

HOOGLERAAR CARLA HOLLAK VINDT DAT HET SYSTEEM VOOR MEDICIJNONTWIKKELING TEKORTSCHIET

‘Een zeldzame ziekte hebben is lastig’

Carla Hollak is hoogleraar metabole ziekten in het AMC, gespecialiseerd in zeer zeldzame erfelijke stofwisselingsziekten. Voor haar patiënten organiseert ze ‘laagdrempelig contact.’ Over farma is ze kritisch, maar ‘het heeft geen zin om met een vingertje naar één partij te wijzen.’

Het is een bont gezelschap, dat op een maandagochtend in de spreekkamer van Carla Hollak voorbijtrekt. Haar patiënten hebben ziektes met namen als Niemann-Pick, Morquio-A en Gaucher. Ze zijn met weinig, hooguit enkele tientallen in Nederland. De een merkt vrijwel niets van zijn ziekte, en vraagt zich af waarom die jaarlijkse controle nodig is. De volgende zit in een rolstoel, weer een ander is ernstig mentaal geretardeerd. Hollak: ‘Sommige mensen zetten hier de hele afdeling op stelten, zijn met drie begeleiders niet in bedwang te houden. Die staan rustig in mijn spreekkamer te plassen.’ Ze is er laconiek over. Ze laat zich niet van de wijs brengen door patiënten die soms bijzonder uit de hoek komen, die haar hand tijdens het hele consult willen vasthouden, of onverstaanbaar snel praten. Ze benadert iedereen even rustig. Als iemand zijn leesbril vergeet, mag die gerust de hare lenen.

Snel ongerust

Ze kent de meeste patiënten, en hun familie, al jaren. Een zeldzame ziekte hebben is lastig, vertelt ze. ‘Het begint al met de diagnose: als het niet in de familie voorkomt, duurt het vaak lang voordat die er is. Als die er is, geeft zo’n onbekende ziekte nog steeds onrust. Weinig mensen begrijpen wat je doormaakt, de meeste dokters weten niet wat je ziekte inhoudt. Dus zijn patiënten snel ongerust: komt deze klacht door mijn aandoening, mag ik die medicijnen die mijn huisarts voorschrijft wel gebruiken, kan ik zwanger worden? Daarom zorg ik dat ze laagdrempelig contact met me kunnen opnemen, via e-mail. Als er iets acuuts is, kunnen ze met de SEH bellen, en er is altijd een achterwacht met verstand van zaken bereikbaar.’ Heeft het ook voordelen om een zeer zeldzame ziekte te hebben? ‘Er zijn mensen die zich er wel bijzonder door voelen. En het kan wat secundaire ziekte winst opleveren. Als iemand zegt dat hij zo’n last heeft van zijn ureumcycclusdefect, dan durven weinig mensen dat te betwijfelen.’

Enzymbehandeling

Haar specialiteit zijn de groep lysosomale stapelingsziekten, enzymafwijkingen die een overschot van een bepaalde stof veroorzaken, dat op zijn beurt tot problemen kan leiden. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij de ziekte van Gaucher: het enzym glucocerebrosidase werkt niet, en het vetachtige glucocerebroside

**zomer
SERIE**

Voor het zomerseizoen van 2016 portretteert Medisch Contact vier boeiende persoonlijkheden uit de medische wereld.

Deze week is dat hoogleraar interne geneeskunde Carla Hollak, die alles weet over uiterst zeldzame aandoeningen. In de komende zomernummers volgen nog interviews met Melvin Samsom, Esther van Fenema en Kiki Lombarts.

A woman with light brown hair tied in a bun, wearing a white sweater with horizontal blue and grey stripes, stands in a lush green garden. She is looking off to the side with a thoughtful expression. The background is filled with dense green foliage and some pink flowers at the bottom.

‘Soms
vind ik
mijn
collega’s
zo naïef’



CARLA HOLLAK (1962)

- 1988-1996** opleiding interne geneeskunde (AMC) en gepromoveerd op 'Gaucher disease: clinical and laboratory studies in relation to enzyme supplementation therapy'
- 1996-2005** internist, afdeling Hematologie, AMC
- 2005** overstap naar afdeling Endocrinologie en Metabolisme
- 2002-heden** hoofd kliniek lysosomale stapelingsziekten
- 2008** medeoprichter Amsterdam Lysosome Center, Sphinx
- 2008-heden** hoogleraar metabole ziekten, in het bijzonder erfelijke stofwisselingsziekten, AMC-UvA

Hollak neemt deel aan verschillende nationale en internationale werkgroepen, expertnetwerken en adviesorganen. Ze is bestuursvoorzitter van het Erfocentrum en bestuurslid van de European Study Group on Lysosomal Diseases. Onderzoeksgelden zijn afkomstig van onder meer ZonMw en Nuts-OHRA en in het verleden Shire en Genzyme-Sanofi. Het AMC ontvangt financiële ondersteuning voor de registraties van Shire en Genzyme-Sanofi en participeert in klinische studies.

stapelt zich op, vooral in de macrofagen. Door verhoogde afbraak van bloedcellen in de vergrote milt en verdringing in het beenmerg ontstaat trombocytopenie, waarmee de patiënten bij de hematologie terechtkomen. Begin jaren negentig werkte Hollak daar. Net in die tijd gloorde er licht aan de horizon: het enzym was gezuiverd uit placenta's. Hollak, die naast de hematologie ook in stofwisselingsziekten was geïnteresseerd, dook in het Gaucher-onderzoek. 'Dat gezuiverde enzym werkt fantastisch goed. Ik zie nu patiënten die in de vijftig zijn en nergens last van hebben. Terwijl ze 25 jaar geleden op het punt stonden hun milt te laten verwijderen, omdat die tot op hun bekken kwam. Mensen die in een rolstoel zouden zitten, maar door de enzymbehandeling gewoon nog kunnen hardlopen. Die behandeling was destijds een geweldige doorbraak, en we dachten echt dat binnen afzienbare tijd alle lysosomale stapelingsziekten te behandelen zouden zijn.' De volgende kandidaat voor wonderbaarlijke vooruitgang diende zich snel aan: de ziekte van Fabry, een aandoening die qua stapelingsproduct sterk lijkt op Gaucher, maar heel andere klachten geeft. Twee fabrikanten ontwikkelden vrijwel tegelijkertijd een recombinant enzym voor Fabry en voerden trials uit, met verschillende surrogaateindpunten. De ene trial liet afname van stapeling in de vaatwand in de nieren zien, de andere afname van pijn. De FDA en EMA (toen nog EMEA) zagen er genoeg bewijs in dat de middelen werkten en lieten ze toe op de markt. Hollak: 'Achteraf was dat te vroeg. Maar destijds was het aannemelijk dat ze zouden werken. Het waren de eerste middelen die onder de nieuwe weesgeneesmiddelenwetgeving geautoriseerd werden. Die was opgesteld voor middelen waarvan het onwaarschijnlijk was dat er ooit nog een grote trial over zou verschijnen. De fabrikanten werden wel verplicht om registers bij te houden. Wij hoopten dat dat tot goed inzicht in werkzaamheid zou leiden, maar dat blijkt niet het geval. We weten nog steeds onvoldoende voor welke patiënten de middelen goed werken.'

Slappe studies

Hollak weet hoe de internationale wereld van medicijnontwikkeling, boardmeetings en expertnetwerken draait. Ze is openlijk kritisch over de grote invloed van de industrie op alle denkbare niveaus. Zoals die van de verschillende registers voor zeldzame ziektes die fabrikanten moesten opzetten: 'Deelname is vrijwillig, dus niet alle patiënten staan erin, zeker niet degenen die het middel niet gebruiken. Alleen het bedrijf heeft toegang tot de ruwe data. Er is wel een wetenschappelijke adviesraad die resultaten ziet, maar dat zijn voorgekookte gegevens, geanalyseerd door het bedrijf, in een mooi rapportje gegoten. Ik weet het, want ik heb er zelf ook in gezeten. Ruwe data worden zelden vrijgegeven. De artsen in de adviesraad zijn niet altijd even kritisch, worden voor hun commentaar betaald, en komen als coauteur op een publicatie. Dat leidt soms tot slappe studies met mooie uitkomsten. Terwijl je in de wandelgangen hoort: het werkt eigenlijk niet zo goed, de patiënten krijgen de ene na de andere complicatie. Maar we pompen er toch jaarlijks voor twee ton enzym in.' De verleiding van het geld, en het gemak, is groot. 'Businessclass

‘Wat me stoort is dat we blijven hangen in een systeem dat niet werkt’

naar conferenties worden gevlogen, en in een duur hotel zitten, ik heb het allemaal gedaan. Ik dacht eigenlijk dat het zo hoorde. Ik ben er niet rijk van geworden hoor, die bijdrages die ik voor adviesraden kreeg gingen netjes in de AMC-pot, maar het is gewoon makkelijk geld binnenhalen bij de industrie. Wij zouden heel eenvoudig een studie kunnen uitvoeren bij onze Gaucher-patiënten, we kijken naar een paar markers en publiceren erover. Fabrikant blij met wat positieve resultaten, en wij met een publicatie. Niet dat dat wetenschappelijk zo interessant is, maar het geld is dan binnen, daar kun je makkelijk weer je promovendi mee betalen. Zonder dat ik subsidieaanvragen hoef te schrijven voor ZonMw of NWO. Zo werkt het.’ Hollak doet niet meer mee aan adviesraden voor registers van bedrijven. Hoewel ze in internationale vakbladen de vloer aanveegt met gesponsorde registers, draagt ze er noodgedwongen nog wel aan bij. Het AMC krijgt daar ook voor betaald. ‘Ik zet me in om betere, onafhankelijke registers op te zetten, maar zolang er geen beter alternatief is, boycotten we de bestaande registers niet.’

Met z'n allen schuldig

Een ander punt waar Hollak haar stem over laat horen: expertnetwerken die de agenda laten bepalen door de farmacie. ‘Vanuit Europa is het terechte verzoek gekomen om beter te gaan samenwerken op het gebied van zeldzame ziektes, in zogenaamde European Reference Networks. Daar is geen geld voor, dus is de industrie er als de kippen bij om te helpen. Dokters zijn druk, dus die vinden het wel fijn als er een handige mevrouw van een bedrijf wat hand- en spandiensten verricht, onder het mom dat de dokters natuurlijk zelf bepalen waar bijeenkomsten over gaan. Wat dat betreft vind ik mijn collega's soms zo naïef. Want zo bepaalt de farmaceutische industrie de agenda.’ De zoveelste dokter die boos is op de farmaceuten? ‘Nee, het heeft geen zin om met een vingertje naar één partij te wijzen. Bedrijven willen geld verdienen, dat kun je ze niet kwalijk nemen. We zijn met zijn allen schuldig aan de manier waarop medicijnen worden ontwikkeld, bedrijven, dokters, overheden. Wat me wel stoort is dat we al zoveel jaren blijven hangen in een systeem dat niet werkt. Dat de EMA nog steeds onvolwassen middelen op de markt toelaat, gebaseerd op surrogaatuitkomsten, tegen een absurde prijs. In Nederland bekijkt vervolgens het Zorginstituut (ZiN) het dossier, en is dan niet altijd overtuigd. Dat is nu gebeurd bij Vimizim, een middel voor Morquio-A-patiënten. Goedgekeurd door de EMA, maar het Zorginstituut

zegt: er is te weinig bewijs dat het een klinisch significant effect heeft, het wordt niet vergoed. Ik begrijp dat wel, de resultaten zijn nog prematuur. Maar dat betekent wel dat de deur dicht wordt gegooid, dat we potentieel werkzame middelen weghalen bij de patiënten.’

Onverteerbaar voor de elf Nederlandse Morquio-A-patiënten die het enzym nu al krijgen, vindt Hollak. Samen met andere deskundigen uit het Amsterdam Lysosome Center Sphinx – het expertcentrum dat zij samen met anderen opzette – spant zij zich in om hen te kunnen blijven behandelen. Als fabrikant, patiëntenvereniging (VKS) en het ministerie van VWS het eens worden over een voorstel van de experts, zullen de Nederlandse Morquio-A-patiënten ten minste de komende jaren toegang hebben tot Vimizim. Onder strikte voorwaarden, waarvan de belangrijkste is dat er meer, goede data komen over klinisch relevante uitkomsten, en dat een onafhankelijke commissie deze beoordeelt. Hollak: ‘Dan kun je uiteindelijk zeggen wie wel en wie niet baat heeft bij de behandeling. In zo’n situatie moet de fabrikant alle ruwe data van alle Europese patiënten aanleveren. Verder moet de behandeling volgens start- en stopcriteria plaatsvinden, die in een protocol zijn vastgelegd. Het is logisch om de prijs van het geneesmiddel tijdens de evaluatie fors te verlagen. Tussentijds analyseert een onafhankelijke expertcommissie de resultaten. Die analyses krijgt het Zorginstituut voorgelegd. Als dat vervolgens vindt dat de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen goed uitpakt, en vergoeding adviseert, kan de minister onderhandelen over de uiteindelijk te betalen prijs.’

Groezelig

Een dergelijk *adaptive pathway*-model zou wat Hollak betreft ook voor andere middelen toepasbaar moeten zijn. ‘Het is een manier om snel en goed achter de effectiviteit van medicijnen te komen. Dat moet gebeuren, willen we uit volle overtuiging kunnen zeggen of een middel wel of niet werkt, en voor welke groep. Dan pas kunnen we goede richtlijnen maken voor het doelmatig toepassen van deze dure middelen.’ Effectiviteit staat voorop, maar de zeer hoge prijs van medicijnen voor zeer zeldzame ziektes – tonnen per jaar zijn meer regel dan uitzondering – speelt natuurlijk een rol bij de discussie. Hollak: ‘Dat maakt de discussie groezelig, alles loopt door elkaar heen. Door het Zorginstituut is aangegeven dat het middel niet goed genoeg is om verzekeringsgeld aan te spenderen. Maar ZiN gebruikt in dit geval vooral het argument van effectiviteit om te beslissen over vergoeding. Er moet, los van de prijs, een systeem zijn om middelen goed op hun effectiviteit te testen. Ik ben niet zo naïef om te denken dat geld niet meespeelt: deze hele discussie was er nooit geweest als het middel 1 euro had gekost.’

De producent van Vimizim heeft gezegd de ruwe data beschikbaar te stellen. Een doorbraak? Hollak: ‘Eerst zien, dan geloven.’ ■

web

Het MC-dossier Dure geneesmiddelen vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.