

SAMENVATTING

Veilige, werkzame en toegankelijke nieuwe geneesmiddelen zijn van grote waarde voor individuele patiënten en de samenleving als geheel. Ondanks enorme wetenschappelijke vooruitgang in de afgelopen decennia stagneert het aantal nieuwe geneesmiddelen dat jaarlijks wordt goedgekeurd. Het volledige traject (vanaf de eerste doelwit-identificatie tot een veilig, werkzaam en toegankelijk nieuw geneesmiddel) is nog altijd kostbaar, vol hindernissen en vergt een lange adem. Dit is een actueel probleem nu er nieuwe uitdagingen en kansen ontstaan door innovatieve therapieën op basis van genen, cellen of weefsels (ATMP's).

In dit rapport worden de mogelijkheden geïventariseerd die de wetenschap biedt om het onderzoek naar, de ontwikkeling van en de toegang tot nieuwe geneesmiddelen efficiënter te laten verlopen, zonder dat dit ten koste gaat van de kwaliteit en de veiligheid. Geïllustreerd met voorbeelden, wordt in dit rapport beschreven hoe de wetenschap bijdraagt aan de gezondheidszorg en patiëntenbelangen, en waar hindernissen te verwachten of te nemen zijn. Het spreekt vanzelf dat de ontwikkeling van geneesmiddelen een internationale aangelegenheid is. Hoewel in dit rapport de nadruk ligt op de wijze waarop de Nederlandse wetenschap en infrastructuur een bijdrage kunnen leveren, wordt tevens beoogd internationaal relevante inzichten te bieden.

In hoofdstuk 2 wordt uiteengezet dat de wetenschappelijke en (bio-) technologische ontwikkelingen van de afgelopen decennia de beginstadia van het geneesmiddelenontwikkelproces drastisch hebben veranderd. Bijvoorbeeld door de toename van het aantal te onderzoeken stoffen en biologische doelwitten, door snelle screeningmethoden en innovatieve datamining en door een beter begrip van complexe ziektemechanismen. Om optimaal van deze ontwikkelingen te kunnen

profiteren, moeten we in staat zijn het enorme aantal beschikbare gegevens te integreren, visualiseren en interpreteren. Hiervoor zijn verschillende zaken nodig: i) nauwe samenwerking tussen onderzoekers uit verschillende vakgebieden; ii) interdisciplinaire opleiding van onderzoekers; en iii) langetermijninvesteringen in technologieplatforms. Daarnaast signaleert de commissie dat de voorspellende waarde van onze huidige preklinische modellen voor de uiteindelijke therapeutische werkzaamheid en veiligheid in de klinische praktijk vaak te gering is. Dat maakt het lastig om goede beslissingen te nemen over het al dan niet voortzetten van een ontwikkelingstraject. Innovatieve modellen, waaronder humane stamcelmodellen zoals organoïden en *organs-on-a-chip*, hebben de potentie om de voorspellende waarde aanzienlijk te vergroten. Implementatie van deze en andere innovatieve modellen vereist echter dat nieuwe regelgeving wordt ontwikkeld en bestaande regelgeving wordt aangepast met betrekking tot het gebruik ervan voor farmacologische doeleinden en/of modellering van ziekten. Dit onderstreept het belang van tijdige dialoog met regelgevende autoriteiten.

Na preklinisch onderzoek en ontwikkeling (research & development, R&D) moeten er klinische studies worden uitgevoerd om te bewijzen dat een middel veilig, werkzaam en doeltreffend is bij de mens. Dit is tevens nodig voor registratie van het middel. Nieuwe innovaties gaan gepaard met nieuwe uitdagingen; deze komen aan bod in hoofdstuk 3. Het gaat hierbij om: i) verspilling van onderzoeks-tijd en energie; ii) beperkingen ten aanzien van de toepasbaarheid van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk; en iii) toenemende fragmentatie van patiëntenpopulaties. De wetenschap kan aan oplossingen bijdragen door primaire uitkomstmaten (eindpunten) te standaardiseren en het minimale klinisch relevante verschil te definiëren. Dit vereist: i) het valideren van surrogaat eindpunten; ii) het verkrijgen van inzicht in het natuurlijk beloop van ziekten; iii) het ontwikkelen van methoden om resultaten zo gestandaardiseerd mogelijk te meten en het ontwikkelen van wiskundige modellen voor integratie van gegevens; iv) het vinden van vroegtijdige signalen voor respons en prognostische factoren voor een succesvolle behandeling; en v) het actief inwinnen van wetenschappelijk advies bij regelgevende instanties voorafgaand aan het opzetten van onderzoeken en vroegtijdig overleg met HTA³-instanties en patiëntenorganisaties om de belangrijkste eindpunten te selecteren. Gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies blijven de norm om de werkzaamheid van een geneesmiddel aan te tonen, maar door alternatieve onderzoeksopzetten te onderzoeken en te valideren kan het hoofd worden geboden aan uitdagingen ten aanzien van haalbaarheid (bijvoorbeeld in het geval van zeldzame ziekten). Gestandaardiseerde, gestructureerde, gestratificeerde gegevensverzameling in de klinische praktijk moet de basis vormen van waardevolle,

3 HTA (Health Technology Assessment) behelst een systematische evaluatie van eigenschappen en (in-) directe effecten van medische technologie, met als doel om te komen tot geïnformeerde en gedegen besluitvorming

real-world-databases. De wetenschap heeft hier de taak methodologie te ontwikkelen, waaronder integratieve wiskundige modellering, trial-methodologie en verbetering van het gebruik (en de acceptatie) van real-world-data en lerende zorgsystemen.

In hoofdstuk 4 wordt uitgelegd dat na goedkeuring van een geneesmiddel het nog een lange en lastige weg kan zijn voordat de patiënt er toegang toe heeft. De processen waarbij de klinische toepassing en vergoeding worden beoordeeld, vergen vaak een lange adem en verschillen soms sterk tussen landen. Ook zijn ze steeds ingewikkelder geworden voor innovatieve (vaak dure) therapieën voor zeldzame ziekten. De wetenschap zou mede vorm kunnen geven aan het post-marketinglandschap. Op het gebied van regulatory science kan dit gebeuren door: i) het evalueren van het gebruik en de waarde van post-marketinginstrumenten en 'gepast gebruik'; ii) het valideren van deze instrumenten ten opzichte van real-world-resultaten; iii) het vaststellen van succes- en faalfactoren; en iv) het herzien van post-marketinginstrumenten voor verbeterde bewijsvorming. De commissie stelt voor dat onafhankelijke registers voorafgaand aan en volgend op goedkeuring van nieuwe behandelingen worden gestimuleerd en algemeen beschikbaar zijn. In geval van weesziekten moeten in een vroeg stadium internationale registers worden opgezet, bij voorkeur ruim voordat er nieuwe behandelingen worden geïntroduceerd. Op het gebied van HTA kan de wetenschap bijdragen door nieuwe modellen voor prijsstelling te ontwikkelen. Dit alles dient om nieuwe geneesmiddelen sneller toegankelijk te maken en daarnaast maatschappelijk verantwoorde prijsstelling en gepast gebruik te waarborgen.

Hoewel een focus op de in hoofdstuk 2, 3 en 4 genoemde wetenschappelijke kansen sterk zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën, is er meer nodig om de efficiëntie van onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen te verbeteren. In hoofdstuk 5 wordt benadrukt dat het ecosysteem van geneesmiddelenontwikkeling, gedurende het hele traject, baat heeft bij duurzame wederzijdse partnerschappen tussen alle betrokken partijen (wetenschap, onderzoeksinstituten, (academische) ziekenhuizen, klinici, patiëntbelangenbehartigers, farmaceutische bedrijven, regelgevende instanties, overheid, enzovoort). Het rapport onderstreept het belang van: i) een patiëntgerichte aanpak; ii) modernisering van publiek-private partnerschappen; iii) minder bureaucratie en het betrekken van regelgevers in een vroeg stadium; en iv) een internationale insteek die niet gericht is op elkaar beconcurreren, maar op elkaar aanvullen. Daarnaast reflecteert de commissie op de randvoorwaarden binnen de wetenschap en de wetenschappelijke cultuur die bevorderlijk zijn voor efficiënte ontwikkeling van geneesmiddelen. Het gaat hierbij om: i) herziening van de wijze van het erkennen en waarderen van wetenschappers; ii) professionele ondersteuning ten aanzien van technologieoverdracht en registratiezaken; en iii) stimulering van loopbanen waarbij men makkelijker kan schakelen tussen de wetenschap en het bedrijfsleven. Een blijvend sterke en actieve

rol van de wetenschap in de ontwikkeling van geneesmiddelen, vereist een focus op onderwijs en bewustwording, onder meer door: i) interdisciplinair onderwijs; ii) de wetenschappelijke wereld en het bedrijfsleven bijeen te brengen op (bio-) scienceparken; en iii) technologieoverdracht te integreren in het onderzoeks- en ontwikkelingsproces, en deze toegankelijk te maken voor onderzoekers en in lijn met de principes voor maatschappelijk verantwoord licentiëren.

Ten slotte, er zijn veel prachtige voorbeelden van geslaagde initiatieven voor therapieontwikkeling voortgekomen uit de wetenschappelijke wereld, maar over het geheel genomen is het landschap gefragmenteerd en is het een flinke uitdaging om eenmaal ontwikkelde geneesmiddelen toegankelijk te maken voor patiënten. Door slim gebruik te maken van overheidsfinanciering om de faalkosten en de kapitaalkosten te verminderen (op dit moment verantwoordelijk voor 93% van de totale kosten voor geneesmiddelenontwikkeling⁴) kunnen innovatie en betaalbaarheid elkaar versterken. Om efficiëntie te bevorderen blijft het essentieel om de dialoog te stimuleren tussen (fundamentele) wetenschappers onderling en tussen fundamentele en (pre-)klinische wetenschappers, de gezondheidszorg, de farmaceutische industrie, patiëntbelangenbehartigers en toezichthouders. Gezamenlijk zullen zij op deze manier een efficiënter ecosysteem realiseren dat is gebaseerd op samenwerking, vertrouwen en dialoog.

‘Meer efficiëntie door innovatie’ impliceert dat wetenschappers de verschillende kansen aangrijpen die in dit rapport worden genoemd. Dit kan optimaal worden gestimuleerd door een coördinerend expertisecentrum voor geneesmiddelenontwikkeling op te zetten, dat ten doel heeft samenwerking te ondersteunen, richting te geven en besluitvorming te begeleiden teneinde de ontwikkeling, validatie en implementatie van nieuwe methoden/modellen voor bewijsvorming, prijsstelling en publiek-private dialoog te stimuleren. Dit coördinerende expertisecentrum kan de infrastructuur ontwikkelen die nodig is om het ontwikkelingstraject voor nieuwe therapieën soepeler te laten verlopen door expertise te bundelen, faciliteiten te creëren en expertise eenvoudig toegankelijk te maken voor alle betrokken partijen. Daarnaast, en in lijn met het FAST-voorstel dat onlangs positief is ontvangen door de Nederlandse regering, kan het expertisecentrum ondersteuning bieden bij het naar de patiënt brengen van nieuw ontwikkelde therapieën, en zo aantonen dat nieuwe samenwerkingsvormen de patiënt ten goede komen.

4 Gupta. The costs of opportunity, 2019 (<https://gupta-strategists.nl/studies/the-cost-of-opportunity>)