

Carla Hollak
internist Amsterdam UMC,
Medicijn voor de Maatschappij

Sibren van den Berg, MSc
coördinator Medicijn voor de
Maatschappij, Amsterdam UMC

Marleen Kemper
ziekenhuisapotheker en klinisch
farmacoloog, Amsterdam UMC,
Medicijn voor de Maatschappij

Saco de Visser
klinisch farmacoloog, adviseur
Medicijn voor de Maatschappij

ALS ACADEMIE DE LEIDING NEEMT, KUNNEN GENEESMIDDELEN GOEDKOPER

Academische centra aan zet bij medicijnontwikkeling

Academische centra moeten veel meer doen om weesgeneesmiddelen betaalbaar te houden. De auteurs, initiatiefnemers van Medicijn voor de Maatschappij, laten zien hoe Amsterdam UMC hierin zijn rol pakt.

Geneesmiddelen zijn niet weg te denken uit de dagelijkse praktijk. Welke 70-plusser loopt er nog rond zonder een bloed-drukverlager of een maagbeschermer? De aandacht voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen verschuift echter van middelen voor velen naar meer specifieke medicijnen voor zeldzame ziekten: de zogenaamde weesgeneesmiddelen of *orphan drugs*. Een fraaie ontwikkeling, die het gevolg is van toenemend inzicht in pathofysiologie van ziekten en technologische mogelijkheden. Maar ook een ontwikkeling met kanttekeningen: vaak zijn de kosten van deze nieuwe weesgeneesmiddelen hoog en kan er onzekerheid zijn over de effectiviteit. Juist op dit gebied kan de academie meer betekenen. Niet alleen door samen te werken met fabrikanten, bijvoorbeeld binnen een voorwaardelijk toelatingstraject, maar ook op een meer onafhankelijke manier.

Langdurig proces

In de ontwikkeling van ieder nieuw geneesmiddel kunnen grofweg drie fasen worden onderscheiden: de onderzoeks-, de ontwikkelings- en de marktphase. Een ingewikkeld en langdurig proces. Op dit moment is de rol van de academie meestal beperkt tot de onderzoeks- en de marktphase, en is betrokkenheid bij het ontwikkelingsproces vaak hooguit zijdelings. Hoe gaat dat dan in zijn werk? De laatste jaren draagt de academie in steeds belangrijker mate bij aan ontdekkingen die kunnen leiden tot 'targets' voor nieuwe



GETTY IMAGES

geneesmiddelen. Gesteund met overheidssubsidies doorlopen fundamentele onderzoekers de eerste fasen van ontwikkeling. Als de resultaten positief zijn, dan zijn er verschillende mogelijkheden: met behulp van *technology transfer offices* (TTO's) kan een vinding geïncubated worden en kan er bijvoorbeeld een klein bedrijfje worden gestart om de ontwikkelingsfase in te gaan: de preklinische en klinische studies. Maar veel verder dan een preklinische fase komt het meestal niet. Klinische studies zijn niet alleen kostbaar: de regelgeving is dusdanig ingewikkeld dat menig academicus hierin verstrikt raakt. Als vervolgens een groter farmaceutisch bedrijf bereid is om de klinische fase in te gaan, dan worden octrooien vaak verkocht. Dat lijkt een mooie ontwikkeling, die de academische instelling veel geld kan opleveren, maar ze kan er ook toe leiden dat een middel op de plank blijft liggen of dat het jaren later op de markt gebracht wordt voor een heel hoge prijs. Ook bij *drug repurposing*, het

‘Voorkom een rel: registreer snel!’

‘herontwikkelen’ van een oud geneesmiddel voor een nieuwe indicatie, kan dit gebeuren. Soms worden redelijk ingeburgerde offlabelbehandelingen uit de dagelijkse praktijk (vaak als weesgeneesmiddel) alsnog geregistreerd tegen een niet goed te begrijpen hoge prijs, die winstmaximalisatie doet vermoeden. Dat noemen we *orphanization*. Dat is gebeurd bij het middel CDCA voor behandeling van patiënten met cerebrotendineuze xanthomatose en is nu ook weer gebeurd voor het middel mexiletine, een oud anti-aritmicum dat nu als *orphan* op de markt is voor niet-dystrofe myotonie. Terecht wijst biotechbranchevereniging Holland-Bio al enkele tijd op een voor de hand

liggende oplossing die de academie op zich kan nemen, onder het motto ‘Voorkom een rel: registreer snel!’¹ Deze oplossing komt er kortweg op neer om breed gebruikte, maar niet geregistreerde geneesmiddelen met publiek geld te laten registreren en beschikbaar te maken voor een maatschappelijk acceptabele prijs.

Passieve rol

Maar weinig academici lijken zich ervan bewust dat hun rol in de ontwikkelingsfase soms meer past bij die van een consultant dan een volwaardige partner: klinici leveren input voor onderzoeksprotocollen, zijn betrokken bij de klinische studies, maar op grond van de gemaakte afspraken zijn de studieresultaten vervolgens eigendom van de farmaceut, die ze deel maakt van het registratiedossier als dat wordt ingediend. Dat betekent dat deze resultaten vervolgens jarenlang niet gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van een beter of goedkoper alternatief. De academie speelt in de ontwikkelingsfase een passieve rol en dat blijft vervolgens vaak zo: ook nadat een geneesmiddel eenmaal op de markt is gekomen, is het farmaceutisch bedrijf meestal *in the lead*. Want er moeten vaak nog aanvullende vragen opgelost worden over het werkelijke effect in de praktijk of over welke subgroepen van patiënten het meeste of juist onvoldoende baat hebben bij het geneesmiddel. Voorbeelden zijn de nieuwe gentherapieën die ontwikkeld worden, maar ook de enzymtherapieën voor stofwisselingsziekten: de ervaring leert dat de databases of registers die de fabrikanten neerzetten maar zelden deze vragen kunnen beantwoorden. Zo blijven we langdurig in het ongewisse wie er nu het meeste baat heeft bij zo'n nieuw en vaak duur geneesmiddel. Die onzekerheid leidt bovendien tot lange periodes van afwegingen of het middel wel vergoed moet worden, waarmee de toegang tot die medicijnen voor patiënten soms tijdenlang geblokkeerd is. Een veelbelovende ontwikkeling, die de laatste jaren steeds meer van de grond komt, is dat artsen en patiënten zelf registers ontwikkelen – bij voorkeur al ruim voordat een nieuw

1. DE ROL VAN DE ACADEMIE

De mogelijke rol van de academie in geneesmiddelontwikkeling voor zeldzame ziekten zou als volgt kunnen zijn:

Zelf routes verkennen om medicijnen beschikbaar te maken:

- apotheekbereiding wanneer patiënt anders geen geneesmiddel heeft
- registreren wanneer bewijs vrijwel beschikbaar is, bijvoorbeeld bij drug repurposing
- onderzoek naar doelmatige inzet, effect en veiligheid en gepersonaliseerde therapie

De academische inbreng in de ontwikkelingsketen versterken:

- ziekteregisters op tijd starten om natuurlijk beloop, standaardbehandeling en cruciale uitkomsten vast te leggen
- alert zijn op het behouden van rechten op eigen data bij het aangaan van partnerschappen met commerciële partners
- toezien op het in de praktijk brengen van maatschappelijk verantwoord licentiëren (TTO's)
- versterken en delen van kennis over regulatoire paden

geneesmiddel in klinische ontwikkeling komt – die geschikt zijn om deze vragen te helpen beantwoorden. Kortom, gedurende de hele ontwikkelingsketen speelt de academie nu slechts een gefragmenteerde en vaak ondergeschikte rol. Hoe kan dat anders en welke initiatieven zijn er?

Meer leiding nemen

Weesgeneesmiddelen kennen vaak hun start in de academie. Maar ook de uiteindelijke doelmatige toepassing, door het zoeken naar behandeling ‘op maat’, vindt veelal in de academie plaats. Wij zien kansen voor de academie om ook in de ontwikkelfase zelf meer de leiding te

nemen (zie *kader 1*). Voor grotere indicaties en geheel nieuwe moleculen die nog uitgebreid getest moeten worden zien we wel mogelijkheden om de academische inbreng te versterken, maar is kennis en expertise van farmaceutische bedrijven cruciaal om therapieontwikkeling tot een goed einde te brengen. Hier zou de academie in partnerschap nieuwe modellen kunnen exploreren zodat medicijnen sneller, op een meer transparante en maatschappelijk verantwoorde manier, bij de patiënt komen.

Aangemoedigd doordat een geneesmiddel voor een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte niet meer beschikbaar zou zijn vanwege een nieuwe hoge prijs heeft Amsterdam UMC voor patiënten in Nederland een apotheekbereiding ontwikkeld.² Die route kende vele obstakels maar was uiteindelijk wél haalbaar. Ook andere (ziekenhuis)apotheken maken op die manier geneesmiddelen beschikbaar. Van belang is dat bekend is in welke situaties apotheekbereidingen een oplossing kunnen zijn. Bijvoorbeeld het maken van een suspensie voor een kind of patiënt die niet goed kan slikken of een bereiding van een goede kwaliteit voedingssupplement, essentieel voor patiënten met metabole ziekten. Bereiding omdat een duur alternatief niet vergoed wordt, gebeurt alleen als het niet anders kan, bijvoorbeeld als beschikbaarheid in het geding komt. De

voorkeur blijft uitgaan naar een geregistreerd geneesmiddel dat voldoet aan daaraan te stellen eisen én waarvoor een maatschappelijk aanvaardbare prijs wordt gevraagd. Inmiddels zijn er vanuit diverse academische instellingen initiatieven gestart rond het registreren van geneesmiddelen en het beheersbaar houden van kosten als die geneesmiddelen op de markt zijn. Zo is in Leiden een kenniscentrum voor geneesmiddelenproductie in oprichting, en het Erasmus MC rapporteerde recentelijk in Medisch Contact over doelmatige inzet van geneesmiddelen.³

Gelijkwaardig partnerschap

Wij hebben vanuit Amsterdam UMC met ondersteuning van de Vriendenloterij het platform ‘Medicijn voor de Maatschappij’ opgezet (zie *kader 2*). Dit platform heeft ten doel om geneesmiddelen voor zeldzame ziekten beter toegankelijk en ook betaalbaar te maken. Daarvoor bewandelen en onderzoeken we alle mogelijke routes die voor de academie openliggen, maar wel met een gezonde dosis realiteitszin. Een geheel nieuw middel zelfstandig van bench naar bedside brengen zien we niet als een reële optie binnen de academie: tot op heden blijven succesvolle voorbeelden daarvan ook schaars. Maar we willen wel onze rol versterken binnen de academiegedreven farma: wegen verkennen, en ook echt bewandelen, om geneesmiddelen

naar de patiënt te brengen. Dit staat niet tegenover de traditionele farma, maar laat juist expliciet ook ruimte om met farmaceutische bedrijven samen te werken. Echter wel samenwerking waarbij onafhankelijkheid en gelijkwaardig partnerschap centraal staan. We nodigen elke arts en apotheker die geconfronteerd wordt met ontoegankelijkheid van een weesgeneesmiddel, uit om contact met ons op te nemen. Is een niet geregistreerd maar noodzakelijk medicijn niet goed beschikbaar? Of wordt een medicijn niet vergoed? Wij denken graag mee op welke manier we die beschikbaarheid kunnen verbeteren.

Transparant verdienmodel

Zelf werden we als behandelaren geconfronteerd met de situatie waarin CDCA niet vergoed werd. Daarom is nu CDCA via magistrale bereiding beschikbaar. Ook helpen we mee met de klinische fase van ontwikkeling van een weesgeneesmiddel naar de markt – met als eis een transparant verdienmodel wanneer het de markt bereikt – en gaan we partnerschappen aan met bedrijven om gezamenlijk geneesmiddelen waarvan al voldoende bekend is over veiligheid en effectiviteit, te laten registreren. Voedingssupplementen zijn bijvoorbeeld soms niet goed beschikbaar, terwijl deze voor patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten van levensbelang zijn. Daar werken we nu aan. Een ander middel is cholezuur, dat wel in Europa is geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van verschillende galzuursynthesedefecten, tegen heel hoge kosten, maar niet op de markt gebracht is in Nederland. Daarom maken we naast CDCA nu ook cholezuur beschikbaar via een bereiding in de apotheek voor patiënten met zeldzame afwijkingen in de galzuursynthese. Omdat er ondanks registratie weinig bewijs is voor effectiviteit, maken we dat beschikbaar in studieverband.

Leiding nemen

De ‘regulatory science’-tak binnen het platform onderzoekt hoe de regels uitwerken in de praktijk, maakt zichtbaar

2. MEDICIJN VOOR DE MAATSCHAPPIJ

Medicijn voor de Maatschappij is een platform voor duurzame beschikbaarheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten. En wel op drie manieren:

- als kennisplatform: adviseren over routes om medicijnen beschikbaar te maken of de weg te wijzen naar experts
- met geneesmiddelenontwikkeling: (magistrale) bereiding, ontwikkeling en registratie, voorkomen van ‘orphanization’
- door regulatory science: bestuderen van knelpunten en oplossingen in het regulatoire systeem

medicijnvoordemaatschappij.nl

Probleem of een vraag? Neem contact met ons op!

waar de schoen wringt en komt met verbetermogelijkheden. Onze onderzoekers hebben bijvoorbeeld recentelijk een op kosten gebaseerd prijsmodel ontwikkeld voor het oude geneesmiddel mexiletine. Dit medicijn is ‘herontdekt’ en geregistreerd in de EU voor een hoge prijs. We helpen zo mee met de discussie wat zo’n geneesmiddel zou mogen kosten. De academie kan dus in verschillende fases veel meer bijdragen of zelfs de leiding nemen: zeker waar het gaat om zeldzame ziekten. We hebben tenslotte in Nederland een heel aantal vooraanstaande erkende expertisecentra die deel uitmaken van Europese referentienetwerken. Het ligt voor de hand om die centra de mogelijkheid te geven meer de leiding te nemen bijvoorbeeld bij het opzetten van onafhankelijke ziekteregisters of, als ze er al zijn, deze duurzaam te ondersteunen. Het is een mooie uitdaging om deze zo in te richten dat ze door EMA aangewezen worden om de postmarketingfase van geneesmiddelen te ondersteunen. We realiseren ons dat de regelgeving complex is en dat er vaak (te) weinig kennis is bij zorgprofessionals en patiëntenorganisaties om initiatieven te nemen. Daarom zou er extra ruimte moeten zijn wat betreft onderwijs en infrastructuur voor deze ‘academiegedreven farma’. Het is goed te weten dat deze nieuwe impuls ook landelijk wordt bepleit. FAST – *future affordable and sustainable therapies* – (zonmw.nl/fast), een door ZonMw op verzoek van de ministeries van VWS en EZK ontwikkeld initiatief, wil investeren om innovatieve geneesmiddelen op een snellere, efficiëntere en betaalbare manier bij de patiënt te krijgen. We hopen en verwachten dat dit initiatief de academie kan ondersteunen, zodat Nederland in de geneesmiddelenontwikkeling voor zeldzame ziekten een pioniersrol kan blijven vervullen. ■

contact

c.e.hollak@amsterdamumc.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

web

De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.

VELDWERK



JOS VAN BEMMEL is huisarts in Amersfoort

Coronameningitis

Het begon met ontkenning. Zijn die Chinezen weer bezig. Gordeldieren moet je niet eten. Weer zo’n ver-van-mijn-bed-SARS’je. Even later werd het menens. Corona werd het meestbesproken onderwerp. Kennis is macht: seminars, praatprogramma’s, medische tijdschriften en andere media. Maar hoeveel kennis kan een mens aan? Daar zit een grens aan. Complotdenkers nam ik nauwelijks serieus, maar elkaar tegensprekende virologen deden me geen goed. Zoals velen ging ik lijden aan coronamoehheid. Aanvankelijk hielpen Rust, Reinheid en Regelmaat, maar de laatste weken is er sprake van symptoomverschuiving. Ik weet het niet meer. In Medisch Contact schrijft Bertho Nieboer dat we op een soort kantelpunt komen van wat de gemiddelde burger nog kan begrijpen. Voor de gemiddelde huisarts geldt hetzelfde, Bertho. Ik ben de draad kwijt. Familie en vrienden vragen naar mijn mening. Wat ik van al dat

coronagedoe vind. Ik antwoord dan dat ik er niks van vind. Ik heb geen mening meer. Ik ben meningloos. En dat als columnist. Al meer dan een decennium schrijf ik columns. Altijd een gezou-

DODELIJK VOOR EEN COLUMNIST: HET NIET WETEN

ten of ongezouten mening. Soms een gepeperde. Maar altijd een mening. Voor het eerst nu dus niet. Dodelijk voor een columnist: het niet weten. De onzekerheid gaat met angsten gepaard. Een writer’s block dreigt. Mijn meningloosheid voelt aan als een aandoening, een ziekte. Om de ernst ervan duidelijk te maken heb ik het – naar analogie van appendicitis – over ‘mijn coronameningitis’. Zouden er al medicijnen tegen zijn? Op NOS.nl lees ik: ‘Duits ministerie schakelde wetenschappers in om corona-angst op te wekken.’ De oppositie eist opheldering: het kan namelijk niet zo zijn dat de politiek ‘meningen op bestelling’ van de wetenschap krijgt. Misschien is dat wel iets voor mij. Duitsland loopt altijd voor op Nederland: een mening op bestelling als antidotum tegen mijn coronameningitis.