

PUFFEN TEGEN SUIKER

Insuline-inhalator moet jaarlijks meer dan een miljard in het laatje brengen

De insuline-inhalator wordt al jaren aangekondigd, maar komt er nu echt aan. Het wordt gegarandeerd een blockbuster, voorspellen de producenten en de marktanalisten.

Nederlandse artsen blijven er vooralsnog nuchter onder.

ROBERT CROMMENTUYN

Het idee van inhaleerbare insuline stamt al uit de jaren twintig van de vorige eeuw. Pas zeventig jaar later begonnen de technologische mogelijkheden gelijke tred te lopen met de theorie en bereikten de eerste insuline-inhalatoren de testfase. Sindsdien is het apparaat bijkans uitgegroeid tot de heilige graal van de diabeteszorg. Gezien de eenvoud van het idee is dat niet verwonderlijk. Het dunne laagje epitheel in de longblaasjes vormt zo'n 100 tot 140 m² weefsel dat geschikt is voor snelle opname van insuline. Iedereen kent het gemak waarmee astmapatiënten hun pufjes tot zich nemen. En met de miljoenen diabetespatiënten die zichzelf dagelijks tegen heug en meug injecteren, ligt er een enorme markt voor inhaleerbare insuline in het verschiet. Beleggingsanalisten schatten de potentiële omzet op ergens tussen de één en anderhalf miljard dollar.

HEEL KLEINE DEELTJES

Blockbusters - middelen die meer dan een miljard dollar per jaar opbrengen - vormen de kurk waarop de farmaceutische industrie drijft. Tal van bedrijven hebben zich dan ook gestort op de ontwikkeling van inhaleerbare insuline.

Door technische problemen heeft dat vele jaren in beslag genomen. Zo kunnen alleen heel kleine deeltjes van 1 à 3 µm de diepe longen bereiken. Zulke kleine deeltjes zijn echter moeilijk te maken en in gecontroleerde hoeveelheden te verpakken. Ze hebben bijvoorbeeld de neiging om te gaan klonteren. Daarnaast moet de insuline in hoge mate oplosbaar zijn. Als de longen de insulinedeeltjes niet meteen opnemen, loert immers het gevaar van een immuunreactie. Door de toepassing van nieuwe sproeidroogtechnieken wisten innovatieve bedrijven deze problemen op te lossen.

Er lopen wereldwijd zeker tien projecten om een goed functionerende insuline-inhalator op de markt te brengen. In de meeste gevallen werken grote farmaceutische bedrijven daarbij samen met gespecialiseerde biotechbedrijven voor de productie van insuline in poedervorm en met producenten van inhalatoren. Voor de inhalatoren is aangehaakt bij de techniek van bestaande modellen voor bijvoorbeeld astma. Een belangrijk verschil is wel dat insuline in een veel grotere hoeveelheid moet worden toegediend dan bronchodilatoren. De inhalatoren zijn daarop aangepast.

Vier grote combinaties zijn vergevorderd en zijn verwickeld in een serieuze strijd om als eerste de markt te bereiken (zie *kader 1*). Van de grote vier is het samenwerkingsverband van Pfizer, Sanofi-Aventis en Nektar Therapeutics het verst. In september velde de adviesraad van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een positief oordeel over Exubera, zoals hun product heet. In oktober oordeelde ook de adviesraad van de Europese evenknie EMEA positief. Pfizer gaat er sindsdien van uit dat Exubera in het voorjaar van 2006 de markt op gaat. De belangrijkste concurrenten hebben een achterstand van één à drie jaar.

MEERWAARDE

In Nederland is mondjasmaat geëxperimenteerd met insuline-inhalatoren. De Groningse hoogleraar endocrinologie en stofwisselingsziekten Bruce Wolffenbutter was enkele jaren geleden betrokken bij een trial met Exubera. Op basis van die ervaring deelt hij het enthousiasme van de industrie en de beleggings-experts niet. 'De patiënten waren zeer positief. Maar als je mij vraagt of de inhalator superieur is aan de bestaande therapieën, ben ik terughoudend. Voor de gemiddelde patiënt heeft het geen therapeutische meerwaarde, als je naar het HbA1c kijkt als maat voor de diabetesregulatie. De meeste deelnemers aan de studies rapporteren wel een sterk verbeterde kwaliteit van leven.'

Volgens Wolffenbutter kleven er een paar nadelen aan insuline-inhalatoren die daadwerkelijk kassucces in de weg staan. 'Vanwege de beperkte *bio-availability* heb je per keer veel insuline nodig. Dat maakt het product duur. En het is maar de

Langetermijneffecten op longfuncties zijn nog onbekend

vraag of de inhalator in Nederland zal worden vergoed. Bovendien is de veiligheid op lange termijn nog een vraag. Uit de trials is alleen gebleken dat in de beginfase een aantal patiënten moet hoesten van de inhalator. De langetermijneffecten op de longfunctie zijn onbekend. Daarnaast produceren patiënten met diabetes type I na inhalatietherapie meer antilichamen tegen insuline, alhoewel hierdoor niet méér insuline nodig is. De

1. INSULINE-INHALATOREN

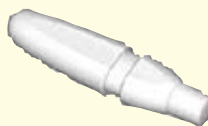
Exubera - Dit product van Pfizer, Sanofi-Aventis en Nektar Therapeutics is een droogpoederinhalator met de omvang van een forse zaklamp. Onder hoge druk vormt Exubera een insulinewolk die vanuit een reservoir wordt opgezogen. Een registratieaanvraag is in behandeling bij de FDA en de EMEA.



Technosphere - Product van Mannkind Corporation. De droogpoederinhalator past in de palm van een hand en wordt geactiveerd door de ingeademde lucht van de patiënt. Aan de insuline is een stof toegevoegd die opname in het bloed versnelt. Fase-3-studies zijn gestart in 2004, een registratieaanvraag wordt op zijn vroegst in 2008 verwacht.



Air Insulin - Geproduceerd door Lilly en Alkermes. Deze droogpoederinhalator heeft de afmeting van een merkstift en is daarmee slanker en hipper dan Exubera. Deze inhaler werkt met 'grote' poederdeeltjes die desondanks snel worden opgenomen. De inhaler is daardoor simpel en goedkoop uit te voeren. Fase-3-onderzoek is dit jaar gestart.



AERx iDMS - Staat voor AERx insulin diabetes management system en is een product van Novo Nordisk en Aradigm. Als enige in dit rijtje werkt deze inhalator op basis van vloeistofverneveling. Vloeibare insuline heeft als nadeel dat het koel bewaard moet worden. De inhalator heeft het formaat van een klein boekje. Een microprocessor in de inhalator meet de inadempcapaciteit van de patiënt en past de dosis daarop aan. Fase-3-studies zijn gestart in 2004.



subcutane therapie is er al tientallen jaren, daarvan weet je wat je eraan hebt.'

WEINIG VERSCHIL

Ook internist Bastiaan de Galan van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen deed ervaringen op met de insuline-inhalator. Hij werkte mee aan een onderzoek naar de Technosphere-inhalator van Mannkind Corporation (zie *kader 2 op pagina 2080*) en kent ook de literatuur over de andere inhalatoren. 'Ik deed eraan mee om feeling te krijgen met het nieuwe product. De zoektocht naar alternatieve toedieningsvormen van insuline duurt al decennia en nu lijkt het eindelijk te gaan lukken. Als je zelf ervaring hebt met de nieuwe therapie, kun je de studieresultaten ook beter interpreteren. Je kunt de patiënten die ernaar vragen - en dat gebeurt regelmatig - ook beter informeren. Los daarvan kregen we voor het onderzoek natuurlijk geld. En dat kunnen we weer voor eigen onderzoek gebruiken. Deelname aan een trial biedt toegang tot een product waar je ook goed zelf onderzoek mee kunt doen. Farmacologische studies of korte interventiestudies bijvoorbeeld.'

Op basis van zijn kennis en ervaringen ziet hij weinig grote verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen tussen de inhalatoren. 'Bij de droogpoedervarianten als Exubera, Technosphere en Air Insulin heeft 15 tot 25 procent van de patiënten (tijdelijk) last van hoesten. Bij de inhaler met vloeistofverneveling (AERx iDMS) lijkt dat wat minder. Maar allemaal kampen ze met het probleem dat slechts 20 procent van de geïnhaleerde insuline de diepe longen bereikt. De rest blijft onderweg steken of wordt uitgeademd. En van die 20 procent wordt slechts 40 procent daadwerkelijk opgenomen.'

SLECHT GEREGULEERD

Of De Galan de inhalator zelf zal voorschrijven, is nog maar de vraag. 'In vergelijking met de standaardbehandeling vind ik de

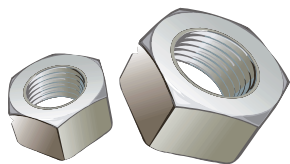
resultaten tegenvallen. Ik zie geen directe indicatie om patiënten die nu insuline spuiten over te zetten op inhalatietherapie. Dat neemt niet weg dat er onder patiënten veel weerstand is tegen het spuiten. Vooral onder patiënten met diabetes type II. Zij vinden de inhalator over het algemeen acceptabeler dan injecteren.'

'Maar', zegt De Galan, 'als patiënten er eenmaal aan zijn begonnen, blijkt het spuiten van insuline meestal erg mee te

Slechts 20 procent van de geïnhaleerde insuline bereikt de diepe longen

vallen. Mijn boodschap aan artsen is dat wij dát aan patiënten moeten duidelijk maken. Bovendien, als je echt goed wilt behandelen, moet je ervoor zorgen dat patiënten vier keer per dag bloed prikken. Vooral dat wordt vervelend gevonden en daar verandert de inhalatietherapie niets aan.'

Waarschijnlijk zien de fabrikanten deze kanttekeningen ook. Zij mikken daarom niet in eerste instantie op diabetespatiënten die nu insuline spuiten. Veruit de meeste patiënten spuiten niet, maar slikken pillen tegen de suikerziekte. In Nederland gaat dat op voor meer dan 60 procent van de mensen met diabetes. Bij de registratieaanvraag voor Exubera bij de EMEA worden dan ook twee indicaties vermeld: ter vervanging van de maaltijdinjecties bij patiënten met diabetes type I en ter vervanging of in combinatie met pillen bij type-II-patiënten die slecht gereguleerd zijn. De Galan: 'De fabrikanten zetten de inhalator duidelijk in de markt voor diabetes type II, want daar zit het geld. Uit de studies die ze opzetten blijkt dat ook wel.' >>>



<< Ondanks zijn bedenkingen ziet De Galan de inhalatoren als een verrijking van de diabeteszorg. 'Het is een goede ontwikkeling. Hoe meer behandelmogelijkheden er zijn, hoe beter. Er zijn altijd patiënten die baat hebben bij juist die ene optie.'

GOUDEN BERGEN

Wolffenbittel voegt toe. 'Voor patiënten die om wat voor reden dan ook insulinetherapie uitstellen, kan het nuttig zijn. Vroegere insulinetherapie leidt waarschijnlijk tot het minder snel ontwikkelen van complicaties. Maar het moet nog blijken hoe de inhalator op de lange termijn hieraan bijdraagt.' Volgens hem is het daarom geboden dat de introductie van de insuline-inhalator wordt gevolgd door een postautorisatiestudie. 'En dan bedoel ik niet de *seeding trials* die we nu vaak zien, maar een echt goede studie waarbij artsen consequent registreren wat er met de patiënten gebeurt.'

Wolffenbittel vindt met dat pleidooi Henk-Jan Aanstoot, kinderarts en voorzitter van de Nederlandse Diabetes Federatie

(NDF), aan zijn zijde: 'De resultaten van postautorisatiestudies zouden ons kunnen helpen de therapie beter te faseren. Nu gaat een patiënt pas naar een volgende stap in de behandeling als het een tijdje niet goed is gegaan. De gebruikelijke stapsgewijze aanpak induceert vertraging, en vertraging betekent complicaties.'

Blijft de vraag of de insuline-inhalator daadwerkelijk gouden bergen gaat opleveren en welk farmaceutisch bedrijf dan de vruchten plukt. Volgens analisten zullen straks twee factoren doorslaggevend zijn. Om te beginnen zal de succesvolle kandidaat met een zo goedkoop mogelijk product moeten komen om überhaupt een kans te maken op de kostenbewuste Europese markt. Daarnaast maakt de prettigste inhalator de meeste kans. Maar bovenal is snelheid geboden. Gezien de ontwikkelingen zouden insulinepleisters, -mondspray's en -pillen binnen enkele jaren nog patiëntvriendelijker kunnen blijken dan de inhalator. ■

2. EEN VERMOGEN VOOR DE INSULINE-INHALATOR

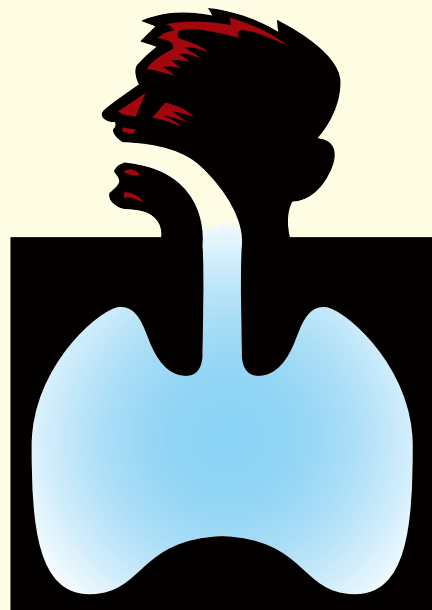
Met een geschat persoonlijk vermogen van 1,4 miljard dollar staat Alfred Mann op plek 201 van de Forbes-lijst met de 400 rijkste Amerikanen. Maar de spaarpot van deze succesvolle zakenman slinkt snel. Zijn bedrijf Mannkind Corporation is verwickeld in de strijd om een stuk van de markt voor insuline-inhalatoren. De ontwikkeling daarvan kost geld. Veel geld. De inmiddels 79-jarige Mann is van oorsprong natuurkundige en begon zijn carrière in de wapenindustrie. Hij ontwikkelde in de jaren vijftig en zestig onder meer geleidingssystemen voor anti-tankraketten en zonnecellen voor ruimtevaartuigen. Al vroeg had hij de gewoonte goedlopende bedrijven te verkopen en zich in een nieuw avontuur te storten.

Vanaf de jaren zeventig is Mann uitsluitend actief in biomedische bedrijven. Eerst maakte hij van Pacesetter een van de succesvolste producenten van pacemakers. Hij verkocht het bedrijf in 1985 voor 150 miljoen dollar aan Siemens. Vervolgens maakte hij met MiniMed een succes van de insulinepomp. Dat bedrijf verkocht hij in 2001 voor 4,3 miljard dollar aan Medtronic.

Mann geeft op dit moment leiding aan een reeks bedrijven, waaronder Advanced Bionics Corporation (cochleair implantaten en andere neurostimulatoren), Second Sight (artificiële retina's) en Neurosystec (prothesen voor mensen met hersenletsel). Daarnaast bekleedt Mann bestuursfuncties bij enkele biomedische onderzoeksinstituten die hij zelf heeft opgericht en gefinancierd.

De meeste aandacht besteedt hij echter aan Mannkind Corporation. Tot nog toe investeerde het bedrijf 600 miljoen dollar in de ontwikkeling van de Technosphere insuline-inhalator. Veel daarvan komt uit Manns eigen portemonnee. Al in 2003 stond de teller voor Mann persoonlijk op 200 miljoen dollar. Een beursgang leverde het bedrijf eind vorig jaar 87,5 miljoen dollar op. Dat lijkt heel wat, maar Mannkind spendeert 8 miljoen dollar per maand. Bovendien is voor de fase-3-onderzoeken naar schatting nog eens 200 miljoen dollar extra nodig.

Voor Mann maakt het allemaal niks uit. Hij geeft toch al graag geld uit. Met donaties van honderden miljoenen dollars aan biotechnologische instituten bereikte hij vorig jaar de toptien van Amerikaanse filantropen. Meer dan eens heeft hij verkondigd dat hij zijn hele vermogen aan goede doelen zal schenken. En tot die tijd krijgt Mannkind Corporation wat het nodig heeft. Want de insuline-inhalator kan volgens Alfred Mann wel eens het meest waardevolle medische product aller tijden worden. Hij schat de totale diabetesmarkt op 300 miljard dollar per jaar. 'En daarvan heb je maar een klein stukje nodig om 5 miljard omzet te draaien', zei hij onlangs tegen Los Angeles Business Journal.



BEELD: IMAGE CLUB