremd.^{6,7} Gecombineerd gebruik van Relistor met een opioïd zorgt voor behoud van opioïdpijnstilling terwijl de obstipatie wordt opgeheven.

Directe verlichting

De werkzaamheid en veiligheid van Relistor bij de behandeling van OIC bij patiënten die palliatieve zorg krijgen, werd aangetoond in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De meerderheid had een primaire diagnose van kanker. Voorwaarde voor inclusie was een OIC en een stabiele opioïdbehandeling en laxansprofylaxe. Patiënten werden gerandomiseerd naar Relistor of placebo.

Van de deelnemende patiënten had 48 tot 62% binnen vier uur na behandeling met Relistor een defecatierepons, significant verschillend van de 14 tot 16% in de placebogroep.^{8,9} De pijnstilling veranderde niet in beide groepen en er werden geen ontweningsverschijnselen geobserveerd.^{6,9}

De meest gerapporteerde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen bij alle patiënten die Relistor kregen, waren maag-darmgerelateerd: buikpijn, misselijkheid, diarree en flatulentie. In het algemeen waren deze reacties licht tot matig van aard en werden als acceptabel ervaren in relatie tot de obstipatie.^{6,8,9}

Noodzakelijke verlichting

OIC geeft niet alleen pijn en ongemak, maar kan ook klinische consequenties hebben. Tot Relistor ontwikkeld was, was slechts een symptomatische, profylactische benadering mogelijk. Als deze niet afdoende bleek, restten de klysma's of manuele evacuaties. Relistor is een farmacologische doorbraak in de palliatieve zorg die zich vertaalt naar een groot klinisch voordeel: de respons is snel en voorspelbaar, zodat palliatieve patiënten in deze fase van hun leven zich op essentiële zaken kunnen concentreren dan het regelen van de stoelgang.

Referenties:

1. Fallon MT. Eur J Pain 1999;3(Suppl A):3-7.
2. Emanuel EJ, Emanuel LL. Palliative and end-of-life care. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 53-66.
3. World Health Organisation. Symptom Relief in Terminal Illness. Geneva: World Health Organisation. 1998. p. 24-33.
4. Landelijke Richtlijn Obstipatie 2006.
5. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003448.
6. Samenvatting der Productkenmerken Relistor, juli 2008.
7. Brown DR, Goldberg LI. Neuropharmacology 1985;24(3):181-91.
8. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. N Engl J Med 2008; 358(22):2332-43.
9. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. J Support Oncol 2009;7:39-46.

subcutane injectie
RELISTOR®
methylnaltrexonbromide
Directe verlichting



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Tasigna®: de opvolger van de Magic Bullet

Tasigna® (nilotinib) is een tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie, door *rational drugdesign* ontwikkeld om beter en specifieker aan te grijpen op het BCR-ABL-eiwit. Dat eiwit is de oorzaak van chronische myeloïde leukemie (CML). Deze gerichtere therapie resulteert in betere eindwaarden voor patiënten met CML.

Bij 95% van de patiënten met CML wordt een abnormaal chromosoom gevonden, het Philadelphia (Ph)-chromosoom. Het Ph-chromosoom ontstaat doordat een stukje van chromosoom 9 van plaats wisselt met een stukje van chromosoom 22. Zowel op chromosoom 9 als op chromosoom 22 breekt het chromosoom midden in een gen. Op chromosoom 9 is dat het *ABL*-gen en op chromosoom 22 is dat het *BCR*-gen. Door deze uitwisseling ontstaat op chromosoom 22 een nieuw gen, het zogenaamde *BCR-ABL*-gen. Dat gen codeert voor de vorming van een speciaal eiwit, het BCR-ABL-eiwit. Juist dit ene eiwit blijkt verantwoordelijk te zijn voor de sterke groei en abnormale ontwikkeling van witte bloedcellen bij patiënten met CML.

Gouden standaard

Sinds de introductie van Glivec, de eerste BCR-ABL-remmer (tyrosinekinaseremmer; TKI) en de huidige gouden standaard, in 2001, zijn de vooruitzichten voor patiënten met CML drastisch verbeterd. Glivec heeft bewezen een waardevol medicijn te zijn waardoor de levensverwachting van duizenden patiënten sterk is toegenomen.¹ Helaas blijkt een kleine groep patiënten resistent of intolerant te zijn voor de behandeling met Glivec.² Om toch ook deze patiënten een betere kans op genezing te kunnen bieden, is efficiënt gebruik gemaakt van de kennis die was opgedaan bij de ontwikkeling van Glivec en werd Tasigna in korte tijd ontwikkeld.

Specificiteit

Tasigna, een selectieve enaminopyridineremmer van BCR-ABL heeft een hoge affiniteit (in vitro 20 tot 30 keer zo krachtig als Glivec) voor de ATP-bindingsplaats, op een zodanige manier dat het een potente remmer van het wild-type oncoproteïne BCR-ABL is en activiteit heeft tegen 32 van de 33 bekende Glivec-resistente mutaties van BCR-ABL.² Als gevolg van deze biochemische activiteit remt Tasigna op selectieve en zeer effectieve wijze de proliferatie en induceert het

apoptose in cellijnen en primaire Ph+ leukemiecellen. Tasigna heeft weinig of geen effect tegen het merendeel van de andere onderzochte proteïnekinases, met uitzondering van de PDGF- α , Kit en efrinereceptorkinasen.

Een behandeling met Tasigna is zeer effectief en resulteert in een significante en duurzame respons bij Glivec-resistente of -intolerante patiënten. Mede gezien het goede tolerantieprofiel en de aard van de bijwerkingen is Tasigna een uitstekende alternatieve behandeling voor patiënten die anders zijn uitbehandeld met Glivec.³

Kruisintolerantie Glivec <-> Tasigna

Tasigna is speciaal ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van Glivec te overtreffen. Tasigna remt zeer selectief de proliferatie en induceert apoptose in cellijnen en in primaire Ph+ leukemiecellen van patiënten met CML. Ondanks het feit dat Glivec en Tasigna op moleculair niveau veel overeenkomsten vertonen, is er nauwelijks tot geen kruisintolerantie met Glivec, hetgeen de tolerantie van Tasigna verder onderstreept.

Referenties:

1. Druker BJ, et al. N Eng J Med 2006;355:2408-17.
2. Kantarjian HM, et al. Blood 2007;110:3540-6.
3. SmPC Tasigna. Te raadplegen via www.novartis.nl





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 9

Xarelto®: een innovatief oraal antistollingsmiddel

Xarelto® (rivaroxaban), de eerste orale, directe remmer van factor Xa, is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan.

Veneuze trombo-embolie (VTE) is een gedeeltelijke of gehele afsluiting van veneuze vaten van het been of bekken door een trombus en/of een afsluiting in de longcirculatie. Diep veneuze trombose is de belangrijkste manifestatie van veneuze trombose, met pulmonale embolie (PE) als levensbedreigende complicatie. In Europa zijn er jaarlijks 370.000 sterftegevallen gerelateerd aan VTE.¹ In Nederland worden jaarlijks 15.000 patiënten behandeld voor een doorge maakte PE.² Zonder tromboseprofylaxe is de kans op een VTE bij chirurgische ingrepen aanzienlijk en vooral bij hoogrisico-ingrepen zoals de heup- en knieervangende chirurgie waar de VTE-prevalentie 50 tot 85% is.³

Eigenschappen

De sinds langere tijd beschikbare anticoagulantia zijn effectief in het voorkomen van VTE, maar hebben de nodige praktische beperkingen. Dat heeft geleid tot de zoektocht naar nieuwe middelen voor de preventie en behandeling van trombose. Idealiter levert deze zoektocht een middel op dat alle facetten in zich verenigt. Ofwel, een veilig en effectief antistollingsmiddel met groot gebruiksgemak voor de patiënt en de medisch zorgverlener en een brede toepasbaarheid.

Met de registratie van Xarelto op 30 september 2008 voor de preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan, is een belangrijke stap gezet in de goede richting. Xarelto is namelijk:

gebruiksvriendelijk (orale toediening, eenmaal daagse vaste dosering, geen noodzaak tot routinematige monitoring);

effectief (superieure effectiviteit aangetoond ten opzichte van enoxaparine in RECORD-studieprogramma);

veilig (vergelijkbaar veiligheidsprofiel ten opzichte van enoxaparine in RECORD-studieprogramma).

Therapeutische meerwaarde

De effectiviteit van Xarelto ten aanzien van de preventie van VTE bij grote orthopedische ingrepen is aangetoond in drie fase 3-studies (RECORD 1,2,3).⁴⁻⁶ In deze drie direct vergelijkende studies laat Xarelto een superieure effectiviteit zien ten opzichte van enoxaparine met behoud van veiligheid. De eindconclusie van het CFH-rapport luidt dat Xarelto ter preventie van VTE na een electieve heup- of knieervangende operatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van cumarinederivaten, LMWH's en fondaparinux.⁷

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de minister van Volksgezondheid geadviseerd om Xarelto, zonder limiet (bijlage 1B) op te nemen in het GVS. Dat houdt in dat Xarelto sinds 1 maart volledig wordt vergoed.

Referenties:

1. Cohen AT, et al. Venous thromboembolism (VTE) events in Europe. *J Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
2. Samenvatting medische jaarverslagen Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2006.
3. Concept CBO-richtlijn 'Diagnostiek, Preventie en Behandeling van VTE en secundaire preventie arteriële trombose', 2008.
4. Eriksson BI, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
5. Kakkar AK, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty; a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
6. Lassen MR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-85.
7. Samenvatting farmacotherapeutisch rapport Commissie Farmaceutische Hulp (CFH).

De eerste in orale, directe Factor Xa inhibitie

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Eenvoud in stolselpreventie



Reglement

Galenusprijs

De jury van de Galenusprijs kent jaarlijks twee prijzen toe:

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

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

GALENUS GENEESMIDDELENPRIJS

ARTIKEL 1

De **Galenus Geneesmiddelenprijs** belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik dat tussen 1 januari 2008 en 31 december 2008 in Nederland in de handel werd gebracht. Dat geneesmiddel dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse dan wel een Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

ARTIKEL 2

1. De gegevens over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen, moeten uiterlijk op 20 maart 2009 in twaalf exemplaren worden ingezonden met de vermelding "Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs".
2. Het dossier mag in totaal niet meer dan zestig A4-bladzijden beslaan.
3. Het dossier moet ten minste de volgende elementen bevatten:
 - een motivatie waarin vermeld wordt waarom het geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt;
 - productinformatie met betrekking tot preklinische en klinische evaluatie;
 - relevante publicaties voor zover niet in de andere paragrafen opgenomen.

GALENUS RESEARCHPRIJS

ARTIKEL 3

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

ARTIKEL 4

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs**:

- kunnen worden gekarakteriseerd als "veelbelovende, jonge onderzoekers";

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

ARTIKEL 5

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

ARTIKEL 6

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

ALGEMEEN

ARTIKEL 7

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

ARTIKEL 8

De beslissingen van de jury zijn onherroepelijk.

ARTIKEL 9

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

ARTIKEL 10

Inzendingen moeten vóór 20 maart 2009 gestuurd worden naar het secretariaat van de Galenusprijs:

Galenusprijs p/a:

CMPMedica Nederland bv / PatientCare
T.a.v. de heer Ph.A. de l'Orme
Gebouw Keynes - Hogehilweg 8f
1101 CC Amsterdam



feel better

Do more feel better live longer



GlaxoSmithKline
www.gsk.nl