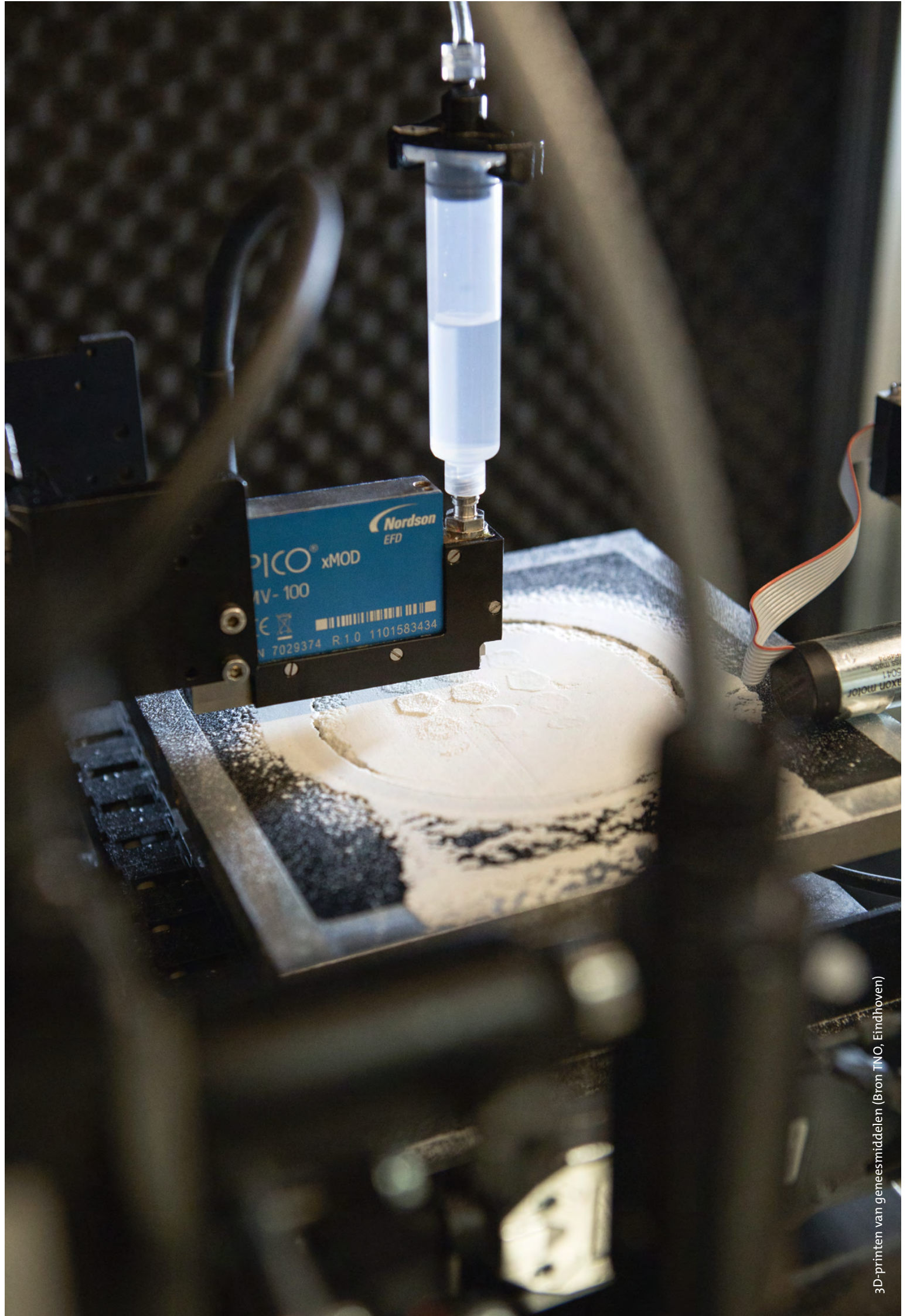


Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen

Beter, sneller, goedkoper





Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen

Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen

Beter, sneller, goedkoper

Den Haag, november 2017

Voorwoord

Er komen veel nieuwe geneesmiddelen op de markt. Voor tal van patiënten betekent dit een verbetering van hun kwaliteit van leven, voor anderen een belangrijke verlenging van de tijd die hen nog rest als ze ernstig ziek zijn. Nieuwe geneesmiddelen zijn essentieel voor goede zorg, en de ontwikkeling ervan zal steeds verder gaan en naar verwachting tot steeds betere resultaten leiden.

Maar de vraag is of een nieuw geneesmiddel tegen elke prijs geaccepteerd moet worden. Het lijkt er soms op. De prijs van nieuwe geneesmiddelen is vaak exorbitant hoog, meer dan € 100.000 per patiënt per jaar is geen uitzondering. Hoe kan het dat geneesmiddelen zo duur zijn?

De RVS laat zien dat de hoge prijzen deels het gevolg zijn van een inefficiënt ontwikkelproces: negen van de tien middelen halen de markt niet. De faalkosten worden verdisconteerd in de prijs van het ene middel dat de markt wel haalt. Voor een ander deel zijn de hoge prijzen het resultaat van de marktmacht van de farmaceutische bedrijven, de geringe tegenmacht van overheid, ziekenhuizen en verzekeraars en de algemeen aanvaarde zorgplicht die wij in Nederland – terecht – niet willen loslaten. In politiek-bestuurlijke zin is het dan vrijwel onmogelijk om een duur geneesmiddel niet toe te laten, maar het zijn altijd de individuele patiënten die daar de dupe van zijn.

De RVS wil deze ijzeren greep doorbreken. De Raad schetst in dit advies een ander perspectief en geeft aan hoe de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen beter, sneller en goedkoper kan. Nederland kan ermee beginnen en laten zien dat het ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen voor een acceptabele prijs ook binnen internationale kaders zeer wel mogelijk is.

Pauline Meurs
Voorzitter RVS

De Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (RVS)
is een onafhankelijk strategisch adviesorgaan.
De RVS heeft tot taak de regering en de Eerste en
Tweede Kamer van de Staten-Generaal te adviseren
over hoofdlijnen van beide beleidsterreinen.

Samenstelling Raad

Voorzitter: Pauline Meurs

Raadsleden: Daan Dohmen, Jan Kremer, Bas Leerink,
Liesbeth Noordegraaf-Eelens, Greet Prins, Loek Winter,
Jeannette Pols (raadslid per 1 september 2017) en
Pieter Hilhorst (raadslid per 1 september 2017).

Directeur a.i. (tot 1 november 2017): Luc Donners

Adjunct-directeur: Marieke ten Have

Raad voor Volksgezondheid en Samenleving

Parnassusplein 5

Postbus 19404

2500 CK Den Haag

T +31 (0)70 340 5060

mail@rvens.nl

www.raadrvs.nl

Twitter: @raadrvs

Publicatie 17-10

ISBN: 978-90-5732-271-6

Grafisch ontwerp: Studio Koelewijn Brüggewirth

Fotografie: Studio Oostrum (gepubliceerd met
toestemming van TNO)

Druk: Xerox/OBT

© Raad voor Volksgezondheid en Samenleving,

Den Haag, 2017

Niets in deze uitgave mag worden openbaar gemaakt
of verveelvoudigd, opgeslagen in een dataverwerkend
systeem of uitgezonden in enige vorm door middel van
druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze dan ook
zonder toestemming van de RVS.

U kunt deze publicatie ook downloaden via onze website.

Voorwoord	5
Samenvatting	9
1 Inleiding	13
1.1 Aanleiding voor advisering	13
1.2 Focus van het advies	13
1.3 Leeswijzer	14
2 Het huidige ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel	17
2.1 Fasen in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel	17
2.2 Kosten van de ontwikkeling van geneesmiddelen	20
2.3 Octrooiering van nieuwe chemische entiteiten	20
2.4 Wie doet wat?	21
2.5 Wie financiert wat?	22
2.6 Toelating tot de markt, prijsstelling en vergoeding	22
3 Problemen met het huidige ontwikkeltraject en verbetermogelijkheden	25
3.1 Het huidige ontwikkeltraject is lang en kostbaar	25
3.2 Strenge regels zijn geen garantie voor goede uitkomsten	25
3.3 Het huidige ontwikkeltraject is zeer inefficiënt	27
3.4 Prijsstelling in een monopolistische markt	31
3.5 Mogelijkheden voor verbetering	33
3.6 Alternatieve ontwikkelmodellen	37
3.7 Samenvattende conclusie	37
4 Oplossingsrichtingen	39
4.1 Inleiding	39
4.2 (Zeer) hoge prijzen beteugelen	40
4.3 Faalkans tijden het ontwikkeltraject verkleinen	49
4.4 Expertise bundelen	51
4.5 Ontwikkeltraject verkorten	52
4.6 Ruimte maken voor kleinere (Nederlandse) bedrijven om zelfstandig de markt te bereiken	52
4.7 Nagaan waar niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling wenselijk is	53
4.8 Samenvattende conclusie	54
5 Aanbevelingen	57

Bijlagen	61
1 Adviesaanvraag	61
2 Alternatieve ontwikkelmodellen	63
Literatuur	75
Adviesvoorbereiding	80
Deelnemers expertmeetings	81
Overige geraadpleegde deskundigen	83
Afkortingen	85
Publicaties	87

Samenvatting

Nieuwe geneesmiddelen worden steeds duurder. Bedragen van boven de € 100.000 per jaar voor een behandeling van een patiënt zijn geen uitzondering. De uitgaven aan dure geneesmiddelen stijgen elk jaar met zo'n 10%. Dit is op termijn onhoudbaar.

Als reden voor de hoge prijzen geven fabrikanten aan dat het ontwikkelen van geneesmiddelen lang duurt en kostbaar is. Genoemd worden ontwikkeltermijnen van gemiddeld twaalf tot dertien jaar (tien jaar voor Research & Development (R&D) plus twee tot drie jaar voor administratieve procedures) (EFPIA 2016) en kosten van € 2,6 miljard voor een nieuw middel (DiMasi et al. 2016). Het is een risicovolle onderneming, negen van de tien middelen halen de eindstreep niet, en de kosten hiervan worden verdisconteerd in de prijs van dat ene middel dat wel de markt bereikt. Geneesmiddelen worden ontwikkeld in de private sector en investeerders verlangen dan ook een passend – hoog – rendement op hun investeringen als tegenprestatie voor het grote financiële risico. Grote farmabedrijven zijn de enige die door hun grootte de financiële risico's kunnen dragen, het grote afbreukrisico kunnen incalculeren en hoge prijzen kunnen bedingen. Als sector behoort de farmaceutische industrie steevast tot de top drie wat betreft winstgevendheid, met een gemiddeld rendement boven de 20% (Forbes 2015).

De overheid moet zowel het belang van de samenleving als het belang van de individuele patiënt behartigen. Dit betekent dat de overheid te dure geneesmiddelen uit het collectief verzekerde pakket moet weren en tegelijkertijd een individuele patiënt geen levensreddende behandeling mag onthouden. Als een fabrikant na onderhandeling niet bereid is een maatschappelijk aanvaardbare prijs voor zijn product te vragen, zal de overheid gebruik moeten maken van de mogelijkheden die (internationale) regelgeving biedt om het geneesmiddel tegen een aanvaardbare prijs voor de patiënt beschikbaar te krijgen, zoals dwanglicenties opleggen, toestaan dat patiënten geneesmiddelen via internet in het buitenland kunnen bestellen en thuis laten bezorgen, apotheekbereiding stimuleren en misbruik van de machtspositie aanpakken.

Het klassieke argument dat tegen een dergelijk overheidsingrijpen wordt ingebracht is dat dit de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen ondermijnt, omdat investeerders niet meer bereid zullen zijn om daar geld voor beschikbaar te stellen. Dit zal inderdaad het geval zijn als overheden onredelijk lage prijzen eisen waarvoor het onmogelijk is om een middel te ontwikkelen. Echter, als het

prijsniveau én scherp, én reëel is, zal dit het bedrijfsleven vanuit hun streven het winstniveau ten minste op peil te houden, prikkelen om beter, sneller en goedkoper geneesmiddelen te ontwikkelen.

Vaak wordt (internationale) regelgeving – vooral de eisen om een geneesmiddel op de (Europese) markt te mogen brengen – genoemd als oorzaak van de lange en hoge ontwikkelkosten. Deze eisen gelden met name voor tijdrovende en kostbare klinische studies. Nu is het zeker wenselijk dat de Europese regelgeving op een aantal punten aangepast wordt, en de Nederlandse overheid ijvert hier ook al voor, maar er zijn inmiddels verbeteringen. Zo zijn er tegenwoordig *fast track*-procedures, waardoor middelen binnen enkele jaren en op basis van soms zeer kleine klinische studies door de European Medicines Agency (EMA) tot de markt worden toegelaten.

Rest nog de vraag of het mogelijk is om de uitermate hoge faalkans bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te verlagen. Het antwoord is ja. Maar om dit te bereiken is veel inspanning van een groot aantal partijen noodzakelijk. Het begint bij het wetenschappelijk onderzoek dat vaak aan de basis ligt van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Zoals eerder aangegeven vallen gemiddeld negen van de tien middelen af tijdens het kostbare klinische onderzoek. Dit zijn allemaal middelen die in (proefdier)modellen, zoals laboratoriummuizen, wel effectief waren, maar uiteindelijk bij de mens niet bleken te werken. Er moet veel scherper worden gekeken en vooraf geverifieerd of de gebruikte (dier)modellen de bepaalde ziekte bij de mens waarvoor ze model staan wel goed weergeven. Een mogelijke oplossing vormen ‘natuurlijke’ (dier)modellen, zoals proefdieren die van nature aandoeningen ontwikkelen die sterk lijken op die van de mens. Dit kan ook het aantal proefdieren terugdringen. Andere belangrijke punten zijn onafhankelijk klinisch onderzoek en het delen van kennis, met name van klinische onderzoeksgegevens. Een deel van de gegevens is weliswaar openbaar, maar veel is nog geheim, waardoor dubbel werk wordt gedaan en nodeloos tijd wordt verspild, zowel binnen onderzoeksinstellingen als bij bedrijven. Belangrijk is ook de inbreng van de patiënt bij de ontwikkeling van nieuwe middelen.

Men kan zich afvragen wat het nut is van dit advies van de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (RVS), want nieuwe geneesmiddelen worden op mondiale schaal ontwikkeld. Nederland is slechts een kleine speler en we hebben geen grote farmaceutische industrie. Ons wetenschappelijk onderzoek is evenwel van hoog niveau en we hebben een innovatieve biotechnologiesector. Ook zijn er in Nederland verschillende initiatieven om geneesmiddelen op een

andere manier te ontwikkelen. Dit alles biedt kansen. Het is belangrijk dat het klimaat voor klinisch onderzoek in Nederland goed is. Dit vereist onder andere een goede informatie-infrastructuur. De beschikbaarheid van een persoonlijk gezondheidsdossier (PGD) vergroot de inbreng van de patiënt en de doeltreffendheid en doelmatigheid van het klinisch onderzoek.

Met de aanbevelingen in dit advies kan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in Nederland gestimuleerd worden en kunnen we laten zien dat het wel degelijk beter, sneller en goedkoper kan, ook binnen het huidige internationale kader. Nederland kan gidsland worden.

Dit laat onverlet dat de inspanningen die de Nederlandse overheid al heeft ingezet om wenselijke aanpassingen in regelgeving op Europees niveau te bewerkstelligen gecontinueerd moeten worden. Dit is een zaak van lange adem. Hierbij moet met name gedacht worden aan de Europese octrooiregelgeving, de regelgeving met betrekking tot data-exclusiviteit, de verordening voor wees-geneesmiddelen en de inzet van Europese onderzoeksgelden.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding voor advisering

Aanleiding voor dit advies vormt de adviesaanvraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bij brief d.d. 22 maart 2016 (bijlage 1). In deze brief vraagt zij de RVS advies uit te brengen over een efficiëntere ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en over alternatieve ontwikkelmodellen. Reden voor de adviesvraag is dat er steeds vaker geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten worden ontwikkeld die weliswaar veel kunnen betekenen voor patiënten, maar tegelijkertijd vaak (extreem) duur zijn. De relatie met de onderzoeks- en ontwikkelkosten en zelfs met de toegevoegde waarde is daarbij zoek. De betaalbaarheid van de zorg komt in gevaar.

Het huidige ontwikkeltraject voor nieuwe geneesmiddelen is erg lang en kostbaar. Veel geneesmiddelen halen de eindstreep niet. De centrale vraag van de minister is:

“Hoe kan de ontwikkeling van een geneesmiddel sneller en doelmatiger plaatsvinden, waarbij bereikte efficiencyverbeteringen resulteren in lagere prijzen of anderszins ten goede komen aan de samenleving?”

Daarnaast wijst de minister op het probleem dat het voor kleine bedrijven praktisch onmogelijk lijkt om zelfstandig een geneesmiddel op de markt te brengen.

Specifieke aandacht wordt gevraagd voor gepersonaliseerde geneesmiddelen, ofwel middelen die specifiek op de patiënt zijn toegesneden, zoals genterapeutica. Moeten deze altijd via marktregistratie door een commerciële partij naar de patiënt worden gebracht of behoort een niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling tot de mogelijkheden?

1.2 Focus van het advies

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen vindt op mondiale schaal plaats en is sterk gereguleerd op basis van internationale wet- en regelgeving. Er is veel kritiek op deze regelgeving, met name op de aanvullende beschermingscertificaten voor geneesmiddelen in de octrooiwetgeving en op marktexclusiviteit voor weesgeneesmiddelen op basis van de Europese verordening inzake weesgenees-

middelen.¹ Aanpassing vergt een aanpak op internationaal niveau. Nederland is zeer actief op dit terrein. Maar veranderingen bewerkstelligen op internationaal niveau is een zaak van lange adem, terwijl de problemen urgent zijn. Daarom richt dit advies zich hoofdzakelijk op wat er in Nederland binnen de huidige internationale regelgeving op de korte tot middellange termijn mogelijk is.

Verreweg de meeste nieuwe geneesmiddelen die in Nederland op de markt komen worden elders ontwikkeld, vooral in de Verenigde Staten. In eerste instantie waren er hoopgevende berichten dat de nieuwe Amerikaanse president de hoge geneesmiddelenprijzen in de VS wil gaan aanpakken. Na een overleg met grote Amerikaanse farmaceutische bedrijven gaf hij aan: *“The US drug companies have produced extraordinary results for our country, but the pricing has been astronomical for our country.”* Hij voegde daar echter aan toe dat hij wil dat andere landen *“their fair share”* gaan betalen voor *“US-made”* geneesmiddelen en dat *“global freeloading”* moet stoppen (Ranmsey 2017).

Dit voorspelt niet veel goeds voor Nederland en Europa, en een belangrijke vraag is hoe we de kosten van nieuwe geneesmiddelen in de hand kunnen houden om de zorg betaalbaar te houden. Om een tegenwicht te kunnen bieden, zullen er meer nieuwe geneesmiddelen in Europa ontwikkeld moeten worden, maar wel op andere, beter betaalbare manieren. Nederland kent geen grote farmaceutische industrieën. Dit biedt kansen om alternatieve ontwikkelmodellen uit te proberen. Als die succesvol zijn, kunnen ze als voorbeeld dienen voor andere landen.

Er zijn fundamentele problemen met het huidige ontwikkelmodel. Zo valt het overgrote deel van veelbelovende middelen af tijdens (kostbare) klinische studies, op sommige gebieden tot wel 98%. Het ontwikkelproces moet sneller, beter en goedkoper. Nederland kan een voortrekkersrol vervullen bij de ontwikkeling van alternatieven. In dit advies gaan we na hoe dit zou kunnen.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 schetsen we de huidige ontwikkelroute van nieuwe geneesmiddelen. Vervolgens beschrijven we in hoofdstuk 3 de problemen met het huidige traject. Hierbij komen ook de prijsstelling aan de orde en verbetermogelijkheden. In hoofdstuk 4 verkennen we oplossingsrichtingen en in hoofdstuk 5 beantwoorden we de vragen van de minister in de vorm van zes aanbevelingen. Bijlage 1 bevat de adviesaanvraag en bijlage 2 beschrijft een aantal alternatieve ontwikkelmodellen die zijn bedacht of al concrete vormen hebben aangenomen.

Noten

- 1 Een weesgeneesmiddel of orphan drug is een geneesmiddel voor een ernstige aandoening die zeldzaam is. Met zeldzaam wordt bedoeld dat er minder dan vijf op de 10.000 mensen binnen de Europese Unie aan een dergelijke aandoening lijden.

2 Het huidige ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel

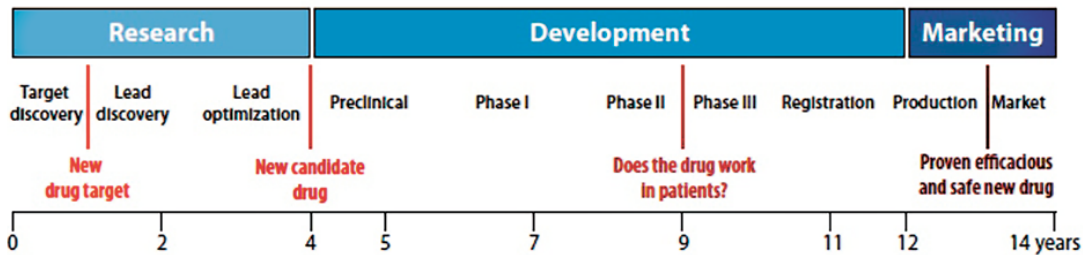
2.1 Fasen in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel

Bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel zijn drie fasen te onderscheiden: de onderzoeks-, de ontwikkelings- en de marktphase. In de onderzoeksfase wordt een potentieel nieuw geneesmiddel ontwikkeld. Tijdens de ontwikkelingsfase wordt dit middel getest op veiligheid en werkzaamheid. Als aangetoond is dat een middel veilig en werkzaam is, geeft de European Medicines Agency (EMA), toestemming om het middel op de Europese markt te verkopen. We beschrijven kort de drie fasen.

Onderzoeksfase

De zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen kan op verschillende manieren verlopen. Bij de klassieke manier, de fenotypische screening, worden vele verschillende kleinmoleculaire verbindingen getest op cellen of proefdieren en wordt gekeken naar een mogelijk therapeutisch effect. Daarna wordt de biologische basis onderzocht. Deze wordt soms pas vele jaren later gevonden. Het zijn veelal trial-and-error-processen. Een therapeutisch effect van een stof wordt soms bij toeval gevonden. Ook zijn er verschillende voorbeelden van middelen waarvan de bijwerking de hoofdwerking werd, zoals sildenafil (Viagra), dat oorspronkelijk als bloeddrukverlager werd ontwikkeld.

Naast deze grotendeels op toeval en trial-and-error gebaseerde methoden is in de laatste decennia de target-based farmacologie sterk opgekomen (zie figuur 1). De basis voor nieuwe geneesmiddelen vloeit hierbij voort uit fundamenteel onderzoek naar processen in het lichaam. Dit levert kennis op over de specifieke oorzaken en mechanismen die een rol spelen bij een bepaalde aandoening en die een potentiële drug target kunnen zijn. Vervolgens wordt geprobeerd een geneesmiddel te ontwikkelen dat aangrijpt op deze target. Dit kan op verschillende manieren. Zo kunnen grote verzamelingen (kleinmoleculaire) stoffen, *compound libraries*, getest worden op hun affiniteit met een drug target. Ook via modellering met de computer kan gezocht worden naar moleculen die zich binden aan een target. Een resultaat van deze aanpak is bijvoorbeeld imatinib. Dit kleinmoleculaire geneesmiddel voor chronisch lymfatische leukemie, een vorm van bloedkanker, belemmert de signaaloverdracht binnen kankercellen door zich te binden aan specifieke enzymen.



Figuur 1: Moderne, target-based ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

Bron: Van Gool 2016

Een derde, biofarmaceutische, methode is het maken van specifieke eiwitten, antilichamen, tegen de drug target. Zo kan bijvoorbeeld een receptor geblokkeerd worden, waardoor een signaaloverdracht verstoord wordt. De namen van dit soort biofarmaceutica eindigen op 'mab' (*monoclonal antibodies*). Een voorbeeld is nivolumab, een middel tegen kanker.

De eerste gevonden stof die inwerkt op de target wordt de *lead* genoemd, vrij vertaald 'gidsstof'. Deze stof vormt het startpunt voor verdere ontwikkeling. Zo moet de werking gevalideerd worden. Gepoogd wordt om door wijzigingen in de chemische stof de werkzaamheid te optimaliseren en bijwerkingen te minimaliseren. De stof moet ook uitgebreid chemisch gekarakteriseerd worden. Veelbelovende producten worden als *new chemical entities* (NCE's) geïdentificeerd. De stof moet vervolgens vervaardigd worden volgens de regels die gelden voor geneesmiddelen, de Good Manufacturing Practice (GMP) condities, om ze op proefdieren en mensen te kunnen testen.

Ontwikkelingsfase

Binnen de ontwikkelingsfase zijn vijf (sub)fasen te onderscheiden: de preklinische fase, de klinische fase die weer onderverdeeld is in fase I, II en III van klinisch onderzoek, en de registratiefase.

In de *preklinische fase* wordt de farmacologie en de acute en chronische toxiciteit onderzocht. Dit onderzoek wordt onder andere uitgevoerd op proefdieren. Als de resultaten positief zijn, volgt de *klinische fase*, waarin het middel op mensen kan worden getest. In eerste instantie gebeurt dit op een klein aantal gezonde vrijwilligers om de veiligheid en de veilige dosis te bepalen (*fase I klinisch onderzoek*). Zijn de resultaten succesvol, dan volgt fase II. Vaak wordt er een onderscheid gemaakt in *fase IIa* en *fase IIb*. In fase IIa wordt het middel op een kleine groep patiënten getest. Als de resultaten positief zijn spreekt men

wel van een *proof of concept*: er is aangetoond dat het middel bij de mens werkt of lijkt te werken. In fase IIb wordt het middel op een iets grotere groep getest. Het onderscheid tussen fase IIa en fase IIb is vooral financieel van belang. Vaak ontwikkelt een start-up een middel en verkoopt het aan een groter farmaceutisch bedrijf als het proof of concept is geleverd.

Vervolgens wordt het middel getest op een nog grotere groep patiënten (*fase III-trial*). Is ook dit onderzoek succesvol, dan kan registratie aangevraagd worden. In de regel is er in fase IIb en fase III al overleg met de registratieautoriteiten over de eisen aan de onderzoeken. Als het middel door de registratieautoriteiten tot de markt wordt toegelaten, stelt de fabrikant de prijs vast, en na opschalen van de productie kan het middel op de markt gebracht worden. Dit betekent overigens niet dat het middel automatisch wordt vergoed vanuit de collectieve zorgverzekering. Toelating tot het verzekerde pakket is een apart traject, zie paragraaf 2.6.

Als het middel op de markt is, wordt het nog steeds gemonitord op eventuele (zeldzame) bijwerkingen die in eerdere fasen niet aan het licht zijn gekomen. Deze *farmacovigilantie* wordt ook wel *fase IV-onderzoek* of *post marketing surveillance* genoemd. De fabrikant voert dit uit. Daarnaast kan iedereen bijwerkingen melden bij de stichting Lareb.² Deze stichting verzorgt de landelijke registratie en evaluatie van bijwerkingen en interacties van geneesmiddelen.

Het is belangrijk om op te merken dat de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen op internationaal niveau plaatsvindt. Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen wordt gedaan in centra verspreid over de hele wereld. In fase III worden klinische studies naar een bepaald middel vaak tegelijkertijd op meerdere plaatsen in de wereld uitgevoerd (*multicenter studies*). Ook de hierna te bespreken financiering en octrooiëring gebeurt op wereldschaal. De vigerende regelgeving voor octrooiëring en toelating tot de markt is bijna helemaal internationaal of op Europees niveau geregeld. Alleen het besluit om een middel al dan niet te vergoeden uit de voor Nederland verplichte zorgverzekering wordt op nationaal niveau genomen.

2.2 Kosten van de ontwikkeling van geneesmiddelen

Het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel kost veel geld. De kosten kunnen per middel variëren. Soms gaat de ontwikkeling voorspoedig; soms zijn er grote, kostbare tegenslagen. De schattingen van de gemiddelde kosten van de ontwikkeling van een nieuw middel lopen ver uiteen, van enkele honderden miljoenen euro's tot een paar miljard. Het Vlaams Instituut voor Biotechnologie gaat uit van een totaal van € 900 miljoen. Andere berekeningen komen uit op € 2,6 miljard voor een nieuw middel. De kosten voor de onderzoeksfase worden daarbij geraamd op zo'n € 100 miljoen, voor de preklinische fase op € 190 miljoen, voor de klinische fase op € 475 miljoen, en voor registratie en dergelijke op € 135 miljoen. De Europese vereniging van farmaceutische bedrijven (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, kortweg EFPIA) komt voor 2016 voor de verschillende fasen op de volgende percentages van de totale ontwikkelkosten: preklinisch onderzoek 21,2%, klinisch onderzoek fase I 8,9%, fase II 10,7% en fase III 28,7%, registratie 5,1%, fase IV 13,7% en overige 8,9%.

2.3 Octrooiering van nieuwe chemische entiteiten

Zoals hiervoor aangegeven kost het veel geld om een nieuw geneesmiddel te ontwikkelen. Investeerders zijn alleen bereid grote bedragen te investeren als ze die op termijn (met winst) kunnen terugverdienen. Dit kan als het middel beschermd is door een octrooi. Een octrooi is een sociaal contract tussen de octrooihouder en de samenleving: in ruil voor volledige bekendmaking van de uitvinding krijgt de octrooihouder een aantal rechten voor een beperkte duur, de octrooitermijn. Een octrooi geeft, behoudens een aantal uitzonderingen, de houder het uitsluitende recht om "het geoctrooierde voortbrengsel of werkwijze" te vervaardigen, toe te passen, te gebruiken of te verhandelen.³ De eigendomsrechten gelden voor een periode van twintig jaar na verlening van het octrooi met, bij geneesmiddelen, een maximale verlenging in de vorm van een aanvullend beschermingscertificaat van vijf jaar ter compensatie van de tijd die het kost om een vergunning te krijgen om het middel op de markt te brengen. Als het middel getest is voor het gebruik bij kinderen, kan hier nog een half jaar aan worden toegevoegd.

Na het aflopen van de octrooitermijn mag iedereen het middel namaken. De investeerders worden dan geacht hun investeringen terugverdiend te hebben. Als de ontwikkeling van een middel bijvoorbeeld tien jaar heeft geduurd, kunnen de investeringen in de resterende octrooiperiode van tien jaar en met aanvullende beschermingscertificaten in maximaal 15,5 jaar terugverdiend worden.

2.4 Wie doet wat?

Zoals in paragraaf 2.1 is aangegeven, kunnen nieuwe geneesmiddelen op verschillende manieren worden ontwikkeld. Onderzoek en ontwikkeling op basis van de klassieke ontwikkelmethoden zoals de eerder genoemde fenotypische screening, gebeurt vrijwel geheel binnen de farmaceutische industrie. Een aantal grote farmaceutische bedrijven beschikken hiervoor over grote verzamelingen van verschillende kleinmoleculaire verbindingen (*compound libraries*).

Target-based farmacologie, gebaseerd op fundamenteel onderzoek naar biologische processen, wordt in de regel in academische centra uitgevoerd en de resultaten worden gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Deze kennis kan leiden tot het identificeren van potentiële drug targets. Verschillende partijen kunnen hiermee aan de slag gaan. Een universiteit kan zelf een geschikt molecuul maken en octrooieren. Vervolgens kan vanuit de universiteit een bedrijf gestart worden, een spin-off die het middel verder ontwikkelt. De universiteit kan ook het octrooi direct verkopen aan een bedrijf dat het middel verder ontwikkelt.

Farmaceutische bedrijven kunnen ook geheel zelf of in samenwerking met universiteiten een nieuw molecuul maken en dit octrooieren en verder ontwikkelen. In de praktijk komt het vaak voor dat als er een veelbelovende nieuwe drug target in de literatuur is gepubliceerd, meerdere bedrijven zich hierop storten en op basis hiervan nieuwe middelen proberen te ontwikkelen. Als dit succesvol is, betekent dit dat er na tien tot vijftien jaar meerdere nieuwe geneesmiddelen gericht op dezelfde drug target op de markt komen. Vaak lijken de verbindingen sterk op elkaar en werken op dezelfde manier. Als voorbeeld kunnen ACE-remmers genoemd worden, een groep van bloeddrukverlagende geneesmiddelen die chemisch sterk op elkaar lijken en op hetzelfde enzym, het angiotensine I converterend enzym (ACE), aangrijpen. In een aantal gevallen komt dit doordat er kleine aanpassingen zijn gemaakt, variaties van een geoctrooieerd middel van een concurrent, die eveneens octrooieerbaar zijn omdat ze als een nieuwe chemische entiteit worden gezien. Men spreekt dan van *me-too* middelen, vanuit de optiek dat het (gemodificeerde) kopieën zijn. Vaak echter zijn de middelen parallel ontwikkeld.

Zoals hiervoor aangegeven vormen klinische studies de grootste kostenpost. In de regel laten farmaceutische bedrijven deze onderzoeken verrichten door contract research organisations (CROs). Dit zijn commerciële bedrijven die gespecialiseerd zijn in het opzetten en evalueren van klinische studies. Veel van de studies zijn *multicenter trials*, die tegelijkertijd lopen in veel verschillende

landen, niet alleen in de Verenigde Staten en Europa, maar ook in bijvoorbeeld India en Afrikaanse landen. Afstemming tussen de verschillende centra vormt een belangrijke kostenpost. Daarnaast vragen ziekenhuizen en zorgverleners vaak geld voor het uitvoeren van klinische studies. Hierin zit een kwart van de kosten. De kosten voor het rekruteren van patiënten vormen een derde van de totale kosten (McGuire 2011). In totaal liggen de kosten rond de € 100.000 per patiënt per trial. Dit betekent dat een fase III-onderzoek met 2.000 patiënten circa € 200 miljoen kost (Schellekens 2016). De paradox daarbij is dat hoe kleiner het verwachte effect van een middel is, des te groter het aantal patiënten in een studie moet zijn – en hoe duurder de studie – om dit effect aan te tonen.

2.5 Wie financiert wat?

Het fundamenteel onderzoek dat de academische centra verrichten, wordt voor een deel betaald uit collectieve middelen (de eerste en tweede geldstroom) en voor een deel uit private middelen, bijvoorbeeld van bedrijven of gezondheidsfondsen (derde geldstroom).

Zoals hiervoor is aangegeven kost de ontwikkeling van een middel vele honderden miljoenen euro's. Dit geld wordt verstrekt door investeerders. Intermediairs selecteren veelbelovende initiatieven en halen geld op bij investeerders, zoals institutionele beleggers, maar ook vermogende private personen. Aangezien het om risicovolle investeringen gaat, eisen investeerders in de regel rendementen van minimaal 20%. Met het geld worden start-ups opgezet om preklinisch en klinisch onderzoek te verrichten. Als een middel succesvol lijkt te zijn, wordt dit in de regel in fase II verkocht aan een groot geneesmiddelenbedrijf – Big Pharma – omdat dit beschikt over de expertise die noodzakelijk is voor de registratie en marketing, en omdat het voldoende kapitaalkrachtig is voor het financieren en organiseren van fase III-onderzoek en de registratieprocedure en marketing, maar bovenal omdat dit het grote faalrisico kan dragen. Als het om geneesmiddelen voor een kleine markt gaat, bijvoorbeeld weesgeneesmiddelen waarbij de klinische studies noodzakelijkerwijs kleiner (en goedkoper) zijn, kan ook een middelgroot geneesmiddelenbedrijf dit risico nemen.

2.6 Toelating tot de markt, prijsstelling en vergoeding

Om investeringen te kunnen terugverdienen, is het uiteraard belangrijk dat een middel wereldwijd wordt toegelaten tot de markt. Voor de Verenigde Staten beslist de Food and Drug Administration (FDA) hierover. In Europa is het centraal geregeld voor de meeste middelen, waarbij de EMA beslist (zie kader). Zoals uit

de kadertekst blijkt, vallen bijvoorbeeld geneesmiddelen tegen kanker onder de Europese verordening, maar middelen tegen hart- en vaatziekten niet. Deze kunnen selectief in een of meerdere Europese landen geregistreerd worden. Voor Nederland beoordeelt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ze dan.

Geneesmiddelen die op Europees niveau geregistreerd moeten worden

De Europese verordening 726/2004 geeft aan welke geneesmiddelen verplicht op Europees niveau (door de EMA) geregistreerd moeten worden. Deze moeten voldoen aan één van de volgende criteria:

- Producten die door één van de volgende processen ontwikkeld zijn: recombinant DNA technologie, gecontroleerde expressie van genen, methoden voor hybridoma's en monoclonale antilichamen, biosimilars die ook volgens een van eerdergenoemde processen ontwikkeld zijn.
- Producten die vallen onder de categorie Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): gentherapie, somatische celtherapie, weefselmanipulatie therapie, een combinatievorm.
- Producten die gericht zijn op één van de volgende ziekten: verworven immuunziekten, auto-immuunziekten, virale aandoeningen, kanker, neurodegeneratieve aandoeningen, diabetes.
- Producten die de weesgeneesmiddelstatus verworven hebben.

De EMA toetst of een geneesmiddel veilig en werkzaam is. Als naar het oordeel van de EMA uit de overlegde onderzoeksgegevens blijkt dat dit het geval is, wordt het middel tot de Europese markt toegelaten. Hierbij zij opgemerkt dat hier onder werkzaam wordt verstaan dat het betreffende middel niet minder werkzaam (non-inferior) is dan de behandelstandaard of bij gebrek daaraan werkzamer is dan een neppureesmiddel of placebo.

De EMA oordeelt niet over de prijs van een geneesmiddel. Een geneesmiddel wordt op de vrije markt ontwikkeld en de fabrikant is dan ook vrij om de hoogte van de prijs van een middel vast te stellen. In Nederland is de maximumprijs wettelijk genormeerd en gelijk aan het gemiddelde van de prijzen van dat geneesmiddel in het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, België en Frankrijk.

Toelating tot de markt betekent niet dat het middel in Nederland automatisch vergoed wordt uit de verplichte zorgverzekering (de *basisverzekering*). Hierbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen *extramurale* en *intramurale*

geneesmiddelen. Extramurale middelen worden doorgaans door een extramurale – openbare – apotheek aan de patiënt geleverd. Intramurale geneesmiddelen worden in de regel in het ziekenhuis gebruikt in het kader van een medisch specialistische behandeling. Een extramuraal geneesmiddel wordt vergoed als dit is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Dit is een gesloten systeem. Als het middel niet in het GVS is opgenomen, wordt het niet vergoed. Fabrikanten kunnen de minister van VWS verzoeken tot opname van een middel in het GVS. De minister besluit op basis van een beoordeling van het Zorginstituut Nederland (ZIN) tot wel of niet opnemen.

Voor intramurale geneesmiddelen geldt een open systeem: deze worden vergoed als ze voldoen aan in de wet genoemde criteria, zoals stand van de wetenschap en praktijk en de eis dat verzekerden er redelijkerwijs op zijn aangewezen. Dit is ter beoordeling aan partijen zelf: beroepsgroepen, patiënten en verzekeraars. Een uitzondering geldt voor zeer dure geneesmiddelen. De minister kan deze middelen in de zogenoemde *sluis* plaatsen. Dit is een wettelijk mogelijkheid om een intramuraal middel van het verzekerde pakket uit te sluiten totdat het ZIN dit heeft beoordeeld en vervolgens het ministerie van VWS heeft kunnen onderhandelen over de prijs. Als de onderhandeling succesvol is, wordt het middel, eventueel onder voorwaarden, vergoed. Zo niet, dan wordt het niet opgenomen in het verzekerde pakket.

Noten

- 2 <https://www.lareb.nl/>.
- 3 Rijksoctrooiwet 1995, artikel 53 lid 1.

3 Problemen met het huidige ontwikkeltraject en verbetermogelijkheden

3.1 Het huidige ontwikkeltraject is lang en kostbaar

In het vorige hoofdstuk is het huidige ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel geschetst. Als reden voor de hoge prijzen van nieuwe geneesmiddelen geven fabrikanten aan dat het huidige ontwikkeltraject erg lang en kostbaar is. Genoemd worden ontwikkeltermijnen van gemiddeld twaalf tot dertien jaar (tien jaar voor R&D plus twee tot drie jaar voor administratieve procedures) (EFPIA 2016) en kosten van € 2,6 miljard voor een nieuw middel (DiMasi et al. 2016). Het is een risicovolle onderneming. Veel middelen halen de eindstreep niet. Investeerders verlangen dan ook een passend – hoog – rendement op hun investeringen als tegenprestatie voor het grote financiële risico.

Zeker de helft van de kosten en de ontwikkeltijd zit, zoals eerder aangegeven, in de klinische onderzoeken. De registratieautoriteit vereist deze onderzoeken om de veiligheid en de werkzaamheid van een middel te kunnen beoordelen. De strenge regels zijn in het leven geroepen naar aanleiding van calamiteiten in het verleden, zoals de affaire met thalidomide (Softenon) in de jaren zestig van de vorige eeuw. Dit was populair als slaapmiddel en middel tegen ochtendmisselijkheid tijdens de zwangerschap. Het werd veilig geacht voor zwangeren, maar bleek tot ernstige geboortedefecten te leiden.

3.2 Strenge regels zijn geen garantie voor goede uitkomsten

Behalve voor het ontdekken van bijwerkingen dienen de klinische onderzoeken om de werkzaamheid van een middel vast te stellen. Belangrijk is het gegeven dat de klinische onderzoeken door de fabrikant zelf of in zijn opdracht worden uitgevoerd. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat door de farmaceutische industrie betaalde onderzoeken vaker positieve(re) resultaten van hun middelen laten zien dan onafhankelijk gefinancierde (Lexchin 2012). Een belangrijk deel – 65% – van het klinisch onderzoek dat in Nederlandse ziekenhuizen wordt uitgevoerd, initieert de farmaceutische industrie (CCMO 2015).

In het verleden eiste de registratieautoriteit in de regel dat de onderzoeken dubbelblind uitgevoerd werden, randomized controlled trials (RCTs). Om de interne validiteit zo groot mogelijk te maken vindt er een strenge selectie van patiënten plaats. In de regel worden reeds met andere middelen behandelde patiënten, oudere patiënten, (mogelijk) zwangere patiënten, kinderen en patiënten met multimorbiditeit uitgesloten. Dit betekent dat de generaliseerbaarheid van de uitkomsten twijfelachtig is, omdat slechts een selecte groep aan het onderzoek heeft meegedaan. In het RVS-advies *Zonder context geen bewijs* wordt nader ingegaan op de beperkingen van onder andere RCTs (RVS 2017a).

Naar schatting voldoet slechts 5% van de patiënten die een zorgverlener dagelijks in zijn of haar spreekkamer ziet aan de inclusiecriteria van de RCTs die de basis vormen voor markttoelating van een nieuw middel voor een frequent voorkomende aandoening. Bij zeldzame aandoeningen is dit percentage hoger: er zijn vaak zo weinig patiënten, soms enkele tientallen, dat men niet al te kieskeurig kan zijn. Het komt zelfs voor dat vrijwel alle patiënten in een trial zitten en er voor een nieuwe trial onvoldoende patiënten beschikbaar zijn.

Veiligheid van geneesmiddelen is belangrijk, maar is ook relatief. Het is logisch dat aan een nieuw middel tegen een kanker waaraan de patiënt zonder of met de bestaande behandeling op korte termijn overlijdt, lagere veiligheidseisen worden gesteld dan aan middelen tegen niet levensbedreigende aandoeningen, bijvoorbeeld een slaapmiddel voor (gezonde) zwangeren of een middel voor ADHD bij kinderen. Echter, de veiligheid op de langere termijn is niet via de huidige, relatief kortdurende onderzoeken vast te stellen. De huidige toelatingsprocedure geeft voor deze categorie geneesmiddelen slechts schijnzekerheid. Zo worden op dit moment kinderen behandeld voor ADHD met amfetamineachtige stoffen, terwijl niemand weet wat de gevolgen op de lange termijn zijn. Recent kopten de kranten naar aanleiding van een promotieonderzoek (Schworen 2016) dat ADHD-medicatie niet schadelijk is op de lange termijn. Het betrof hier echter onderzoek bij kinderen, jongeren en jong volwassenen. Het werkelijke effect op oudere leeftijd kunnen we pas over 30 tot 50 jaar weten. Hetzelfde geldt voor het voorschrijven van de anticonceptiepil aan pubers. Alhoewel deze middelen al decennia op de markt zijn, is er weinig of geen onderzoek gedaan naar de effecten bij deze specifieke patiëntgroep. De fabrikant zal zich – terecht – verweren met het argument dat deze middelen niet voor deze indicaties of patiëntengroepen zijn bedoeld. In de bijsluiters van de anticonceptiepil op basis van desogestrel staat bijvoorbeeld vermeld: *“Er is niet genoeg informatie over het gebruik van desogestrel bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar”*.⁴

Richtlijnen worden flexibel toegepast

De registratieautoriteiten zijn zich bewust van de geschetste problematiek en wegen steeds de baten en risico's voor de patiënt af. In tegenstelling tot wat fabrikanten vaak beweren, worden richtlijnen in de praktijk flexibel gehanteerd. Zo vonden Hatswell et al. in een onderzoek over de periode 1999-2014 dat een aanzienlijk deel van de nieuwe geneesmiddelen op basis van *single arm*, ofwel niet-gerandomiseerde studies, tot de markt zijn toegelaten (Hatswell et al. 2016). Het gaat hierbij om onderzoeken waarbij alle patiënten in het onderzoek met het nieuwe middel worden behandeld en de werkzaamheid bepaald wordt op basis van vergelijking met historische gegevens, dat wil zeggen op basis van bekende behandeluitkomsten. De patiëntengroepen zijn vaak klein, soms bestaan ze uit enkele tientallen mensen. Voorbeelden van op deze wijze toegelaten middelen zijn Sovaldi®, een middel van de firma Gilead voor de behandeling van hepatitis C, en Strimvelis®, een gentherapeuticum van de firma GSK voor de aandoening ADA-SCID, een zeldzame, ernstige, aangeboren immuunstoornis.

In de vorm van *adaptive pathways*, waarbij gekeken wordt of bepaalde categorieën geneesmiddelen via een aangepaste route op de markt kunnen komen, bestaat er dus wel degelijk flexibiliteit. Dit kan variëren van het versneld beoordelen tot het beperken of overslaan van één of meer fasen in het ontwikkeltraject. Een andere ontwikkeling is het voorwaardelijk toelaten van middelen voordat de registratie helemaal rond is. De EMA stelt dan als eis dat het middel wordt gevolgd via registers waarin gegevens over de behandelingen van patiënten worden opgenomen. Fabrikanten zetten hiervoor nu elk apart registraties op voor hun middel.

3.3 Het huidige ontwikkeltraject is zeer inefficiënt

Verreweg de grootste kostenpost bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen vormt het zeer grote aantal mislukkingen. Slechts één op de 24 *new molecular entities* (NME's) haalt de eindstreep (Bunnage 2007). Volgens een recente studie waarbij is gekeken naar de periode 2006-2015 komt uiteindelijk 9,6% van de nieuwe middelen die het klinisch onderzoek fase I ingaan uiteindelijk op de markt (Thomas et al. 2016). Een studie uit 2004 kwam tot een percentage van 11% (Kola en Landis 2004). Het succespercentage lijkt dus af te nemen. Uitgesplitst naar de verschillende fasen zijn de succespercentages:

- fase I tot fase II: 63,2%;
- fase II tot fase III: 30,7%;
- fase III tot aan het indienen van een aanvraag tot toelating tot de markt: 58,1%;
- en van indiening van een aanvraag tot toelating tot de markt: 85,3% (Thomas et al. 2016).

Dit betekent dat in de zeer kostbare klinische onderzoeken in fase III meer dan de helft van de middelen afvalt en alle gedane investeringen verloren gaan.

Dit zijn slechts gemiddelden. Op sommige gebieden is het slagingspercentage hoger. Bij middelen voor cardiovasculaire aandoeningen bijvoorbeeld is de overall succeskans 20%, terwijl die bij neurodegeneratieve aandoeningen slechts 8% is. Het slagingspercentage in de periode 2002-2012 voor middelen tegen de ziekte van Alzheimer bedroeg 0,4%. Daarbij komt dat die paar middelen die de markt bereikten weinig effectief waren. Ze vertraagden het ziekteproces slechts in geringe mate. Dit geldt ook voor veel van de nieuwe en kostbare middelen tegen kanker, die het leven vaak slechts met enkele maanden verlengen.

De kosten voor alle mislukkingen worden uiteindelijk verdisconteerd in de prijs van nieuwe geneesmiddelen die wel geregistreerd worden en op de markt komen. Dit gebeurt veelal indirect doordat investeerders hoge rendementen eisen op hun investeringen vanwege de hoge faalkans.

De vraag rijst waarom zo veel middelen falen. Er zijn verschillende oorzaken aan te wijzen. Een belangrijke factor is het feit dat er een groot gebrek aan kennis is over de oorzaak van ziekten en aan kennis over het exacte werkingsmechanisme en potentiële bijwerkingen van nieuwe middelen. Er zijn vaak wel risicofactoren bekend, maar de onderliggende ziektemechanismen zijn onbekend (Gregori-Puijané et al. 2012; Bowes et al. 2012). Met behulp van diermodellen, meestal muizen, tracht men deze te ontrafelen. Deze diermodellen blijken echter het ziekteproces in de mens vaak niet goed te modelleren. Bij de muis gevonden drug targets blijken vaak uiteindelijk niet valide te zijn. Veel middelen die bij de muis werken, blijken bij de mens niet te werken of te giftig te zijn.

Waarom is de laboratoriummuis zo'n slechte voorspeller? Is dat omdat de muis in evolutionair opzicht te ver van de mens af staat, of staat de muis in het laboratorium te ver van de mens af? Verschillende onderzoekers zijn van mening dat dit laatste het geval is. Laboratoriummuizen – laboratoriumdieren in het algemeen – worden gehouden onder zeer kunstmatige omstandigheden die veraf staan van de natuurlijke omgeving. Gekweekte laboratoriummuizen die bijvoorbeeld spontaan tumoren ontwikkelen, staan ook veraf van het 'op natuurlijke wijze' ontstaan van ziekten en aandoeningen.

De vraag rijst waarom binnen de academische wereld met 'de verkeerde' diermodellen gewerkt wordt. Een belangrijke reden is ook hier de reductionistische benadering. Om een biologisch mechanisme te ontrafelen, wordt in dit mecha-

nisme ingegrepen, terwijl alle andere omstandigheden zo veel mogelijk constant worden gehouden. Tegenwoordig gebeurt dit vaak met behulp van knock-out-muizen. Als men vermoedt dat een bepaald eiwit een rol speelt in een bepaald biologisch mechanisme – een *biological pathway* – dan wordt het gen dat voor dit eiwit codeert uitgeschakeld (knock-out). Op basis van het effect dat dan in de muis optreedt, kan het werkingsmechanisme opgehelderd worden. Om de overige omstandigheden zo veel mogelijk gelijk te houden, worden de experimenten uitgevoerd met genetisch zo veel mogelijk identieke muizen die onder identieke laboratoriumomstandigheden worden gehuisvest, gevoed enzovoort. Er worden muizen gekweekt die symptomen vertonen die lijken op aandoeningen bij mensen. Zo werd er bij genetische studies bij mensen een verband gevonden tussen het syndroom van Gilles de la Tourette en het gen SLITRK1. Deze resultaten werden in een gerenommeerd tijdschrift gepubliceerd (Abelson et al. 2005). Vervolgens werd een knock-out-muis gemaakt waarin dit gen werd uitgeschakeld. Deze muis vertoonde obsessief-compulsiefachtig gedrag (Schmelkov et al. 2010). Naast deze *Tourette-like* muis zijn er ook *Parkinson-like* en *Alzheimer-like* muizen en dergelijke gemaakt. Op deze muismodellen worden potentiële geneesmiddelen tegen deze aandoeningen getest, waarbij wordt vergeten dat het om ‘-like’ muismodellen gaat, dus het is niet duidelijk of deze muis wel een goed model is.

Er zijn vele andere voorbeelden van diermodellen waar men grote vraagtekens bij kan zetten. Een voorbeeld is de EAE-muis. Muizen ontwikkelen niet spontaan multiple sclerose (MS), maar er kan bij een muis wel een daarop gelijkend ziektebeeld gecreëerd worden, namelijk Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). Het is een zeer kunstmatig model dat wonder boven wonder uiteindelijk toch succesvolle behandelingen heeft opgeleverd bij patiënten met *relapse-remitting* MS. Het heeft echter ook veel middelen opgeleverd die in de EAE-muis veelbelovend leken, maar bij patiënten niet bleken te werken of de ziekte juist verergerden ('t Hart 2015).

Een andere belangrijke factor is het marktmechanisme. Zowel academische onderzoeksinstituten – zeker als ze afgerekend worden op valorisatie – als bedrijven voeren onderzoek achter gesloten deuren uit. Immers, als vindingen gepubliceerd zijn, kunnen ze niet meer geoctrooieerd worden. Vaak storten meerdere partijen zich op een bepaalde drug target die op dat moment ‘hot’ is. Veel onderzoek naar geschikte moleculen wordt daarbij gedupliceerd. Aangezien de meeste falen, wordt veel geld verspild.

Maar ook als een middel eenmaal geoctrooieerd is waardoor de uitvinding openbaar is, valt in de klinische fase nog steeds een groot deel van de middelen

af. Farmaceutische bedrijven zijn zich hier uiteraard van bewust. Gelet op de zeer hoge kosten van klinisch onderzoek zou men mogen verwachten dat deze bedrijven alles in het werk stellen om deze situatie te verbeteren. Immers, als een bedrijf de slagingskans weet te verhogen, levert dat een groot concurrentievoordeel en winst op. Toch gebeurt dit in de praktijk niet.

Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het juist het hoge faalpercentage is waaraan de grote farmabedrijven hun machtspositie ontleen. Ze zijn de enige die door hun grootte de financiële risico's kunnen dragen en het hoge afbreukrisico kunnen incalculeren. Binnen het huidige systeem, met een monopolie op basis van octrooien, kunnen ze de kosten van het grote aantal mislukkingen doorberekenen aan de klant in casu de patiënt/ verzekerde/ samenleving, en daarbij nog steeds een riant winstmarge realiseren. De farmaceutische industrie behoort vergeleken met andere sectoren steevast tot de top drie wat betreft winstgevendheid (Forbes 2015), met een gemiddeld rendement boven de 20%.

Ethisch aspect

De hiervoor geschetste problematiek heeft ook een belangrijke ethische component. Er wordt veel dubbel werk gedaan. Dit betekent dat er veel klinische studies, vooral in de vorm van RCT, worden gedaan die in feite niet nodig zijn. Patiënten die zich hieraan vrijwillig onderwerpen, worden daardoor onnodig aan risico's blootgesteld. Ook kunnen zij als gehele groep niet profiteren van eventuele positieve resultaten. Deze blijven immers geheim. Alleen diegenen in een RCT die in de groep zitten die het nieuwe middel krijgen en dit blijkt succesvol, hebben er baat bij. Alle anderen niet. Daar komt bij dat als een RCT afgerond is, degenen die baat hadden bij een nieuw middel hier verder van verstoken blijven. Zij krijgen het middel immers totdat het tot de markt is toegelaten alleen in klinische trials. En als het middel op de markt komt, is het nog maar de vraag of het uit de basisverzekering vergoed gaat worden.

Niet alleen het marktmechanisme is debet aan verspilling. Ook binnen de academische onderzoekswereld gaat er nogal eens iets mis. In 2005 publiceerde Ioannidis het artikel *Why most research findings are false*. In dit artikel, dat veel stof deed opwaaien, toonde hij aan dat het merendeel van de gepubliceerde onderzoeksresultaten niet klopte (Ioannidis 2005). Macleod et al. stellen in een artikel in *The Lancet* in 2014 dat naar schatting 85% van de miljarden dollars en euro's die jaarlijks worden uitgegeven aan biomedisch onderzoek, waaronder klinisch onderzoek, verspilld is (Macleod et al. 2014).

3.4 Prijsstelling in een monopolistische markt

De hoge ontwikkelkosten van nieuwe geneesmiddelen – met daarin verdisconteerd de kosten van middelen die faalden, samen met een monopolie op basis van octrooien, hoge uitgaven voor marketing en ruime marges – leiden tot (zeer) hoge prijzen. Dit betekent nog niet dat lagere ontwikkelkosten ook automatisch leiden tot lagere prijzen.

In een concurrerende markt is de prijs van een product gerelateerd aan de ontwikkel- en productiekosten. De markt van nieuwe geneesmiddelen is echter een monopolistische markt, doordat middelen door octrooien zijn beschermd. In een monopolistische markt wordt de prijs van een middel bepaald door wat de klant ervoor over heeft, de *willingness to pay of value based pricing*. Door het verzekeringsprincipe in de zorg is deze *willingness to pay* het resultaat van een ingewikkeld proces van regelgeving en politiek-bestuurlijke besluitvorming.

Dit monopolie is voor geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen extra versterkt door de in 2000 van kracht geworden Europese verordening inzake weesgeneesmiddelen. Het betreft hier middelen voor ziekten die niet vaker dan bij vijf op de 10.000 inwoners in de Europese Unie voorkomen. Naast octrooi-bescherming krijgt een bedrijf nog extra bescherming, zoals tien jaar markt-exclusiviteit na registratie. Dit betekent dat er gedurende deze periode geen middelen op basis van hetzelfde werkingsmechanisme voor de betreffende ziekte op de markt mogen komen.⁵ De verordening heeft de ontwikkeling van nieuwe weesgeneesmiddelen sterk gestimuleerd. Ze heeft echter ook het perverse effect dat geneesmiddelen worden onderzocht en geregistreerd voor smalle indicaties om de weesgeneesmiddelenstatus te verkrijgen, terwijl onderzoeksresultaten aangeven dat de werkzaamheid ervan breder is. Tegenover deze indicatieverbreding zou een prijsverlaging moeten staan, maar dat gebeurt niet. Om dit te stimuleren worden in een aantal landen, zoals Frankrijk, dan ook prijs-volumeafspraken gemaakt. De EMA geeft inmiddels niet meer zo snel een weesgeneesmiddelstatus voor een middel af.

Een belangrijk fenomeen bij de prijsstelling in een monopolistische markt zijn zogenoemde *anchor prices* of richtprijzen. Dit zijn prijzen die op een bepaald moment als een 'normale' prijs gezien worden en zonder veel discussie worden geaccepteerd door klanten, ofwel de politiek en de samenleving. In eerste instantie is er wel discussie, zoals in het verleden de discussie over Taxol en Herceptin, maar als de politiek uiteindelijk toestemt, wordt het nieuwe prijsniveau zonder veel problemen geaccepteerd.

Het fenomeen van richtprijzen is goed zichtbaar bij middelen die op hetzelfde werkingsmechanisme gebaseerd zijn. Als de eerste *me-too's* verschijnen, wordt het prijsniveau van het originele middel aangehouden. Als het middel effectiever (b)lijkt, wordt het zelfs voor een hogere prijs aangeboden. Dit terwijl een fabrikant van een *me-too*-middel in de regel lagere ontwikkelingskosten heeft. Het is een 'economische wet' dat in een markt met slechts enkele aanbieders van een product – een oligopolistische markt – aanbieders hun prijzen op elkaar kunnen afstemmen ook zonder hierover (verboden) afspraken te maken. De farmaceutische (deel)markten van nieuwe geneesmiddelen zijn oligopolistische markten, zeker na de grote fusies en overnames in het verleden. Dit betekent niet dat concurrentie geheel afwezig is, maar deze wordt voornamelijk gedreven door marketinginstrumenten – het middel 'in de pen van de dokter' zien te krijgen – en niet door de prijs. In deze sector wordt dan ook veel geld besteed aan marketing.

Voor innoverende bedrijven die een geheel nieuw middel volgens een nieuw werkingsmechanisme op de markt brengen is het frustrerend om te zien dat concurrenten meeliften op hun succes en daar veel meer winst mee kunnen maken. Aan een heel nieuw soort middel worden extra strenge eisen gesteld. Er moet veel kostbaar onderzoek verricht worden. Het zijn ook deze bedrijven die met veel inspanning en kosten nieuwe, hogere *anchor prices* weten te realiseren. Ze halen de kastanjes uit het vuur voor fabrikanten die later met een soortgelijk product op de markt komen.

We moeten opmerken dat bij het voorgaande in de regel geen sprake is van onwil of kwaadaardigheid van individuele bedrijven. Binnen een kapitalistisch systeem worden bedrijven, dus ook farmaceutische bedrijven, uiteindelijk door hun aandeelhouders gedwongen om rendement te maximaliseren. Een bedrijf dat niet 'de hoofdprijs' vraagt, zal al dan niet vrijwillig worden overgenomen en de nieuwe investeerder zal het rendement maximaliseren. Dit fenomeen treedt steeds vaker op. Een voorbeeld hiervan is de overname in 2011 van Pharmasset door Gilead voor \$ 11,2 miljard. Alleen al het middel Harvoni dat door Pharmasset is ontwikkeld, leverde in het jaar van introductie een wereldwijde omzet van \$ 15,3 miljard op.

Het fenomeen van richtprijzen werkt ook 'terug in de farmakolom'. Veelbelovende producten van start-ups worden aan Big Pharma verkocht op basis van omzetverwachtingen die weer gebaseerd zijn op haalbare marktprijzen of richtprijzen. Oorspronkelijke octrooihouders zoals universiteiten proberen op hun beurt octrooien voor de hoogst mogelijke prijs aan start-ups te verkopen.

Het uiteindelijke resultaat is dat er geen relatie (meer) is tussen de prijs van een nieuw geneesmiddel en de ontwikkelkosten. Een goed voorbeeld is het middel acalabrutinib voor de behandeling van bepaalde vormen van leukemie en lymfomen. Dit is ontwikkeld door een kleine Nederlandse start-up, Acerta Pharma, waar onder andere de Brabantse Ontwikkelingsmaatschappij in participeert. Het farmaconcern AstraZeneca heeft in 2015 een meerderheidsbelang in het bedrijf genomen voor een bedrag van € 4 miljard, met een optie op de resterende aandelen voor € 3 miljard als het middel tot de markt wordt toegelaten, naar verwachting in 2018.⁶ De bereidheid om in totaal € 7 miljard te betalen is gebaseerd op de omzet die men verwacht te kunnen behalen tegen een bepaalde prijs. Een op acalabrutinib lijkend middel, ibrutinib voor de behandeling van chronisch lymfatische leukemie, kost € 70.000 per jaar. In 2016 heeft de minister dit middel in de sluis geplaatst en op 8 juni 2017 heeft het Zorginstituut Nederland de minister geadviseerd het middel alleen voor een specifieke groep patiënten in het pakket op te nemen.⁷ Aangezien acalabrutinib effectiever lijkt en minder bijwerkingen heeft dan ibrutinib, mag verwacht worden dat er een hogere prijs voor gevraagd zal worden.

3.5 Mogelijkheden voor verbetering

De problemen die we in de voorgaande paragraaf hebben geschetst, bieden aanknopingspunten voor efficiëntieverbetering van het ontwikkeltraject, waarvan we er hier een aantal aangeven.

Natuurlijke (dier)modellen en reverse translation

Aan het gebruik van diermodellen valt het een en ander te verbeteren. Zo is het allereerst de vraag of een diermodel wel altijd nodig is. We zien in de praktijk een ontwikkeling waarbij steeds meer gebruik wordt gemaakt van bijvoorbeeld humane cellijnen en kunstmatige orgaansystemen zoals organoïden. Er wordt ingezet op *next generation*-technologieën zoals *genomics*, *transcriptomics*, *metabolomics*, *epigenomics* en *microbiomics* om biologische processen beter te begrijpen. Dit is zeker een vooruitgang bij de zoektocht naar drug targets en leads. Maar het blijven reductionistische benaderingen, die weliswaar initieel noodzakelijk zijn, maar nog steeds veraf staan van de mens als een complex organisme in wisselwerking met zijn omgeving. Men zal potentiële middelen dan ook altijd moeten testen op een compleet organisme.

Een mogelijke oplossing vormen ‘natuurlijke’ (dier)modellen, zoals proefdieren die van nature aandoeningen ontwikkelen die sterk op die van de mens lijken, in plaats selectief gekweekte laboratoriummuizen. Als voorbeeld kan het

Ossabawvarken genoemd worden. Dit varken, genoemd naar het eiland Ossabaw in Georgia in de Verenigde Staten, is zeer gevoelig voor obesitas en vertoont daarbij het metabole syndroom met insulineresistentie, glucose-intolerantie enzovoort en ontwikkelt diabetes type 2. Een andere manier om de validiteit van diermodellen te verbeteren is bestuderen waarom middelen die tijdens de klinische fasen niet blijken te werken, wel in het diermodel werken. Als de reden daarvan achterhaald kan worden, dan kan deze kennis gebruikt worden om het diermodel te verbeteren. Dergelijk onderzoek, ook wel *reverse translation* genoemd, is weinig populair. Onderzoekers willen graag dingen onderzoeken die positieve resultaten kunnen opleveren, zoals nieuwe doorbraakgeneesmiddelen.

Biomarkers voor validatie van het (dier)model

Met de term biomarker wordt in zijn algemeenheid elk klinisch kenmerk, vaak biochemisch van aard, verstaan dat gecorreleerd is met een aandoening. Een verhoogd glyHb- ofwel HbA_{1c}-gehalte in het bloed is bijvoorbeeld een biomarker voor diabetes. Biomarkers vinden steeds meer ingang bij de behandeling van specifieke groepen patiënten (*personalized medicine*). Met behulp van biomarkers kan precisie medicatie gegeven worden, bijvoorbeeld Herceptin bij HER2-positieve borstkanker.

Het doel van deze biomarkers is om betere voorspellingen te doen over de uitkomsten van behandelingen bij specifieke patiënten(groepen). Om de slagingskans van een nieuw geneesmiddel te verhogen is het evenwel ook van groot belang dat gezocht wordt naar biomarkers voor validatie van het gehanteerde diermodel. Nagegaan moet worden of biomarkers voor een aandoening bij mensen overeenkomen met die binnen het diermodel. Maar ook het omgekeerde moet nagegaan worden: als er biomarkers in het diermodel worden gevonden, dan moeten deze ook bij patiënten worden aangetoond. Zo niet, dan is het ziekteproces kennelijk verschillend en is het model mogelijk ongeschikt en is nader onderzoek nodig.

Drug rediscovery

De mens zelf is uiteraard het beste proefmodel voor humane aandoeningen. Bestaande, veilig gebleken geneesmiddelen blijken in de praktijk soms onverwachte nuttige bijwerkingen te hebben die bij toeval worden ontdekt, zoals de genezende werking van de bloeddrukverlager propranolol bij een hemangioom. Het grote voordeel van deze voorbeelden van *drug rediscovery* is dat het om bestaande geneesmiddelen gaat waarvan al veel bekend is over de veiligheid, doseringen en bijwerkingen. Deze hoeven alleen maar uitgeprobeerd te worden

bij een nieuwe patiëntengroep. Dit lijkt gemakkelijker dan het is, want in de praktijk blijkt het moeilijk om dergelijk onderzoek gefinancierd te krijgen. Bedrijven zijn in het algemeen niet geïnteresseerd, omdat het om bestaande middelen gaat die vaak uit al uit octrooi zijn. Soms is een bedrijf wel geïnteresseerd. Een bestaand middel kan namelijk wel voor een nieuwe indicatie geregistreerd worden. Dit kost geld, maar het bedrijf kan dan een hoge(re) prijs bedingen, omdat het ongeregistreerde middel niet meer voorgeschreven mag worden als het geregistreerd is. Zo is het antischimmelmiddel ketoconazol al 30 jaar uit octrooi. Het blijkt echter ook te werken bij de ziekte van Cushing. Het bedrijf Laboratoire HRA Pharma registreerde het voor deze indicatie en verhoogde de prijs met een factor tien ten opzichte van de oorspronkelijke prijs.

Do-it-yourself medicine

Een belangrijke ontwikkeling in dit kader is dat patiënten steeds meer het heft in handen nemen en zelf gaan experimenteren met bestaande geneesmiddelen die mogelijk effectief zijn voor andere indicaties, met name kanker. Het internet is daarbij een belangrijke bron van informatie. Een bekend voorbeeld uit het pre-internettijdperk is de Amerikaan Ben Williams, emeritus hoogleraar psychologie, die gediagnosticeerd werd met een hersentumor glioblastoma multiforme. De gemiddelde overlevingsduur na diagnose is gemiddeld vijftien maanden. Na bestudering van resultaten van wetenschappelijk onderzoek stelde hij zijn eigen ‘medicijncocktail’ samen. Nu, ruim twintig jaar later, is hij nog steeds in leven. Meerdere patiënten volgden zijn strategie (Akst 2013; Williams 2017).

Op het internet doen vele verhalen de ronde van dergelijke ‘wondergenezingen’. Terecht kan men hier twijfels bij hebben, maar het is een gegeven dat patiënten via het internet kennis kunnen nemen van bijvoorbeeld (mogelijke) *drug rediscovery*-resultaten en steeds meer zelf gaan experimenteren. Zorgverleners willen hier in de regel niet aan meewerken, waardoor patiënten noodgedwongen in het illegale circuit terechtkomen. Dit is een onwenselijke situatie. De oplossing is om deze experimenten in de reguliere zorgverlening te brengen in de vorm van klinische trials en te begeleiden en te ondersteunen. Zo kan het tot een waardevol alternatief ontwikkelmodel uitgroeien. De kosten van de trials kunnen zeer laag gehouden worden. Het gaat immers om bestaande, veelal zeer goedkope middelen. Nederland zou hierin een voortrekkersrol kunnen vervullen.

Publieke beschikbaarheid van klinische onderzoeksgegevens

De opvatting dat uitkomsten van klinisch onderzoek – uiteraard niet herleidbaar tot de individuele patiënt – publiekelijk beschikbaar moeten zijn, wordt breed gedragen. Zo kunnen gebruikte methoden, gegevens en analyses door

iedereen achteraf gecontroleerd worden. De EMA gaat in deze opvatting mee en maakt sinds 20 oktober 2016 alle klinische onderzoeksgegevens openbaar binnen 60 dagen nadat een nieuw geneesmiddel tot de markt is toegelaten of is afgewezen.

Openbaarmaking nadat klinisch onderzoek is afgerond biedt evenwel geen oplossing voor het hiervoor genoemde dubbele werk. Elk onderzoek met geneesmiddelen in Europa moet weliswaar geregistreerd worden in de EudraCT-database⁸, maar dit register is vertrouwelijk en alleen toegankelijk voor de bevoegde instanties van de verschillende lidstaten. De kerngegevens van klinisch onderzoek binnen de EU zijn wel publiekelijk beschikbaar via het EU Clinical Trials Register. Tijdens de klinische fasen, die vele jaren kunnen duren, blijft daarom veel informatie geheim. Om dubbel werk te voorkomen is het wenselijk dat informatie over klinisch onderzoek vanaf het allereerste begin voor iedereen beschikbaar is. Zo kan er een open discussie zijn over bijvoorbeeld de proefopzet en kunnen er aspecten naar voren komen die beoordelende en toezichhoudende instanties wellicht over het hoofd hebben gezien. Met name voor het verminderen van de faalkans tijdens het klinisch onderzoekstraject is een discussie over de validiteit van de resultaten uit het preklinisch onderzoek of de gebruikte (dier)modellen van essentieel belang. Ook tussenrapportages tijdens klinisch onderzoek zijn belangrijk, want die kunnen bijvoorbeeld een eerste aanwijzing geven voor mogelijke problemen in het verdere traject. Betrokken onderzoekers kunnen deze signalen missen, maar door openbaarmaking van de gegevens is de kans groter dat ze wel opgepikt worden en er tijdig maatregelen worden genomen. In het ultieme geval kan dit betekenen dat een traject voortijdig wordt beëindigd, waardoor veel tijd en geld bespaard wordt. Het voorgaande betekent dat het hele onderzoekstraject transparant moet zijn.

Geen financiële banden tussen onderzoekers en financiers/farmaceutische industrie

Openbaarmaking alleen is niet voldoende. De resultaten kunnen nog steeds vertekening bevatten die heel moeilijk is op te sporen. Patiënten hebben recht op onafhankelijk onderzoek. De onderzoekers mogen geen belang hebben bij een bepaalde uitslag van het onderzoek. Het moet losstaan van de onderzoekers die het middel hebben ontwikkeld. Het betekent ook dat er geen directe financiële relatie mag zijn tussen diegene die het onderzoek uitvoert en degene die het financiert: de farmaceutische industrie. Dit moet op een indirecte wijze plaatsvinden. Italië en het Verenigd Koninkrijk kennen al fondsen voor onafhankelijk klinisch onderzoek dat door de farmaceutische industrie wordt gefinancierd.

Overigens is een dergelijke ontkoppeling ook wenselijk bij bijvoorbeeld octrooi-verlenende instanties. Deze organisaties financieren momenteel ‘zichzelf’ op basis van fees van octrooihouders en hebben zo belang bij het verlenen van zo veel mogelijk octrooien.

Daarnaast zouden patiënten die aan een klinisch onderzoek hebben meegedaan en baat hebben bij een nieuw middel, dit middel na beëindiging van het onderzoek moeten kunnen blijven ontvangen.

3.6 Alternatieve ontwikkelmodellen

De problemen binnen het huidige systeem van geneesmiddelenontwikkeling hebben geleid tot ideeën en initiatieven voor alternatieve ontwikkelmodellen. Initiatieven binnen Nederland zijn bijvoorbeeld Cinderella Therapeutics, Fair Medicine en myTomorrows en het Netherlands Antibiotic Development Platform (NADP). In bijlage 2 worden deze initiatieven en een aantal ideeën nader beschreven. Veel van deze initiatieven vereisen een internationale aanpak, die moeilijk te realiseren is, zeker op de korte of middellange termijn. Echter, een aantal, met name de eerder genoemde Nederlandse initiatieven bieden zeker kansen.

3.7 Samenvattende conclusie

In dit hoofdstuk zijn een aantal problemen beschreven, maar ook een aantal mythes ontkracht. Zo blijkt regelgeving toch flexibeler te zijn dan vaak wordt beweerd. Ook de stelling dat een geneesmiddel (heel) duur is omdat de ontwikkelkosten zo hoog zijn, houdt geen stand. De prijs die een fabrikant vraagt, is niet gerelateerd aan de ontwikkelkosten, maar aan wat de klant bereid is ervoor te betalen. De hoge faalkans tijdens de ontwikkeling wordt vaak als een gegeven beschouwd, maar het blijkt dat er verschillende mogelijkheden zijn om deze kans te verlagen.

Noten

- 4 Bijsluiter Desogestrel 0,075 mg Teva filmomhulde tabletten, 7 dec. 2015. <https://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h111004.pdf>.
- 5 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017.
- 6 <https://en.wikipedia.org/wiki/Acalabrutinib>.
- 7 Zorginstituut Nederland: Pakketadvies ibrutinib (Imbravica®) 8 juni 2017 referentie 2017023606.
- 8 EudraCT-database (2017). <https://eudract.ema.europa.eu/eudract-web/index.faces>.

4 Oplossingsrichtingen

4.1 Inleiding

In het vorige hoofdstuk hebben we de problemen met de huidige manier van het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen besproken, die uitmonden in ofwel ten grondslag liggen aan de vragen die de minister aan de Raad heeft gesteld en waarvoor oplossingen hard nodig zijn. Voor de overheid is het urgentste probleem de vaak (extreem) hoge prijs van nieuwe geneesmiddelen, waardoor de betaalbaarheid van de zorg in gevaar komt.

Het belangrijkste probleem is dat er geen relatie (meer) is tussen de ontwikkelkosten en de (zeer) hoge prijs. Dit betekent dat verlaging van de ontwikkelkosten, bijvoorbeeld door de faalkans te verkleinen of versnellen van het ontwikkeltraject en toelating tot de markt niet zonder meer zullen leiden tot lagere kosten. Ook dat moet aangepakt worden, maar er is meer nodig. Met de constatering dat het voor kleine bedrijven praktisch onmogelijk is om zelfstandig een geneesmiddel naar de markt te brengen, geeft de minister aan dat de drempel voor nieuwe toetreders tot de markt te hoog is, hetgeen de concurrentie belemmert. Daarnaast heeft zij de RVS specifiek gevraagd op welke terreinen niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling wenselijk is.

Dit betekent dat er antwoorden gevonden moeten worden op de volgende vragen:

- Hoe kunnen de (zeer) hoge prijzen beteugeld worden?
- Hoe kan de faalkans het ontwikkeltraject verkleind worden?
- Hoe kan het ontwikkeltraject sneller?
- Hoe maken we ruimte voor kleinere (Nederlandse) bedrijven om zelfstandig een geneesmiddel naar de markt te brengen?
- Op welke terreinen is niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling wenselijk?

In dit hoofdstuk schetsen we oplossingsrichtingen. Deze vergen inspanningen van verschillende actoren, niet alleen van de overheid, maar ook van bijvoorbeeld onderzoeksinstellingen, zorgverleners, zorgverzekeraars en patiënten.

4.2 (Zeer) hoge prijzen beteugelen

De Europese regelgeving moet aangepast worden

De overheid verleent een bedrijf een monopolie op een uitvinding in de vorm van octrooirechten. Veel deskundigen zijn van mening dat, zeker bij geneesmiddelen, het middel om innovatie te bevorderen – het octrooisysteem – erger is dan de kwaal. Zij pleiten ervoor om vanuit volksgezondheidsbelang geneesmiddelen van octrooiëring uit te sluiten. Dit was overigens in verschillende landen, zoals Brazilië en India, tot voor kort ook de situatie. Pas met het internationale TRIPS-verdrag (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) dat op 1 januari 1995 van kracht werd, kwam hier een eind aan. Dit verdrag vindt zijn oorsprong in initiatieven begin jaren tachtig van Edmund Pratt, CEO van het Amerikaanse farmaciebedrijf Pfizer, en van John Opel, CEO van computerbedrijf IBM. Het TRIPS-verdrag en de nationale octrooiwetgeving bieden landen de mogelijkheid om misbruik van octrooien tegen te gaan, bijvoorbeeld met dwanglicenties. Landen zijn echter zeer terughoudend om deze mogelijkheden te gebruiken uit vrees voor handelsrepercussies (Boulet et al. 2003).

Als geneesmiddelen van octrooiëring uitgesloten worden, zijn andere, publieke financieringsbronnen nodig. In bijlage 2 van dit advies beschrijven we een aantal ontwikkelmodellen waarbij hiervoor alternatieven worden aangedragen. De RVS is evenwel van mening dat het binnen de huidige internationale machtsverhoudingen, zeker op de korte en middellange termijn, niet haalbaar is om geneesmiddelen wereldwijd van octrooiëring uit te sluiten en nieuwe geneesmiddelen geheel met publieke middelen te ontwikkelen en op de markt te brengen. Wel is het belangrijk om problemen met het huidige octrooisysteem internationaal te agenderen, zoals Nederland tijdens het EU-voorzitterschap in 2016 ook heeft gedaan. Zo kunnen de aanvullende beschermingscertificaten worden genoemd. Ook de regelgeving voor weesgeneesmiddelen en toelating tot de (Europese) markt behoeft aanpassing. Hierbij kan specifiek de problematiek rond de data-exclusiviteit worden genoemd. Nederland heeft tijdens het EU-voorzitterschap al initiatieven op deze terreinen genomen. Het is belangrijk deze inspanningen vol te houden; ze vereisen een lange adem.

Overheid moet belang van samenleving én individu behartigen: wettelijke instrumenten inzetten

De overheid heeft tot taak de gezondheidszorg betaalbaar te houden. Volgens artikel 22 van de Grondwet dient de overheid de volksgezondheid te bevorderen. Dit betekent dat zij te dure geneesmiddelen ofwel middelen waarvoor een maatschappelijk onacceptabel hoge prijs wordt gevraagd, uit het verzekerde

pakket moet weren. Tegelijkertijd mag zij een individuele patiënt geen levensreddende behandeling onthouden. Daarbij moet de overheid gebruikmaken van alle wettelijke mogelijkheden die haar ter beschikking staan. In het geval van geneesmiddelen zijn dit voornamelijk instrumenten binnen de internationale regelgeving. Deze instrumenten zijn:

- dwanglicenties;
- stimulering van apotheekbereiding;
- toestaan dat patiënten, op recept van een arts, zelf geneesmiddelen voor eigen gebruik in het buitenland mogen kopen, bijvoorbeeld via internet, en in Nederland laten bezorgen;
- aanpak van misbruik van machtspositie.

1 *Dwanglicenties*

Artikel 8 van het TRIPs-verdrag staat expliciet maatregelen toe ter bescherming van de volksgezondheid en artikel 31 biedt de mogelijkheid tot het verlenen van dwanglicenties. Ook de Nederlandse Rijsoctrooiwet biedt deze mogelijkheid. Het verlenen van dwanglicenties houdt in dat andere bedrijven het geoctrooieerde geneesmiddel mogen maken en in Nederland op de markt brengen. Op die manier ontstaat concurrentie, waardoor de prijs zal dalen.

Bij het toekennen van dwanglicenties is wel vereist dat de overheid binnen de kaders blijft die het Unieverdrag van Parijs en met name het TRIPs-verdrag stellen en die het toekennen van dwanglicenties redelijk gedetailleerd afbakenen.

Zo is (onder meer) vereist:

- dat bij wet in de mogelijkheid van dwanglicenties wordt voorzien;
- dat de toestemming tot gebruik van de geoctrooieerde uitvinding van geval tot geval moet worden gezien;
- dat de reikwijdte en de duur van dit gebruik beperkt zijn tot het doel waarvoor het werd toegestaan;
- dat dit gebruik niet-uitsluitend is;
- dat dit gebruik niet overdraagbaar is, behalve tezamen met dat deel van de onderneming of de goodwill die het gebruik geniet;
- dat de houder van het recht een, gezien de omstandigheden van het geval, toereikende vergoeding wordt betaald.

Interessant in dit kader is dat België in zijn wetgeving de mogelijkheid van dwanglicenties voor geneesmiddelen niet heeft gebaseerd op de artikelen 8 en 31 van het TRIPs-verdrag, maar op basis van de artikelen 8 en 30. Artikel 30 luidt:

“De Leden kunnen voorzien in beperkte uitzonderingen op de door een octrooi verleende uitsluitende rechten, mits deze uitzonderingen niet op onredelijke wijze strijdig zijn met de normale exploitatie van het octrooi en niet op onredelijke wijze de legitieme belangen van de houder van het octrooi schaden, rekening houdend met de legitieme belangen van derden”. Reden voor het omzeilen van artikel 31 is dat zo niet voldaan hoeft te worden aan alle eisen in dit artikel. Tot op heden heeft België geen dwanglicenties voor geneesmiddelen verstrekt.

De Rijksoctrooiwet (ROW) voorziet al in de mogelijkheid dat bij ministeriële beschikking *“indien het algemeen belang dit [...] vordert, onder een octrooi een licentie van een [...] nauwkeurig omschreven inhoud”* wordt verleend (artikel 57 lid 1). Aangenomen mag worden dat de invulling van het begrip ‘algemeen belang’ ruim is en het volksgezondheidsbelang omvat.

Vooralsnog is het aan de minister van Economische Zaken om een dwanglicentie af te geven. Met nadruk wijst de Raad erop dat de bevoegdheid om een dwanglicentie voortvloeiend uit het volksgezondheidsbelang te verlenen, behoort te liggen bij de minister die verantwoordelijk is voor de volksgezondheid.

Landen zijn vaak terughoudend in het verlenen van dwanglicenties, deels uit vrees voor economische represailles en deels uit onwetendheid. Wat economische represailles betreft: toen Thailand in de periode 2006-2007 dwanglicenties verleende voor twee HIV-remmers en clopidogrel (Plavix®), een antistollingsmiddel, dreigde de United States Trade Representative (USTR), een overheidsorgaan dat de president van de Verenigde Staten adviseert over handelsrelaties, een handelsovereenkomst met dat land op te zeggen (Food & Drug Letter 2007). Vaak woedt binnen een land strijd tussen de ministers of ministeries van handel en van gezondheid, aangezien het ministerie van handel de dwanglicenties moet verlenen en geconfronteerd kan worden met represailles, terwijl de opbrengsten in de vorm van lagere geneesmiddelprijzen ten goede komen aan het ministerie van Gezondheid (Agarwal en Agarwal 2016).

Wat de onwetendheid van landen betreft: de Wereldhandelsorganisatie (WTO) heeft specifiek voor geneesmiddelen een lijst van vragen en antwoorden opgesteld (WTO 2017a). Daarin staat dat landen vrij zijn om de gronden te bepalen voor het verlenen van dwanglicenties op basis van de Doha Declaration on TRIPS and Public Health uit 2001 (WTO 2017b). De WTO geeft aan:

“The separate Doha Declaration explained

First, it emphasizes that the TRIPS Agreement does not and should not prevent WTO members governments from taking measures to protect public health. It reaffirms the members’ rights to use fully the provisions of the TRIPS Agreement, which provide flexibility for this purpose. These important statements are a signal from all WTO members: they will not try to prevent each other from using these provisions.

Second, the declaration makes it clear that the TRIPS Agreement should be interpreted and implemented in a manner that supports WTO members’ right to protect public health and, in particular, to promote access to medicines for all”.

Het voorgaande geeft duidelijk aan dat landen het recht hebben hun volksgezondheid te beschermen en dat ze geneesmiddelen breed toegankelijk mogen maken. De WTO is ook helder over intimidatie: landen mogen andere bij de WTO aangesloten landen niet verhinderen om gebruik te maken van dit recht. Dit betekent dat als ze dat toch doen, dit bij de WTO aanhangig gemaakt kan worden en dat er sancties tegen het betreffende land genomen kunnen worden.

Ook andere internationale organisaties breken lans voor dwanglicenties

Verenigde Naties

De United Nations Secretary-General’s High-Level Panel on Access to Medicine breekt in haar rapport uit 2016 *Promoting innovation and access to health technologies* eveneens een lans voor het gebruik van dwanglicenties in het belang van de volksgezondheid: *“Governments should adopt and implement legislation that facilitates the issuance of compulsory licenses. Such legislation must be designed to effectuate quick, fair, predictable and implementable compulsory licenses for legitimate public health needs, and particularly with regards to essential medicines. The use of compulsory licensing must be based on the provisions based in the Doha Declaration and the grounds for the issuance of compulsory licenses left to the discretion of governments”* (United Nations Secretary-General’s High-Level Panel on Access to Medicine (2017).

Daadwerkelijk verstrekte dwanglicenties

De meeste dwanglicenties voor geneesmiddelen zijn verstrekt in de periode 2001-2006 door ontwikkelingslanden en landen met een laag inkomen per hoofd van de bevolking, zoals Brazilië, Zuid-Afrika, Maleisië, Zimbabwe, Mozambique en Zambia voor HIV-/aids-medicijnen (Beall en Kuhn 2012).

Vaak is het dreigen met dwanglicenties voldoende om een bedrijf te bewegen om tot een aanvaardbaar onderhandelingsresultaat te komen. Hoe vaak dit gebeurt is niet bekend, omdat onderhandelingen met farmaceutische bedrijven in de regel geheim zijn. Toch is een aantal gevallen wel bekend geworden. Zo dreigden de VS in 2001 het Duitse bedrijf Bayer met een dwanglicentie voor het middel ciprofloxacine (Cipro®). In verband met de aanslagen met de miltvuurbacterie wilden de VS een voorraad van dit middel aanleggen. Bayer verlaagde uiteindelijk de prijs van het middel drastisch. Indonesië, India, Vietnam en Zuid-Korea dreigden in de periode 2003-2006 met dwanglicenties tegen Roche voor het middel oseltamivir (Tamiflu®). Als resultaat kwam Roche overeen dat het partners in die landen zou helpen met het maken van voldoende voorraad van het middel om de Aziatische griep te bestrijden (Reichman 2009). Voor hetzelfde middel kwamen de VS in 2005 met Roche overeen dat het bedrijf fabrieken bouwde in de VS om het middel te maken, zodat het land toegang had tot het middel in geval van een griepepidemie (Love 2007).

Ook Europese landen hebben het middel van dwanglicentie gebruikt. Italië verstrekke in 2005 bijvoorbeeld dwanglicenties op grond van misbruik van marktmacht door Merck voor een aantal antibiotica die de actieve stoffen imipenem en cilastine bevatten, en in 2006 tegen Glaxo voor zijn weigering om een licentie te verstrekken voor sumatriptan voor de behandeling van migraine. In 2007 eiste Italië dat Merck vrije licenties verstrekke voor het middel finasteride, een middel tegen onder andere prostaatanker. Frankrijk verstrekke in 2004 dwanglicenties voor diagnostische tests voor borstkanker op basis van de Franse wet, die dwanglicenties toestaat wanneer geneesmiddelen onvoldoende beschikbaar zijn voor de bevolking of tegen onaanvaardbaar hoge prijzen (Love 2007). Recent zijn in verschillende Europese landen oproepen gedaan voor het inzetten van het instrument van dwanglicenties. Zo verzocht de Ierse artsenorganisatie eerder dit jaar haar overheid om een dwanglicentie af te geven voor sofosbuvir, een middel tegen hepatitis C (Irish Medical Association 2017).¹⁰ In Nederland hebben 't Hoen et al. in 2016 in *NRC* gepleit voor het inzetten van dwanglicenties ('t Hoen et al 2016).

OESO

De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) geeft in haar recente rapport *Key Findings of the 2017 analytical report on sustainable access to innovative therapies* (EOCD 2017) aan dat het onethisch is om patiënten

effectieve geneesmiddelen te onthouden. Als prijsonderhandelingen mislukken, noemt het rapport prijsmaatregelen en dwanglicenties als mogelijke opties. Deze instrumenten mogen niet willekeurig ingezet worden. Er moeten vooraf duidelijke criteria opgesteld zijn, bijvoorbeeld in de vorm van grenzen voor kosteneffectiviteit en budgetimpact. In Nederland is aan deze eis voldaan; het Zorginstituut Nederland heeft hiervoor heldere criteria opgesteld.¹¹

Voor de duidelijkheid dient opgemerkt te worden dat in de meeste gevallen niet volstaan kan worden met een enkele dwanglicentie. Een nieuw geneesmiddel is in de regel beschermd door meerdere octrooien, vaak tientallen. Dit wordt ook wel de octrooi muur of *patentwall* genoemd. Bedrijven proberen het potentiële concurrenten op allerlei manieren zo lastig mogelijk te maken. De Europese Commissie doet hier onderzoek naar.¹² Soms worden hier ook andere instrumenten ingezet, zoals het afsluiten van contracten met grondstofleveranciers, waarbij bedongen wordt dat het bedrijf de enige afnemer is en dat niet aan andere partijen geleverd mag worden.

Een geneesmiddel dat op basis van een dwanglicentie wordt geproduceerd, moet net als elk ander generiek middel in de EU geregistreerd worden en ook hierbij kan data-exclusiviteit in de weg staan, evenals een eventuele weesgeneesmiddelstatus van het oorspronkelijke middel. Andere bedrijven zijn dan ook niet snel geneigd om exclusief voor Nederland een markttoelating aan te vragen en te gaan produceren. Echter, als er elders in de wereld al een generieke versie beschikbaar is, ligt de drempel lager.

2 *Stimulering van apothekerbereiding*

Als een apotheker een geneesmiddel op medisch voorschrift bereidt voor direct gebruik bij een individuele patiënt (magistrale of apothekerbereiding), is een eventueel octrooi op het geneesmiddel niet van toepassing. Ook is er in deze situatie geen registratie en handelsvergunning vereist op basis van de Geneesmiddelenwet (artikel 40 lid 3 sub a).¹³ De ontheffing geldt ook voor het in voorraad hebben en importeren van een geneesmiddel (ontheffing voor het gestelde in artikel 40 lid 2). Doorslaggevend is steeds de kleine schaal, die voortvloeit uit de bepaling in de Europese richtlijn 2001/83/EG: de geneesmiddelen moeten bestemd zijn voor rechtstreekse verstrekking aan de klanten van de apotheek. Levering aan niet-klanten of doorlevering aan andere apotheken is niet toegestaan.

De kennis om geneesmiddelen in de apotheek te bereiden is in Nederland nog volop aanwezig. In 2015 werd in honderden apotheken bereid volgens de richt-

lijnen en voorschriften van de beroepsorganisatie Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) (Stichting Farmaceutisch Kengetallen 2016). Daarbij kunnen in de toekomst nieuwe technologieën worden ingezet, zoals 3D-printing, waarmee geneesmiddelen op maat voor de patiënt vervaardigd kunnen worden (Mearian 2016). Dit is kleinschalige bereiding in optima forma. Apotheekbereiding is geschikt voor middelen die een apotheker redelijk gemakkelijk zelf kan maken, bijvoorbeeld doordat de grondstoffen in de handel verkrijgbaar zijn of een grondstof slechts een eenvoudige chemische bewerking vereist. In Nederland zijn reeds faciliteiten beschikbaar zijn om de kwaliteit van het eindproduct te kunnen bepalen, bijvoorbeeld het Laboratorium Nederlandse Apothekers.

Recent was er ophef over de hoge prijs van het middel Orkambi® voor de behandeling van taaislijmziekte. Het middel, een combinatie van de stoffen ivacaftor en lumacaftor voor de behandeling van taaislijmziekte, werd niet toegelaten tot de verplichte zorgverzekering, omdat de fabrikant een veel te hoge prijs vroeg en prijsonderhandelingen waren mislukt (TK 2016/2017). De beide werkzame stoffen, ivacaftor en lumacaftor, zijn evenwel gemakkelijk via het internet in China te bestellen. Op de website Alibaba.com bieden meer dan twintig bedrijven ivacaftor¹⁴ en een vijftal bedrijven lumacaftor¹⁵ aan. In 2016 heeft het Indiase octrooibureau een patentaanvraag op lumacaftor afgewezen (PMLive 2016). Het is niet ondenkbaar dat er binnen afzienbare tijd een generieke variant van het middel op de Indiase markt verschijnt. Een Nederlandse apotheker zou het middel voor zijn patiënten mogen importeren. Hoewel apothekers wettelijk dit recht hebben, durven zij er geen gebruik van te maken uit vrees voor juridische represailles van fabrikanten. In het verleden is dit een Haagse apotheker daadwerkelijk overkomen (Van den Brink en Van der Parre 2012).¹⁶ Het is niet ondenkbaar dat een individuele apotheker die daadwerkelijk een geoctrooieerd middel magistraal bereidt, door het octrooihoudende bedrijf failliet zal worden geprocedeerd ter afschrikking voor anderen. Als de overheid dit instrument daadwerkelijk in de praktijk wil kunnen inzetten, zal zij apothekers hiertegen moeten beschermen.

Een belangrijk punt hierbij is dat de zogenoemde apothekersvrijstelling (nog) niet expliciet in de Rijksoctrooiwet is opgenomen, waardoor apothekers extra huiverig zijn om geoctrooieerde middelen magistraal te bereiden. Veel andere Europese landen hebben deze uitzondering wel in hun octrooiwetgeving staan. In 2012 heeft Nederland de Europese *Overeenkomst betreffende een eengemaakt octrooigerecht* ondertekend. Uit deze overeenkomst vloeit voort dat de Rijksoctrooiwet 1995 aangepast moet worden, waarbij onder andere

de apothekersvrijstelling expliciet moet worden aangegeven. Inmiddels is een wetsvoorstel tot wijziging van de Rijksoctrooiwet opgesteld, waarin de apothekersvrijstelling is opgenomen (artikel 54d lid e).¹⁷ De Raad pleit voor een snelle behandeling van dit wetsvoorstel. Daarbij zou tegelijkertijd de bevoegdheid gelegd kunnen worden bij de minister die verantwoordelijk is voor de volksgezondheid om een dwanglicentie op te leggen, voortvloeiend uit het volksgezondheidsbelang.

3 Toestaan dat patiënten, op recept van een arts, zelf geneesmiddelen voor eigen gebruik in het buitenland mogen kopen, bijvoorbeeld via internet, en in Nederland laten bezorgen

Patiënten mogen voor eigen gebruik geneesmiddelen uit het buitenland betrekken, maar zij moeten deze persoonlijk over de grens brengen (artikel 18 lid 6 sub a).¹⁸ Zij mogen geen geneesmiddelen in het buitenland bestellen, bijvoorbeeld via internet, en deze in Nederland laten bezorgen.

In maart 2017 heeft de Italiaanse minister van Volksgezondheid toegestaan dat patiënten en hun artsen geneesmiddelen uit andere landen mogen betrekken voor persoonlijk gebruik als patiënten daar geen toegang hebben tot deze middelen op grond van restrictieve voorschrijfcriteria of omdat ze te duur zijn voor de patiënt (Bocci 2017). Ook in Zwitserland mogen patiënten dit. Daar vergoeden een aantal zorgverzekeraars zelfs deze aankopen.

Zoals in de vorige paragraaf is aangegeven, mogen apothekers in Nederland dit al, maar de patiënt is afhankelijk van de welwillendheid van de apotheker. Door patiënten het recht te verlenen, dat zij met een recept van hun arts zelf geneesmiddelen in het buitenland, bijvoorbeeld via internet, mogen kopen en in Nederland laten bezorgen, wordt dit probleem opgelost. Op basis van artikel 18 lid 4 van de Geneesmiddelenwet kan dit bij ministeriële regeling zijn beslag vinden.

4 Aanpak van misbruik van machtspositie

Het misbruiken van economische machtspositie is verboden. Artikel 102 van het *Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie* van de Europese Unie verbiedt het misbruik van een dominante positie. Op basis van de Nederlandse Mededingingswet kan de Autoriteit Consument & Markt (ACM) optreden tegen misbruik van economische machtspositie. Als een bedrijf zich hieraan schuldig maakt, kan de ACM een boete opleggen die kan oplopen tot maximaal 10% van de netto jaaromzet van de onderneming.

De patiënt wordt zelf inkoper en/of bereider van geneesmiddelen

Een heel andere oplossingsrichting die volledig losstaat van de overheid is de patiënt of een groep patiënten die zelf het heft in handen neemt. Sommige nieuwe geneesmiddelen zijn elders in de wereld veel goedkoper beschikbaar. Dit geldt bijvoorbeeld voor Truvada®. Dit middel verlaagt de kans op een HIV-infectie. In het Verenigd Koninkrijk kost het middel 400 pond per maand, in India kost een generieke versie 40 pond. Het middel wordt veel via internet in India en Swaziland gekocht. In Londen nam het aantal nieuwe HIV-infecties in 2016 met 40% af vergeleken met het jaar daarvoor. Het vermoeden bestaat dat dit komt door de massale aanschaf van het goedkope generieke middel via internet (Wilson 2017).

Op basis van artikel 18 van de Geneesmiddelenwet is het momenteel verboden om zonder vergunning geneesmiddelen te importeren, en op basis van artikel 67a is het verboden om geneesmiddelen op afstand aan te bieden, maar deze verboden zijn moeilijk te handhaven. Voor een aantal middelen zou ook illegale productie in Nederland kunnen ontstaan naar het voorbeeld van partydrugs. In sommige situaties zou de patiënt zelfs zelf zijn medicijnen kunnen gaan bereiden. De kwaliteit van dergelijke illegale middelen is onbekend en kan de gezondheid van patiënten in gevaar brengen.

Toestaan dat patiënten zelf geneesmiddelen mogen kopen via internet op basis van een recept van een arts, zoals hiervoor voorgesteld, zal de kans dat patiënten hun toevlucht nemen tot het illegale circuit drastisch verkleinen. In situaties waarin patiënten dit toch doen, zouden er faciliteiten beschikbaar moeten komen waar patiënten anoniem de kwaliteit van hun geneesmiddel kunnen laten testen, net zoals nu gebeurt met drugs in bijvoorbeeld de Jellinek kliniek.¹⁹

Onderhandel bij geneesmiddelen met een grote budgetimpact

Het voorgaande laat onverlet dat de overheid altijd moet onderhandelen met bedrijven om te komen tot lagere prijzen als het middelen met een grote budgetimpact betreft. In veel gevallen zijn of komen er meerdere soortgelijke middelen beschikbaar. Zoals eerder aangegeven is marketing het daarbij door bedrijven gehanteerde concurrentie-instrument. Farmaceutische bedrijven geven ruim 22% van hun omzet uit aan marketing. Dit wordt uiteraard in de prijs verdisconteerd. Bij middelen met een grote budgetimpact kan de overheid op basis van een aanbesteding één middel uit de verschillende alternatieven selecteren. Bedrijven kunnen voor een lagere prijs inschrijven, omdat de marketingkosten wegvallen. Voorschrijvers hoeven immers niet meer overtuigd te worden. Voor de samenleving betekent dit dat het middel substantieel

goedkoper wordt. Een consequentie is wel dat de keuzevrijheid van de voorschrijver wordt beperkt. Bij therapeutisch equivalente middelen is dit acceptabel. Een andere mogelijkheid is dat de overheid de ontwikkelkosten van een nieuw geneesmiddel voor Nederland, op basis van de grootte van de Nederlandse markt (1% tot 2% van de wereldmarkt), in onderhandeling met een fabrikant afkoopt. De fabrikant levert het middel dan tegen productie- en transportkosten. Als er meerdere soortgelijke middelen op de markt zijn, kan dit aantrekkelijk zijn voor zowel een fabrikant als de Nederlandse samenleving. De fabrikant heeft immers (een deel van) zijn ontwikkelkosten direct terug en hoeft in Nederland geen marktaandeel meer te veroveren, hetgeen marketingkosten scheelt. Voor de samenleving is het voordeel dat het middel, omdat het per dosis goedkoop is, breed toegepast kan worden, bijvoorbeeld in combinatiebehandelingen of voor nieuwe indicaties. Voor de fabrikant levert dat weer waardevolle informatie op en die zal hiervoor financiële concessies willen doen. Het kan een aantrekkelijk alternatief zijn voor prijs-volumeafspraken.

Zaken als gepast gebruik en het voorkomen van verspilling kunnen ook een belangrijke bijdrage leveren aan het beperken van de kosten. Een goed formularium²⁰ biedt de voorschrijver een handvat bij het kosteneffectief voorschrijven van geneesmiddelen voor een bepaalde indicatie. Ook andere aspecten van een geneesmiddel, zoals de verpakkingsgrootte en de verpakkingswijze, hebben invloed op de totale kosten van het gebruik van een nieuw geneesmiddel. Het is dan ook belangrijk dat alle aspecten die van belang zijn bij voor het kosteneffectief voorschrijven en toedienen van geneesmiddelen worden meegenomen bij de onderhandelingen met fabrikanten.

4.3 Faalkans tijdens het ontwikkeltraject verkleinen

Grenzen stellen aan prijzen voor nieuwe geneesmiddelen is al sterke prikkel voor efficiënter ontwikkeltraject

Naarmate meer landen grenzen gaan stellen aan de prijzen die ze bereid zijn te betalen voor nieuwe geneesmiddelen, zullen bedrijven als ze hun winstmarge op peil willen houden, kritischer moeten kijken naar het ontwikkeltraject en naar de bedragen die ze willen betalen aan start-ups voor een bepaald middel. Start-ups op hun beurt zullen (nog) kritischer gaan kijken naar welk middel ze gaan ontwikkelen. Er zal bijvoorbeeld beter bekeken worden of de gebruikte (dier)modellen wel valide zijn en of er goede biomarkers zijn. Het is een sterke prikkel om de faalkans te verkleinen. Het zal ook zijn weerslag hebben op onderzoekinstellingen, die beter zullen moeten aantonen dat hun vinding ook echt werkt.

Geef universiteit als uitvinder meer onderhandelingsmacht

Eerder is opgemerkt dat veel nieuwe geneesmiddelen hun oorsprong vinden in met publiek geld gefinancierd onderzoek aan universiteiten. Deze zijn dan ook vaak octooihouder en hebben daardoor in beginsel de macht om te bepalen wat er met hun uitvinding gebeurt. Echter, deze macht is in eerste instantie zeer beperkt, omdat het ongewis is of de uitvinding daadwerkelijk potentie heeft. Dit kan men pas inschatten als de *proof of concept* is geleverd, als aangetoond is dat het middel bij een kleine groep patiënten werkzaam is (fase IIa). Universiteiten hebben geen financiële middelen om dit onderzoek te verrichten en zijn dan ook gedwongen om hun uitvinding in een stadium te verkopen waarin ze weinig onderhandelingsmacht hebben. Met een *proof of concept* staan universiteiten veel sterker in hun onderhandelingen.

De RVS acht het dan ook wenselijk dat de overheid de ontwikkeling van veelbelovende, potentieel nieuwe geneesmiddelen langer financiert, tot en met de *proof of concept*. Dit kan zij samen doen met andere financiers, bijvoorbeeld collectebusfondsen. Ook start-ups kunnen erbij betrokken worden. Aan deze financiering moeten wel stringente voorwaarden gesteld worden. Te denken valt aan maatschappelijk verantwoorde licentievoorwaarden, zoals acht samenwerkende Politieke Jongeren Organisaties bepleiten in hun manifest *License to Heal, Toegankelijke Medicijnen* (2016). Als voorbeeld kan genoemd worden de *Maastricht University Socially Responsible Research and Licensing Policy in the field of Health, Medicine and Life Sciences* (Universiteit van Maastricht/UAEM 2015) die gebaseerd is op het *Global Access Licencing Framework* van Universities Allied for Essential Medicines (UAEM 2013).

Het is niet de bedoeling dat de overheid verschaffer van risicokapitaal wordt, maar bewerkstelligt dat een geneesmiddel op een effectieve en efficiënte wijze wordt ontwikkeld tegen een aanvaardbare prijs. De overheid moet dan ook zeer selectief zijn bij te ondersteunen ontwikkelingen.

Betrek patiënten erbij

Een belangrijke te stellen voorwaarde is dat alle benodigde disciplines intensief samenwerken. De inbreng van patiënten is ook uitermate belangrijk. De succesvolle ontwikkeling van geneesmiddelen tegen HIV eind jaren tachtig van de vorige eeuw was te danken aan een nauwe samenwerking tussen een actieve patiëntenbeweging, onderzoekers en bedrijven. Ook de War on Cancer begin jaren negentig in de VS was initieel een succes. Deze werd doelgericht geleid vanuit het Amerikaanse ministerie van Defensie, waarbij niet de wetenschappelijke interesses en machtsverhoudingen, maar de noden van de patiënt centraal

stonden: patiënten aan het stuur. Het latere falen van het project geeft aan dat het heel moeilijk is om deze doelgerichtheid vol te houden en weerstand te (blijven) bieden aan bijvoorbeeld de belangen van onderzoekers. Het is dan ook belangrijk dat de overheid bij het financieren van onderzoek stringente voorwaarden stelt voor de te bereiken doelen en ook tijdig stopt als het de verkeerde kant uitgaat. Een voorbeeld hoe het juist niet moet, is het Innovative Medicines Initiative (IMI), het grootste Europese publiek-private initiatief gericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.²¹ Het is een samenwerking tussen de EU en de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Alhoewel hier € 1,6 miljard publiek geld mee gemoeid is, bepaalt de industrie volledig de agenda en hebben burgers/patiënten vrijwel geen enkele inbreng.

Durf de stekker eruit te trekken

Tijdig stoppen is eigenlijk het allerbelangrijkste: de overheid moet de moed hebben om doelloos geraakte initiatieven of onderzoek te stoppen. Als voorbeeld kan het onderzoek naar de ziekten van Alzheimer en Parkinson op basis van muismodellen genoemd worden. Het is inmiddels duidelijk dat deze proefdieren geen goed model zijn voor het ziekteproces. Daarnaast lijden de proefdieren nodeloos. Toch wordt er, ook in Nederland, nog dergelijk onderzoek verricht omdat een wetenschapper de resultaten van zijn onderzoek kan publiceren en hij of zij op basis van het aantal publicaties wordt beloond. In paragraaf 3.4 is het onderzoek van Maclead et al. genoemd. Zij stellen dat 85% van het geld besteed aan biomedisch onderzoek verspild is. Financiering van 'nutteloos' biomedisch onderzoek, in termen van nutteloos voor de patiënt, moet stopgezet worden.

4.4 Expertise bundelen

Om het voorgaande mogelijk te maken, is het cruciaal dat uitvindingen die publieke onderzoeksinstellingen doen deugdelijk worden geoctrooieerd. Op dit moment is de benodigde kennis versnipperd over een aantal Technology Transfer Offices (TTO's). De Raad adviseert dan ook om de expertise te bundelen in een landelijk TTO voor nieuwe geneesmiddelen, zoals de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen al eerder bepleitte (KNAW 2014). Dit instituut beoordeelt de potenties van vindingen en draagt zorg voor het veiligstellen van het intellectueel eigendom van (geheel of gedeeltelijk) met publiek geld ontwikkelde vindingen. Het draagt ook zorg voor maatschappelijk verantwoorde licentievoorwaarden. Een gevaar van centralisatie van expertise is dat die te ver van de werkvloer komt te staan. Korte lijnen naar de onderzoekers in de verschillende onderzoeksinstellingen zijn cruciaal. Dit moet bewaakt worden.

4.5 Ontwikkeltraject verkorten

Het probleem van het langdurige ontwikkeltraject wordt deels ondervangen door de voorgaande aanbevelingen. Als uitvindingen snel en deugdelijk geïntroduceerd worden en veelbelovende potentiële middelen onder stikte doelgerichte voorwaarden en termijnen met (deels) publieke middelen verder ontwikkeld worden, kan het ontwikkeltraject sterk verkort worden. Zoals in paragraaf 3.3 is aangegeven is, het veelgehoorde argument dat de registratie-autoriteiten een belangrijke oorzaak zijn van het langdurige ontwikkeltraject, ongegrond.

Voor het snel, grondig en efficiënt verrichten van klinisch onderzoek is een goede informatie-infrastructuur noodzakelijk. De Raad pleit er in zijn briefadvies *Implementatie van e-health vraagt om durf en ruimte* (RVS 2017b) voor dat de overheid een e-health-snelweg realiseert door zorgaanbieders en leveranciers van informatiesystemen te verplichten om voor open koppelvlakken te zorgen, hun data kosteloos aan de patiënt beschikbaar te stellen en aan te sluiten bij vastgestelde standaarden en identificatie-eisen. Dit sluit aan bij het eerdere advies *Patiënteninformatie* van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ 2014) waarin werd gepleit voor een persoonlijk gezondheidsdossier (PGD). Door de e-health-snelweg en het PGD kan de patiënt een belangrijke, grotere rol krijgen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Inmiddels wordt aan het PGD gewerkt in de vorm van het initiatief MedMij.²² Het is belangrijk dat het PGD patiënten de mogelijkheid biedt om gegevens voor klinisch onderzoek ter beschikking te stellen.

In paragraaf 3.4 is een aantal ethische problemen rond huidige klinische onderzoeken beschreven, zoals financiële banden tussen onderzoekers en industrie, of patiënten die aan een trial meedoen en baat hebben bij een nieuw middel en hier vervolgens van verstoken blijven als de trial is geëindigd. Als patiënten de beschikkingsmacht hebben over hun gegevens, kunnen ze vooraf eisen stellen aan de opzet van klinische trials en het gebruik van de gegevens.

4.6 Ruimte maken voor kleinere (Nederlandse) bedrijven om zelfstandig de markt te bereiken

Als de vorige aanbevelingen zijn doorgevoerd zodat (Nederlandse) universiteiten octrooien hebben op nieuwe waardevolle geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid is aangetoond en er betrouwbaar en efficiënt klinisch onderzoek in Nederland verricht kan worden, dan zijn randvoorwaarden aanwezig zodat ook kleinere bedrijven een nieuw geneesmiddel naar de markt kunnen brengen. Zoals eerder

is aangegeven, hebben toezichhoudende instanties al een aantal nieuwe middelen zonder grote fase III-studies op basis van relatief kleine onderzoeken tot de markt toegelaten. Dergelijke onderzoeken liggen binnen het bereik van kleinere bedrijven. Een probleem is nog wel de benodigde expertise voor de registratieprocedure. Er ligt naar de mening van de Raad een taak voor de overheid, vooral voor het ministerie van Economische Zaken, om Nederlandse bedrijven hierbij te helpen.

Nederland beschikt over alle ingrediënten om een vooraanstaande positie in de wereld te verwerven, met name op het terrein van de biofarmaceutica. Het biomedisch wetenschappelijk onderzoek en de kwaliteit van de gezondheidszorg zijn van hoog niveau. Er zijn actieve patiëntengroepen, collectebusfondsen enzovoort. Door samenwerking van vele verschillende disciplines over de grenzen van organisaties heen kunnen doorbraken in het geneesmiddelenonderzoek worden bereikt.

De farmaceutische industrie besteedde in 2011 € 642 miljoen in Nederland aan onderzoek en ontwikkeling (EFPIA 2017). Zij financiert veel klinische studies, die een bron van inkomsten vormen voor met name UMC's. Van het aantal ingediende beoordelingsdossiers voor klinisch onderzoek bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is 65% afkomstig van de industrie (CCMO 2017). De biofarmaceutische industrie in Nederland heeft potentie, en er ligt dan ook een taak voor het ministerie van Economische Zaken om deze bedrijfstak te stimuleren.

4.7 Nagaan waar niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling wenselijk is

De minister van VWS heeft de RVS ook gevraagd of gepersonaliseerde geneesmiddelen (zoals genterapeutica) altijd via marktregistratie door een commerciële partij op de markt gebracht moeten worden en om te verkennen waar meer maatschappelijk rendement te verwachten is van niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling.

Naar de mening van de Raad moeten experimenten om op andere, niet-commerciële, maatschappelijk verantwoorde manieren geneesmiddelen te ontwikkelen zich, zeker initieel, richten op nichemarkten. Hierbij kan met name gedacht worden aan *drug rediscovery*, ontwikkeling van nieuwe antibiotica en zeker ook aan gepersonaliseerde behandelingen met bijvoorbeeld ATMPs, zoals somatische celtherapie, weefseltherapie en genterapie.

Er zijn verschillende veelbelovende initiatieven in Nederland, zoals Stichting Oncode Institute die zich onder andere richt op *drug rediscovery* binnen de oncologie, het Netherlands Antibiotic Development Platform (NADP) voor de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen, het Fair Medicine Initiative en Cinderella Therapeutics. Daarnaast zijn er initiatieven zoals myTomorrows die veranderingen binnen het ‘klassieke’ systeem teweeg trachten te brengen en is er een initiatief om apotheekbereidingen van biofarmaceutica mogelijk te maken (Schellekens et al. 2017).

4.8 Samenvattende conclusie

In dit hoofdstuk is aangegeven dat het belangrijk is om te hoge prijzen te beteugelen. Verschillende instrumenten die de overheid kan inzetten zijn genoemd. Druk op de prijzen prikkelt fabrikanten om scherper naar het ontwikkelproces te kijken. Daarnaast is het belangrijk dat de overheid betrouwbaar en efficiënt klinisch onderzoek stimuleert. Dit schept mogelijkheden voor kleinere bedrijven om zelfstandig geneesmiddelen op de markt te brengen. Daarnaast is er ruimte voor niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling, waarbij gedacht kan worden aan drug rediscovery, ontwikkeling van nieuwe antibiotica en gepersonaliseerde behandelingen.

Noten

- 10 Irish Medical Association (2017) www.imo.ie/news-media/agm/agm-2017/motions/general-motions-2017/ onder GENERAL MOTIONS SESSION 2 FRIDAY 21st APRIL 2.30pm – 3.45pm, motie 33: “The IMO calls upon the Government to issue a compulsory licence for Sofosbuvir for public non-commercial use consistent with article 70 of the Patents Act to facilitate the importation, distribution and use of lower priced generic Sofosbuvir of assured quality”.
- 11 <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen>.
- 12 *Executive Summary of the Pharmaceutical Sector Inquiry Report*. http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_en.pdf.
- 13 Geneesmiddelenwet, artikel 40 : “1 Het is verboden een geneesmiddel in het handelsverkeer te brengen zonder handelsvergunning van de Europese Gemeenschap, verleend krachtens verordening 726/2004 dan wel krachtens die verordening juncto verordening 1394/2007, of van het College, verleend krachtens dit hoofdstuk. 2 Het is verboden een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning geldt, in voorraad te hebben, te verkopen, af te leveren, ter hand te stellen, in te voeren of anderszins binnen of buiten het Nederlands grondgebied te brengen. 3 Een verbod als bedoeld in het eerste of tweede lid is niet van toepassing: a op geneesmiddelen die door of in opdracht van een apotheker of een huisarts als bedoeld in artikel 61, eerste lid, onder b, in diens apotheek op kleine schaal zijn bereid en ter hand worden gesteld;”.

- 14 http://www.alibaba.com/trade/search?fsb=y&IndexArea=product_en&CatId=&SearchText=ivacaftor.
- 15 http://www.alibaba.com/trade/search?IndexArea=product_en&CatId=&fsb=y&SearchText=lumacaftor.
- 16 Zie ook uitspraak rechtbank 's-Gravenhage 20-09-2007 ECLI:NL:RBSGR:2007:BB3975.
<https://uitspraken.rechtspraak.nl/inziendocument?id=ECLI:NL:RBSGR:2007:BB3975&showbutton=true&keyword=ECLI%3aNL%3aRBSGR%3a2007%3aBB3975>.
- 17 Wetsvoorstel tot Wijziging van de Rijksoctrooiwet 1995 in verband met de Overeenkomst betreffende een eengemaakt octrooigerecht en Verordening (EU) 1257/2012. <https://www.internetconsultatie.nl/europeesoctrooipakket/details>.
- 18 Artikel 18 lid 6 sub a: *“het invoeren, uitvoeren of anderszins binnen of buiten het grondgebied van Nederland brengen van geneesmiddelen die kennelijk zijn bestemd voor eigen gebruik door de persoon die de desbetreffende geneesmiddelen vervoert;”*.
- 19 <http://www.jellinek.nl/informatie-over-alcohol-drugs/drugs-test-service/>.
- 20 Een formularium is een bondige samenvatting van medicamenteuze adviezen bij een aandoening of indicatie, waarover tussen zorgverleners overeenstemming bestaat. <http://www.formularium.nl>.
- 21 <http://www.imi.europa.eu/>.
- 22 <http://www.medmij.nl/>.

5 Aanbevelingen

In dit hoofdstuk wordt de visie van de RVS op de positie van Nederland in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kort geschetst. Ook worden de oplossingen die in het vorige hoofdstuk zijn besproken, in de vorm van zes aanbevelingen kort en bondig samengevat.

Nederland als gidsland

De titel van dit advies luidt: *Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen. Beter, sneller, goedkoper*. Zoals in de vorige hoofdstukken is aangegeven, worden nieuwe geneesmiddelen op mondiale schaal ontwikkeld. De huidige manier van ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen dreigt vast te lopen: die is zeer inefficiënt en de middelen dreigen onbetaalbaar te worden. Nederland heeft geen grote farmaceutische industrie, maar wel een hoogstaande, innovatieve biotechnologiesector. Dit biedt kansen. Met de hierna volgende aanbevelingen kan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in Nederland gestimuleerd worden en kan de sector laten zien dat het wel degelijk beter, sneller en goedkoper kan, ook binnen de huidige internationale kaders.

Dit laat onverlet dat de inspanningen die de Nederlandse overheid al heeft gedaan om wenselijke aanpassingen in regelgeving op Europees niveau te bewerkstelligen, gecontinueerd moeten worden. Dit is een zaak van lange adem. Hierbij moet met name gedacht worden aan de Europese octrooiregelgeving, de regelgeving voor data-exclusiviteit, de weesgeneesmiddelenverordering en de inzet van Europese onderzoeksgelden.

Aanbevelingen

1 Maak gebruik van wettelijke instrumenten om onderhandelingsmacht te vergroten.

De Raad adviseert de minister om, als een bedrijf na onderhandeling niet bereid is een maatschappelijk aanvaardbare prijs te rekenen voor een geneesmiddel, instrumenten in te zetten zoals dwanglicentie(s), importvergunning, stimulering van apotheekbereiding, toestaan dat patiënten geneesmiddelen onder voorwaarden in het buitenland bestellen en aanpak van misbruik van machtspositie, zodat het geneesmiddel tegen een aanvaardbare prijs voor de patiënt beschikbaar komt.

2 Zet innovatieve onderhandelingsstrategieën in.

De Raad adviseert bij alle nieuwe geneesmiddelen met een fors budgetimpact innovatieve onderhandelingsstrategieën in te zetten, zoals aanbesteding en afkoop van ontwikkelkosten, en alle relevante aspecten bij de onderhandelingen mee te nemen, zoals het voorschrijven door artsen in termen van gepast gebruik, vermindering van verspilling en een te hanteren formularium.

3 Geef onderzoeksinstellingen meer onderhandelingsmacht voor hun octrooien.

De Raad adviseert om de eerste fasen van klinisch onderzoek naar veelbelovende, potentieel nieuwe geneesmiddelen die door universiteiten en andere met publieke middelen gefinancierde onderzoeksinstellingen zijn ontwikkeld en geoctrooieerd, te financieren. Zo kunnen deze instellingen een grotere onderhandelingsmacht krijgen ten opzichte van private investeerders. Stel stringente voorwaarden aan deze financiering, vooral voor samenwerking, te stellen doelen, tijdsfad, te hanteren licentievoorwaarden en, last but not least, de inbreng van patiënten. Stop rigoureu financiering van initiatieven en biomedisch onderzoek dat 'doelloos' is geraakt, dus niet bijdraagt aan het vinden van effectieve behandelingen, en stel hoge(re) eisen aan het gebruik van proefdiermodellen.

4 Bundel expertise in een landelijk TTO voor nieuwe geneesmiddelen.

Het veiligstellen van intellectueel eigendom vereist gedegen expertise. Door bundeling van de expertise in een landelijk TTO kan bereikt worden dat (geheel of gedeeltelijk) met publiek geld ontwikkelde vindingen deugdelijk worden geoctrooieerd en maatschappelijk verantwoord gelicenceerd. Bewaak dat deze landelijke TTO dicht bij de werkvloer blijft.

5 Gebruik de e-health-snelweg en het PGD ook voor efficiënte geneesmiddelenontwikkeling.

Zorg dat de e-health-snelweg en het PGD ook ingezet kunnen worden voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en klinische studies.

6 Stimuleer alternatieve ontwikkelmodellen voor geneesmiddelenontwikkeling.

Veelbelovende nieuwe initiatieven moeten onder soortgelijke stringente voorwaarden gestimuleerd worden als genoemd bij de derde aanbeveling over de universiteiten: eisen aan samenwerking, te stellen doelen, tijdsfad en de

inbreng van patiënten. En bovenal: stop financiering van initiatieven die hun vernieuwingskracht hebben verloren.

Bijlage 1

Adviesaanvraag



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Raad voor Volksgezondheid en Samenleving
Mevrouw prof. dr. P.L.M.
Postbus 19404
2500 CK Den Haag

**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**
Parnassusplein 5
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Inlichtingen bij
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34

Kenmerk
925603-147593-GMT

Datum **22 MAART 2016**
Betreft adviesaanvraag ontwikkeling van geneesmiddelen

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Geachte mevrouw M.,

Bij mij bestaat behoefte aan advies over de efficiëntie van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en over alternatieve ontwikkelmodellen.

In de Kamerbrief met mijn visie op geneesmiddelen¹ constateer ik dat medicijnen steeds vaker voor kleine groepen patiënten worden ontwikkeld (personalised medicine of precision medicine). Veel van de nu en in de toekomst op de markt komende medicijnen betekenen veel voor de patiënt. Een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven en/of een aanzienlijke verlenging van de levensduur betekenen dat de vaak wanhopige, uitbehandelde patiënten weer nieuw perspectief krijgen. Dat is een geweldige ontwikkeling! De prijs van deze medicijnen is echter vaak (extreem) hoog en zet de betaalbaarheid van de zorg onder druk. De relatie met de onderzoeks- en ontwikkelkosten en zelfs met de toegevoegde waarde is daarbij zoek. Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek waardoor alleen patiënten die baat hebben bij de geneesmiddelen deze krijgen voorgeschreven, en andere patiënten veel leed van de vaak forse bijwerkingen en valse hoop worden bespaard, bieden een belangrijk perspectief.

Los daarvan schrijf ik in mijn geneesmiddelenvisie dat ik zeer geïnteresseerd ben in nieuwe modellen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Bij deze zoektocht vraag ik tevens aandacht voor de gemiddelde tijd die een geneesmiddel erover doet om bij de patiënt te komen. Die is erg lang. Onderweg is het uitvalspercentage hoog. Ook lijkt het voor kleine bedrijven praktisch onmogelijk om zelfstandig een geneesmiddel naar de markt te brengen.

Ik vraag de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving daarom met vernieuwende inzichten te komen en strategische oplossingen aan te dragen voor de geschetste problemen. Ik verwacht van de Raad dat hij het gehele traject van de ontwikkeling van een nieuw middel - van het fundamentele onderzoek tot en met de toepassing ervan in de dagelijkse praktijk - onder de loep legt. Hoe kan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen doelmatiger, waarbij bereikte

¹ Visie op geneesmiddelen: Nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt tegen aanvaardbare kosten. Brief van minister Schippers aan de Tweede Kamer, 29 januari 2016.



efficiencyverbeteringen resulteren in lagere prijzen of anderszins ten goede komen aan de samenleving? Daarbij vraag ik de Raad te kijken naar het hele ecosysteem van overheid, publieke kennisinstellingen, kleine en grote bedrijven, patiënten en hun behandelaars, gezondheidsfondsen en investeerders dat een rol speelt bij geneesmiddelontwikkeling en prijsvorming. Ik verzoek de Raad echter zich niet te richten op terrein dat al bestreken is door de recente adviezen van KWF, NZa en Actal over geneesmiddelen en ga er vanuit dat de Raad daar waar nodig in overleg treedt met de Gezondheidsraad.

**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**

Kenmerk
925603-147593-GMT

Een punt van aandacht daarbij is de verhouding tussen publieke en private revenuen, gegeven dat vaak een deel van het ontwikkeltraject met publieke middelen wordt gefinancierd. Alhoewel de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor het grootste deel internationaal plaats vindt, is dit aspect zeker van belang voor Nederland. Biowetenschap en biotechnologie staan hier op hoog niveau en zijn een bron van nieuwe geneesmiddelen. De overheid ondersteunt dit financieel, onder andere via ZonMW.

Een ander punt van aandacht is dat waar de ontwikkeling van geneesmiddelen zich richt op steeds kleinere patiëntenpopulaties de vraag rijst of gepersonaliseerde geneesmiddelen (zoals genterapeutica) altijd via marktregistratie door een commerciële partij naar de patiënt moeten worden gebracht. Ik vraag de Raad dan ook te verkennen of er een terrein is waar meer maatschappelijk rendement te verwachten is van een niet-commerciële geneesmiddelenontwikkeling.

Ik verwacht dat het advies van de Raad ertoe bijdraagt dat publieke en private partijen (inclusief patiënten) op een nieuwe manier met elkaar gaan samenwerken bij de ontwikkeling van geneesmiddelen, leidend tot maatschappelijk aanvaardbare prijzen van geneesmiddelen met duidelijke meerwaarde. Gezien de geformuleerde acties in de ontwikkelagenda bij de brief met mijn visie op geneesmiddelen, verzoek ik de Raad om zo mogelijk binnen een jaar te adviseren.

Ik stuur een afschrift van deze brief ter informatie aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers

Bijlage 2

Alternatieve ontwikkelmodellen

In het vorige hoofdstuk is beschreven dat het huidige systeem een aantal problemen kent. Deze problemen worden in het veld onderkend en er zijn verschillende initiatieven en ideeën voor alternatieve ontwikkelmodellen voor nieuwe geneesmiddelen (*gamechangers*). In dit hoofdstuk beschrijven we deze kort en schetsen we de voor- en nadelen van elk van de opties. Uitgangspunt hierbij is de focus van dit advies: Wat kan de *Nederlandse* overheid doen om de ontwikkeling van alternatieve ontwikkelroutes van nieuwe geneesmiddelen in *Nederland* te stimuleren en te versnellen zodat middelen sneller en goedkoper op de *Nederlandse* markt kunnen komen?

Toekomstscenario's ZIN/KCE

In juni 2016 hebben het Belgisch Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) en het ZIN gezamenlijk het rapport *Toekomstscenario's voor de ontwikkeling en prijszetting van geneesmiddelen* uitgebracht. In het rapport worden in de vorm van scenario's vier alternatieve ontwikkelmodellen voor nieuwe geneesmiddelen geschetst. De scenario's zijn opgesteld op basis van interviews en bijeenkomsten met experts en stakeholders uit Europa en Noord-Amerika, onder wie patiëntenvertegenwoordigers, sectorleiders, academici, toezichthouders, zorgverzekeraars en overheid. Het doel van het overlegproces was om "op zoek te gaan naar mogelijke oplossingen voor de hoge geneesmiddelprijzen".

We bespreken kort de vier scenario's, waarbij we na elk scenario een aantal kanttekeningen plaatsen in het licht van de focus van het onderhavige advies.

Scenario 1: behoeftegerichte publiek-private samenwerkingen

Beschrijving

Dit scenario is geënt op bestaande praktijken voor overheidsopdrachten in onderzoeksintensieve domeinen zoals het openbaar vervoer, defensie en de ruimtevaart. Publieke actoren leggen daarvoor een aantal prestatiecriteria vast en garanderen aankoop tegen een bepaalde prijs als een ontwikkelaar aan die criteria voldoet. Op het terrein van de volksgezondheid zijn er al voorbeelden op internationaal niveau, waarbij partnerschappen opgezet zijn om middelen voor de derde wereld te ontwikkelen, zoals tegen malaria en rivierblindheid.

In het geval van nieuwe geneesmiddelen stelt een publieke actor – dit kan bijvoorbeeld de Europese Unie of de overheid van een (groot) land zijn – de criteria op voor de prestatieniveaus van geneesmiddelen die moeten worden ontwikkeld om aan die behoeften te voldoen en geeft aan wat hij daarvoor wil betalen. Bij prestatiecriteria kan gedacht worden aan het profiel, de veiligheid, de werkzaamheid en de klinische doeltreffendheid.

Via aanbestedingen met afdwingbare contractuele afspraken gaat de publieke actor een partnerschap aan met geneesmiddelenontwikkelaars. Dit zullen in de regel commerciële bedrijven zijn, maar onafhankelijke of publiek gefinancierde onderzoeksinstituten of een combinatie daarvan behoren ook tot de mogelijkheden. De geneesmiddelenontwikkelaar krijgt toegang tot de markt en een vergoeding als hij erin slaagt een geneesmiddel te ontwikkelen dat aan de criteria voldoet.

Vanaf het begin van de ontwikkeling wordt het ontwikkelproces nauwlettend gevolgd door een platform waarin experts en vertegenwoordigers van zowel ontwikkelaar(s) als de publieke partner zitting hebben. Aan dit platform kunnen ook patiëntenvertegenwoordigers, financiers (zorgverzekeraars) en onafhankelijke deskundigen deelnemen. Alle gegevens zijn binnen het samenwerkingsverband beschikbaar. Het platform beslist over onder andere het ontwerp van klinische studies en de gehanteerde uitkomsten. Na elke ontwikkelingsfase worden de uitkomsten geëvalueerd en gecommuniceerd met de buitenwereld. Een onafhankelijke beoordelingscommissie valideert de uitkomsten. In een vroeg stadium worden toezichthouders zoals de EMA betrokken.

Al in het prille begin van het partnerschap wordt de rol van octrooien en de exclusiviteit van gegevens besproken en wordt daarover onderhandeld. Er kan overeengekomen worden om geen octrooien aan te vragen en gegevens volledig openbaar te maken.

De eisen van de publieke actor voor de prestatieniveaus moeten afgestemd zijn op de wetenschappelijke kennis bij aanvang van het partnerschap. Het ontwikkelproces moet evenwel flexibel zijn. Nieuwe wetenschappelijke inzichten moeten meegenomen kunnen worden en tot bijstellingen kunnen leiden.

Volgens de opstellers van dit scenario is het model aantrekkelijk voor overheden, omdat het betaalbare geneesmiddelen oplevert waaraan patiënten het meest behoefte hebben en waarmee de volksgezondheid het meest is gediend. Voor farmaceutische bedrijven is het aantrekkelijk omdat ze, in ruil voor vrije

prijzetting, niet zulke grote financiële risico's hoeven te nemen. Immers, toezichthouders en financiers zijn in een vroeg stadium bij de ontwikkeling betrokken. Zij nemen onzekerheden weg rond marktgoedkeuring en vergoeding.

Opmerkingen

Alhoewel de titel van scenario 1 over 'publiek-private samenwerking' spreekt, lijkt het feitelijk het meest op publiek aanbesteden. Zoals bij de beschrijving wordt aangegeven, is deze aanpak weggelegd voor grote publieke actoren, zoals de Europese Unie of een groot land. In de praktijk betekent het dat dit scenario voor een klein land als Nederland alleen in Europees of WHO-verband haalbaar is. Het vergt een grote mate van afstemming en integratie van partijen. De al op dit scenario geënte internationale projecten voor de bestrijding van tropische ziekten lijken succesvol. Dit scenario lijkt ook zeer geschikt voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica, die hard nodig zijn, gelet op de toenemende resistentie tegen bestaande middelen. Deze nieuwe middelen wil men echter zo weinig mogelijk gebruiken (*last resort*). Dat maakt het voor bedrijven onaantrekkelijk om deze middelen binnen het huidige systeem te ontwikkelen.

Scenario 2: parallel spoor voor geneesmiddelenontwikkeling

Beschrijving

Binnen dit scenario zetten overheden van EU-lidstaten naast – maar onafhankelijk van – de farmaceutische en biotechnologische industrie een parallel spoor op voor geneesmiddelenontwikkeling zonder winstoogmerk.

De overheden inventariseren eerst de hiaten en prioriteiten in de gezondheidszorg. Vervolgens vragen ze aan toonaangevende onderzoekscentra, zoals academische medische centra en universiteiten, over welke ontdekkingen, middelen, instrumenten en capaciteiten ze beschikken om oplossingen te ontwikkelen die beantwoorden aan (een aantal van) de vastgestelde behoeften. Als er mogelijke oplossingen blijken te zijn, dan worden er consortia gevormd tussen de onderzoeksinstellingen (zonder winstoogmerk), betalers zoals zorgverzekeraars, overheden en patiëntenorganisaties. Deze partners engageren zich om op een open en transparante manier deel te nemen aan klinische onderzoeksprojecten. Creatieve financieringsplannen vangen de kosten van de R&D-inspanningen op. Het kan gaan om vooruitbetalingen of vergoeding in schijven in plaats van betaling voor geneesmiddelengebruik. Ook bronnen als crowdfunding en sociale obligaties kunnen worden benut.

Intellectuele eigendomsrechten kunnen vroeg in het ontwikkelproces worden verkregen en gedeeld door de partners, maar er kan ook van worden afgezien.

Dit laatste bevordert open wetenschap, samenwerking en innovatie, omdat ook andere spelers de resultaten in elk stadium kunnen oppikken en ermee aan de slag mogen gaan.

Als voorwaarde voor het welslagen van dit scenario noemen de opstellers dat het systeem waarmee geschillen rond intellectueel eigendom en vergunningen beslecht worden, anders georganiseerd moet worden.

Opmerkingen

Ook dit scenario gaat uit van (Europese) samenwerking van overheden. Daarnaast vereist het, zoals de opstellers opmerken, een wijziging van de geschillenbeslechting rond intellectueel eigendom en vergunningen. Het octrooirecht biedt geen actieve bescherming. Inbreuken op een octrooi en het aanvechten daarvan kan gemakkelijk strategisch worden ingezet met als doel de tegenstander – in dit geval de overheid – financieel te treffen. Ook het niet-octrooieren is niet zonder gevaar. Dit ondervonden de Engelsen met de ontdekking van penicilline. Ze vroegen geen octrooi aan (ze hadden het natuurlijke molecuul dan wel iets moeten modificeren). Engelse bedrijven waren vervolgens niet bereid het middel te produceren. Amerikaanse bedrijven wel, maar ze octrooieerden het gehele productieproces. Het resultaat was dat de Britten hoge prijzen moesten betalen voor de penicilline. Farmaceutische bedrijven beschermen tegenwoordig niet alleen het product zelf, maar ook het productieproces met vele tientallen octrooien.

Scenario 3: betalen voor octrooien

Beschrijving

In dit scenario bundelen een aantal Europese landen hun krachten en richten een 'publiek fonds voor betaalbare geneesmiddelen' op. Elk deelnemend land stort een vastgesteld jaarlijks percentage van wat het momenteel aan geneesmiddelen besteedt in het fonds. Het fonds scant voortdurend de onderzoeksmarkt op zoek naar interessante geneesmiddelen die zich in fase II of III van ontwikkeling bevinden en die bestemd zijn voor indicaties met een duidelijke prioriteit. Het fonds koopt octrooien van ontwikkelaars en voert de laatste onderzoeksfases zelf uit of geeft hiertoe opdracht aan publieke instellingen. Het fonds begeleidt de aanvraagprocedure voor markttoelating. Vervolgens kunnen fabrikanten en distributeurs, in onderlinge concurrentie, de rechten verkrijgen om het middel te produceren, distribueren en verkopen op voorwaarde dat ze de hoogste kwaliteit, veiligheid en toegankelijkheid tegen de laagste kostprijs kunnen aanbieden.

Opmerkingen

Ook dit scenario gaat uit van een krachtenbundeling van een aantal landen. Een ander punt is dat partijen, zoals eerder beschreven bij de prijsstelling van nieuwe geneesmiddelen, ‘achteruit’ redenen: wat is een mogelijke *anchor price* voor dit middel? Zeker voor octrooien voor middelen in fase III, waarbij er meer zekerheid is over de potentie van een middel, zal ‘de hoofdprijs’ gevraagd worden. Het publieke fonds moet daarbij concurreren met Big Pharma.

Scenario 4: publiek goed van A tot Z

Beschrijving

In dit scenario bepalen patiënten en de maatschappij waar onderzoek naar moet worden gedaan. Overheden publiceren regelmatig lijsten met onderzoeksprioriteiten die gebaseerd zijn op objectief, in samenspraak met patiënten vastgestelde medische behoeften. Overheden financieren al het benodigde onderzoek, en alle uitkomsten van dit onderzoek zijn openbaar, evenals de ruwe (geanonimiseerde) patiëntgegevens. Geneesmiddelen zijn in dit scenario niet meer octrooieerbaar en farmabedrijven produceren de geneesmiddelen als generieke middelen.

Toezichthoudende instanties worden in dit scenario volledig gefinancierd uit publieke middelen en geneesmiddelen worden goedgekeurd op basis van kwaliteit, werkzaamheid, veiligheid en therapeutische meerwaarde. Studies moeten op voldoende grote schaal georganiseerd worden en lang genoeg lopen om klinische voordelen en risico's op de lange termijn te kunnen vaststellen. Geneesmiddelen worden niet langer goedgekeurd op basis van surrogaatuitkomsten, maar worden alleen nog goedgekeurd en vergoed als de klinische voordelen ervan aangetoond zijn in onafhankelijk uitgevoerde studies bij relevante patiëntenpopulaties.

De opstellers stellen een overgangperiode voor waarin internationale handelsakkoorden over beperkt eigendom, geheimhouding en commerciële vertrouwelijkheid worden opengebroken en opnieuw worden uitonderhandeld. Ook het octrooisysteem wordt stapsgewijs aangepast en uiteindelijk, voor geneesmiddelen, afgeschaft.

Opmerkingen

Dit scenario vereist een rigoureuze aanpassing van met name Europese regelgeving. Daarnaast vereist het een krachtig Europa dat handelsverdragen kan en wil openbreken.

Modellen voorgesteld door de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

De Nederlandse brancheorganisatie Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen heeft drie modellen voorgesteld voor de ontdekking van nieuwe geneesmiddelen.²³

Model 1: het publieke model

Beschrijving

Dit model is nagenoeg gelijk aan scenario 4 van KCE/ZIN: de overheid betaalt en doet al het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Het model is verder niet uitgewerkt.

Model 2: het patiëntmodel

Beschrijving

Dit model is bedoeld voor het sneller bij de patiënt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden in dit model nog voordat ze tot de markt zijn toegelaten – dus (nog) niet geïndiceerd zijn voor een bepaalde aandoening, bijvoorbeeld een bepaald type kanker – toch aan de patiënt verstrekt. Als blijkt dat het middel ook bij deze aandoening effectief is, kan de indicatie verbreed worden. Als het niet werkt, kan de indicatie weer worden beperkt.

Model 3: het paraplu-model

Beschrijving

In dit model worden alle patiënten die baat kunnen hebben bij een bepaald nieuw geneesmiddel onder één financiële paraplu gezet. Dit kan bijvoorbeeld door aan de fabrikant een vast bedrag per jaar te betalen of een vast bedrag per patiënt of patiëntengroep. Dit model bouwt voort op de soms al in gebruik zijnde *pay-for-benefit*-overeenkomsten of decentrale overeenkomsten op maat. Als een middel niet werkt, hoeft de samenleving er niet voor te betalen.

Opmerkingen

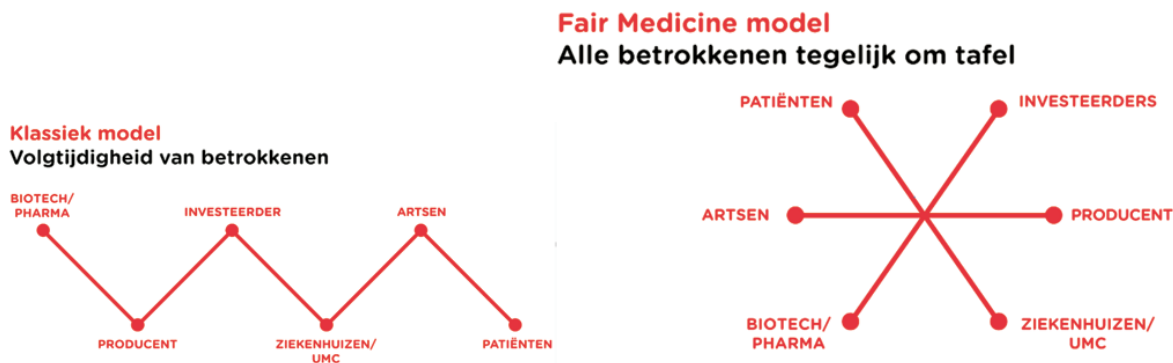
Zoals eerder vermeld, vereist het publieke model internationale samenwerking tussen overheden. Bij het tweede model, het patiëntmodel, gaat het feitelijk om *adaptive licencing*. Het derde model is geen alternatief ontwikkelmodel, maar een alternatief financieringsmodel.

Fair Medicine

Beschrijving

Fair Medicine is een stichting die betere geneesmiddelen sneller en goedkoper bij de patiënt wil brengen op basis van een nieuw model. In het klassieke, lineaire model vindt een uitvinder iets uit. Vervolgens ontwikkelt een fabrikant met geld van een

investeerder een geneesmiddel en brengt dit op de markt, waarna behandelaars het aan patiënten kunnen voorschrijven. In het nieuwe model werken patiënt, behandelaar, kliniek, uitvinder, producent en investeerder met elkaar samen (zie figuur 2).



Figuur 2: Het klassieke versus het Fair Medicine-model

Bron: ZonMw 2016. Parelproject Fair Medicine, p.2

De verschillende partijen vormen een coalitie, waarbij ze zich contractueel verbinden voor het hele traject, uiteindelijk in de vorm van een zelfstandig bedrijf. Dit gebeurt op basis van vier kernprincipes:

- 1 Fair Medicine Keten: dit is de coalitie van alle betrokkenen, die gebaseerd is op onderling vertrouwen en op elkaar afgestemd belang.
- 2 Fair Medicine Verdeling: het eigenaarschap is gebaseerd op de werkelijk geleverde bijdragen en toegevoegde waarde, en op het delen van verantwoordelijkheden, risico's en opbrengsten.
- 3 Fair Medicine Waarde: de behandeling wordt continu verbeterd door registers die patiënten zelf invullen (in afstemming met hun behandelaar).
- 4 Fair Medicine Price: dit zijn transparante ontwikkelkosten en duurzame marges. De deelnemers zijn open over de kosten die zij maken en over de bijdrage die zij daadwerkelijk leveren. Investeerders verdienen hun investeringen terug, aangevuld met een maatschappelijk aanvaardbare marge op basis van de verkoop van het middel, na registratie, op de vrije markt. De prijsstelling wordt bepaald door de reële ontwikkel- en productiekosten plus een duidelijk omschreven marge. Deze prijs zal daardoor (veel) lager liggen dan die van nieuwe middelen die binnen het klassieke model zijn ontwikkeld. Die is immers gebaseerd op (maximale) richtprijzen.

Opmerkingen

Fair Medicine is een interessant initiatief. Het lijkt op het eerdere scenario van een parallel spoor voor geneesmiddelenontwikkeling. Het behoeft geen aanpassing van internationale regelgeving, en de ontwikkelkosten en de uiteindelijke prijs van het middel kunnen een stuk lager liggen dan in het huidige model. Echter, ook hier is er gevaar voor ‘failliet procederen’ op basis van het octrooirecht.

Met name het idee om patiënten zelf, in afstemming met hun behandelaar, gegevens te laten aanleveren kan tot kostenbesparingen van klinische studies leiden. Het is wel de vraag of aparte registraties hiervoor het geëigende middel zijn. In het volgende hoofdstuk gaan we hier nader op in.

Het van het begin af aan betrekken van patiënten en behandelaars garandeert dat er middelen ontwikkeld worden waaraan ook daadwerkelijk behoefte is.

De praktijk zal moeten uitwijzen of er voldoende investeerders zijn die bereid zijn tegen bescheiden marges kapitaal ter beschikking te stellen en of de verschillende partijen onderling voldoende vertrouwen opbouwen.

Cinderella Therapeutics

Beschrijving

Cinderella Therapeutics is een stichting en de enige aandeelhouder van Cinderella Therapeutics BV. Dit bedrijf richt zich op geneesmiddelen die de industrie niet verder wil ontwikkelen omdat de winstpotentie te gering is. Het gaat dus om middelen die ‘op de plank blijven liggen’. Als een dergelijk middel zich aandient en potentie heeft, wordt een werkgroep/consortium opgericht waarin geïnteresseerde klinische onderzoekers belangeloos samenwerken. Als een waardevolle werking is vastgesteld en er grotere aantallen patiënten mee behandeld kunnen worden, wordt het middel tegen kostprijs beschikbaar gesteld.

Opmerkingen

Cinderella Therapeutics richt zich op middelen waarin de industrie niet geïnteresseerd is. De organisatie vormt, zoals zij zelf aangeeft, geen concurrent voor de farmaceutische industrie. Dit betekent evenwel dat ze geen oplossing biedt voor het probleem van de dure nieuwe geneesmiddelen die wel door de industrie worden ontwikkeld.

MyTomorrows

Beschrijving

MyTomorrows is een bedrijf dat actief is in zeventien landen, waaronder Nederland, België, Frankrijk, Turkije en Groot-Brittannië. Het faciliteert de toegang tot nog niet geregistreerde geneesmiddelen voor artsen en hun patiënten. De aangeboden geneesmiddelen hebben fase I succesvol doorlopen en ook één of meerdere fase II-onderzoeken waarin eveneens veiligheid en initiële werkzaamheid zijn aangetoond. Dit gebeurt op *named-patient basis*. Dit is één van de twee mogelijkheden, naast het *compassionate use*-programma dat de Europese regelgeving biedt om middelen die nog niet geregistreerd en dus ook niet op de markt zijn, toch voor patiënten buiten de klinische studies beschikbaar te stellen. In het geval van *named-patient basis* vraagt de behandelaar bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toestemming voor de behandeling onder zijn of haar verantwoording van een met name genoemde patiënt met een betreffend middel. Als de IGZ toestemming verleent en het bedrijf bereid is het middel te leveren, kan de patiënt behandeld worden.

MyTomorrows biedt een (internet)platform waar deze geneesmiddelen worden aangeboden en waar behandelaars met geneesmiddelfabrikanten bij elkaar worden gebracht. Hiertoe heeft myTomorrows een aantal artsen en andere specialisten in dienst die bepalen welke medicijnen en behandelmethodes het platform aanbiedt. In Nederland, in tegenstelling tot bijvoorbeeld Frankrijk en Turkije, vergoeden verzekeraars de middelen in beperkte mate. Inkomsten genereert het bedrijf doordat het bij de fabrikant een percentage van de verkoop van het product bedingt als het daadwerkelijk op de markt wordt gebracht. Daarnaast ontvangt myTomorrows een *transaction fee* van de fabrikant per uitreiking van het geneesmiddel aan een behandelaar.

MyTomorrows is in Nederland pilots aan het opstarten waarin patiënten worden behandeld met niet-geregistreerde geneesmiddelen die toch vergoed worden. Hierbij worden overeenkomsten gesloten met overheid, verzekeraars en fabrikanten. Deze overeenkomsten betreffen onder andere het openbaar maken van behandelingsresultaten en het bepalen van de prijsstelling voor en na markttoelating.

Opmerkingen

De pilots die myTomorrows uitvoert, vormen een nieuw ontwikkelmodel parallel aan het bestaande. Het model van *open access* van behandelingsresultaten en afspraken over de prijsstelling voor en na toelating heeft de potentie om de prijzen voor bepaalde geneesmiddelen op termijn te verlagen. Pilots in Nederland

zijn voor fabrikanten interessant, omdat het slechts 1% tot 2% van de globale medicijnmarkt betreft.

Netherlands Antibiotic Development Platform (NADP)

Beschrijving

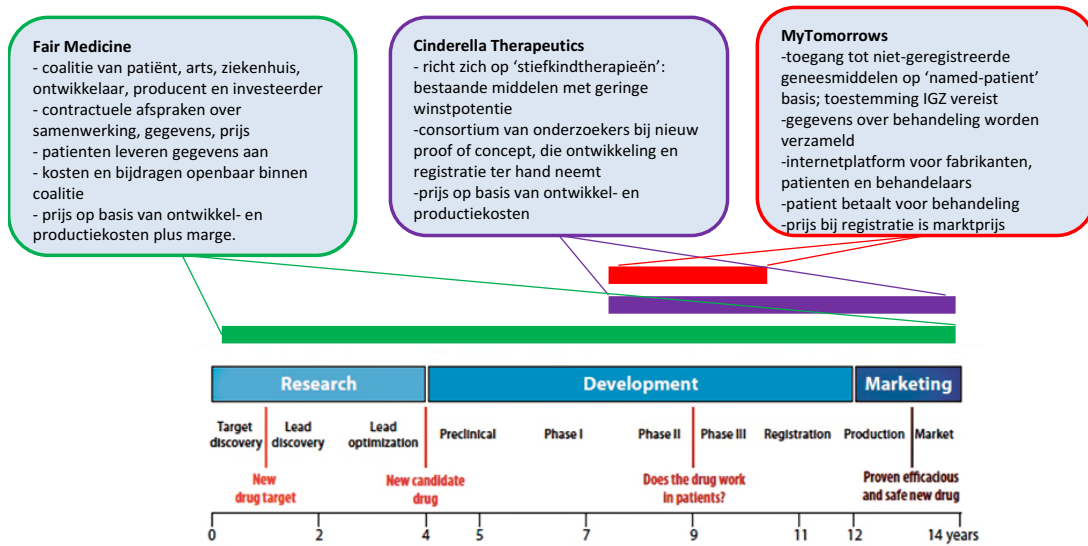
Het Netherlands Antibiotic Development Platform (NADP) faciliteert de samenwerking tussen publieke en private organisaties om de ontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieve behandelingen voor infectieziekten in mens en dier te bevorderen. In een later stadium wil het platform ook management-ondersteuning voor de ontwikkeling van nieuwe middelen bieden en als TTO fungeren. In het NADP participeren het Centre for Antimicrobial Research (CARES), het Centre for Sustainable Antimicrobials (CeSAM), de netwerkorganisatie Immuno Valley en het Netherlands Centre for One Health (NCOH).

Opmerkingen

Resistentie van bacteriën tegen veel bestaande antibiotica is een omvangrijk probleem en er is grote behoefte aan nieuwe middelen. Om resistentie tegen deze nieuwe middelen zo veel mogelijk tegen te gaan, wil men deze nieuwe middelen zo weinig mogelijk gebruiken, alleen als *last resort*. Dit maakt een puur commerciële ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen heel lastig. Immers binnen het 'gangbare' systeem moet een bedrijf zijn ontwikkelkosten terugverdienen met de verkoop van het nieuwe antibioticum en wil daar dan ook zo veel mogelijk van verkopen, terwijl het vanuit volksgezondheidsoogpunt wel beschikbaar moet zijn, maar zo weinig mogelijk gebruikt moet worden. Gangbare businessmodellen voldoen niet en alternatieven, bijvoorbeeld in de vorm van het NADP, zijn dan ook noodzakelijk.

Samenvatting

Het merendeel van de voorgestelde oplossingsrichtingen vereist in internationale samenwerking en of aanpassing van internationale regelgeving. Deze oplossingen passen minder in het kader van dit advies, waarbij de internationale regelgeving als een gegeven wordt genomen. Een aantal oplossingsrichtingen biedt evenwel perspectieven binnen dit kader, zoals Fair Medicine, Cinderella Therapeutics en myTomorrows. Deze drie initiatieven bestrijken verschillende delen van het ontwikkeltraject. In figuur 3 is dit nader aangegeven. Daarnaast is er het NADP specifiek voor antimicrobiële middelen, dat zich op R&D richt.



Figuur 3: Plaats van Fair Medicine, Cinderella therapeutics en myTomorrows in het ontwikkeltraject

Noten

- 23 Gepresenteerd tijdens een symposium van KWF Kankerbestrijding op 23 juni. In: KWF Kankerbestrijding (2016). Achttien innovatieve ideeën om dure geneesmiddelen toegankelijk te maken.

Literatuur

Abelson, J.F., K.Y. Kwan, B.J. O'Roak, D.Y. Baek, A.A. Stillman, T.M. Morgan, C.A. Mathews, D.L. Pauls, M.R. Rasin, M. Gunel, N.R. Davis, A.G. Ercan-Sencicek, D.H. Guez, J.A. Spertus, J.F. Leckman, L.S. Dure, R. Kurlan, H.S. Singer, D.L. Gilbert, A. Farhi, A. Louvi, R.P. Lifton, N. Sestan en M.W. State (2005). Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's Syndrome. *Science*, 310, p. 317-320.

Agarwal, D. en R. Agarwal (2016). *The Dismal History of Compulsory Licences in India*. Kluwer Patent Blog, 21 april 2016.

Beall, R. en R. Kuhn (2012). Trends in Compulsory Licensing of Pharmaceuticals Since the Doha Declaration: A Database Analysis. *PLOS Medicine*, Vol. 9 issue 1, e1001154.

Bocci, M. (2017). Epatite C, via libera all'acquisto dei generici all'estero. *la Repubblica.it*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via http://www.repubblica.it/salute/2017/03/29/news/epatite_c_via_libera_all_acquisto_dei_generici_all_estero-161724239/.

Boulet, P., C. Garrison en E.F.M. 't Hoen (2003). *Drug patents under the spotlight. Sharing practical knowledge about pharmaceutical patents*. Medicines Sans Frontières.

Bowes, J.A., J. Brown, J. Hamon, W. Jarolimek, A. Sridhar, G. Waldron en S. Whitebread (2012). Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11, p. 109-922.

Brink, R. van den, en H. van der Parre (2012). *Hoe een pil vijftig keer zo duur werd*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <http://nos.nl/artikel/402435-hoe-een-pil-vijftig-keer-zo-duur-werd.html>.

Bunnage, M.E. (2007). Getting the pharmaceutical R&D back on target. *Nature Chemical Biology*, 7, p. 335-339.

CCMO (2016). *Jaarverslag 2015*, p. 26. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.

CCMO (2017). *Jaarverslag 2016*. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <http://2016.ccmo-jaarverslag.nl/>.

DiMasi, J.A., H.G. Grabowski en R.W. Hansen (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, p. 20-33.

Dyson, M.C., M. Alloosh, J.P. Vuchetich, E.A. Mokolke en M. Sturek (2006). Components of metabolic syndrome and coronary disease in female Ossabaw swine fed excess atherogenic diet. *Comp. Med.* 2006:56, p. 35-45.

EFPIA (2016). *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2016*. Brussel: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.

Food & Drug Letter (2007). *Brazil, Thailand Lose Trading Privileges in Wake of IP Disputes*, 17 augustus 2007.

Forbes (2015) *The Most Profitable Industries In 2015*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://www.forbes.com/sites/liyanchen/2015/09/23/the-most-profitable-industries-in-2015/#3e8158cf6b73>.

Gregori-Puijané, E. V. Setola, J. Hert, B.A. Crews, J.J. Irwin, E. Lounkine, L. Marnett, B.L. Roth en B.K. Shoichet (2012). Identifying mechanism-of-action targets for drugs and probes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, p. 11178-11183.

Hart, B.A. 't (2015). Reverse translation of failed treatments can help improving the validity of preclinical animal models. *European Journal of Pharmacology*, 759, p. 14-18.

Hatswell A.J., G. Baio, J.A. Berlin, A. Irs en N. Freemantle (2016). Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomized controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. *BMJ Open*, 6, e011666. doi:10.1136/bmjopen-2016-011666.

Hoën, E. F.M. 't, B. Toebes en H. Hogerzeil (2016). Overheid, doorbreek het monopolie van de farmaceut. *NRC*, 8 november 2016. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/11/08/overheid-doorbreek-het-monopolie-van-de-farmaceut-5197432-a1530784>.

Ioannidis, J.P. (2005). Why most published research findings are false. *PLOS Medicine*, 2(8), e124.

KNAW (2014). *Advies benutting van octrooien op resultaten van wetenschappelijk onderzoek*. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen.

Kola, I. en J. Landis (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, p. 711-715.

Lexchin, J. (2012). Sponsorship bias in clinical research. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 24 (4), p. 233-42. doi: 10.3233/JRS-2012-0574.

Love, J.P. (2007). *Recent examples of the use of compulsory licences on patents*. KEI Research Note 2, Knowledge Ecology International.

Macleod, M.R., S. Michie, I. Roberts, U. Dirnagl, I. Chalmers, J.P.A. Ioannidis, R. Al-Shahi Salman, A-W. Chan en P. Glasziou (2014). Biomedical Research: increasing value, reducing waste. *The Lancet*, vol. 383, nr. 9912, p. 101-104.

McGuire, R. (2011). Patient Recruitment and Clinical Vendor Fees Top Clinical Trial Cost Drivers. *Cutting Edge Information*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://www.cuttingedgeinfo.com/2011/clinical-trial-cost-drivers/>.

Mearian, L. (2016). This is the first 3D-printed drug to win FDA approval. 3D printing makes an easier-to-swallow drug. *Computerworld*, 28 maart 2016. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <http://www.computerworld.com/article/3048823/3d-printing/this-is-the-first-3d-printed-drug-to-win-fda-approval.html>.

OECD (2017). *Key Findings of the Analytical Report on Sustainable Access to Innovative Therapies*, OECD Health Working Paper No. 93. DELSA/HEA (2017) 3

PMLive (2016). *India denies Vertex patent on cystic fibrosis drug Orkambi*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via http://www.pmlive.com/pharma_news/india_denies_vertex_patent_on_cystic_fibrosis_drug_orkambi_967064.

Ramsey, L. (2017). Trump just met with the heads of drug companies - here's how it went. *Businessinsider*, 31 januari 2017. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via www.businessinsider.nl/trump-meeting-with-pharma-executives-2017-1/.

Reichman, J.H. (2009). Compulsory licensing of patented pharmaceutical inventions. Evaluating the options. *J Law Med Ethics*, 37(2), p. 247-263.

RVS (2017a). *Zonder context geen bewijs. Over de illusie van evidence-based practice in de zorg*. Den Haag: Raad voor Volksgezondheid en Samenleving.

RVS (2017b). *Implementatie van e-health vraagt om durf en ruimte*. Briefadvies, 26 januari 2017. Den Haag: Raad voor Volksgezondheid en Samenleving.

RVZ (2014). *Patiënteninformatie* Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg.

Samenwerkende Politieke Jongeren Organisaties & partners (2016). *License to Heal. Manifest Toegankelijke Medicijnen*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via www.licensetoheal.nl/files/manifest_v1.pdf.

Schellekens, H. (2016). *Berekening van de kosten voor het ontwikkelen van pertuzumab*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://zembra.vara.nl/data/files/2410005955.pdf>. <https://zembra.vara.nl/dossier/uitzending/het-farma-fortuin>.

Schellekens, H., M. Aldosari, H. Talsma en E. Mastrobattista (2017). Making individualized drugs a reality. *Nature Biotechnology*, 5 juni 2017, doi:10.1038/nbt.3888.

Schmelkov, S.V., A. Hormigo, D. Jing, C. Proenca, K.G. Bath, T. Milde, E. Shmelkov, J.S. Kushner, M. Baljevic, I. Dincheva, A.J. Murphy, D.M. Valenzuela, N.W. Gale, G.D. Yancopoulos, I. Ninan, F.S. Lee en S. Rafii (2010). Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and lead to obsessive-compulsive-like behaviour in mice. *Nature Medicine*, 16(5), p. 598-602.

Schweren, L. J. S. (2016) *Stimulants and the developing brain*. Doctoral of Philosophy. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen.

Stichting Farmaceutische Kengetallen (2016). Data en Feiten 2016. *Het jaar 2015 in cijfers*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via www.sfk.nl.

Thomas, D.W., J. Burns, J. Audette, A. Carroll, C. Dow-Hygelund en M. Hay (2016). *Clinical Development Success Rates 2006-2015*. BIO/BioMedTracker/Amplion.

TK (2016/2017). *Brief van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over Prijsonderhandelingen Orkambi*, 23 mei 2017. Tweede Kamer, vergaderjaar 2016-2017, 29477, nr. 427.

UAEM (2013). *Global Access Licencing Framework. Universities Allied for Essential Medicines*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://uaem.org/our-work/global-access-licensing-framework/>.

United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicine (2017). *Report Promoting innovation and access to health technologies*, p. 27. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>.

Universiteit van Maastricht/UAEM (2015). *Maastricht University Socially Responsible Research and Licensing Policy in the field of Health, Medicine and Life Sciences*. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via https://www.maastrichtuniversity.nl/sites/default/files/srrl_policy.pdf.

Wilson, C. (2017) Massive drop in London HIV rates may be due to internet drugs. *New Scientist*, 9 januari 2017. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via <https://www.newscientist.com/article/2117426-massive-drop-in-london-hiv-rates-may-be-due-to-internet-drugs/>.

WTO (2017a). *Compulsory licensing of pharmaceuticals and TRIPS: frequently asked questions*. World Trade Organisation. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/public_health_faq_e.htm.

WTO (2017b). *The separate Doha Declaration explained*. World Trade Organisation. Geraadpleegd op 25 augustus 2017 via https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/healthdeclxpln_e.htm.

Adviesvoorbereiding

De commissie die dit advies heeft voorbereid bestond uit Bas Leerink (raadslid en commissievoorzitter), Jan Kremer (raadslid), Leo Ottés, Willem Jan Meerding en Marina de Lint (adviseurs). De commissie bedankt Rick Vreman voor zijn werkzaamheden in het kader van dit advies.

Deelnemers expertmeetings

De Raad adviseert onafhankelijk. Gesprekken tijdens de voorbereiding van een advies hebben niet het karakter van draagvlakverwerving. De gesprekspartners hebben zich niet aan het advies gecommitteerd. Tijdens het adviestraject zijn de volgende personen geconsulteerd:

20 juni 2016

Drs. Olivier Gerrits	Achmea zorgverzekeraar
Prof. dr. Toine Pieters	Cinderella Therapeutics
Dr. Frans de Loos	Fair Medicine Foundation
Prof. dr. Hans Büller	Fair Medicine Foundation
Mr. András Kupecz	Kupecz intellectual property
Dr. Saco de Visser	Leiden Bio Science Park
Dr. Frank Flier	Ministerie van VWS
Dr. Sander Visser	Price Waterhouse Coopers
Drs. Remco de Jong	Radboud UMC
Prof. dr. Huub Schellekens	Universiteit Utrecht
Prof. dr. Maarten IJzerman	Universiteit Twente
Dr. Cor Oosterwijk	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties

8 oktober 2016

Dr. Hans van Eenennaam	Aduro
Drs. Wieteke Wouters	HollandBIO
Dr. Annemiek Verkamman	HollandBIO
Dr. Frank Flier	Ministerie van VWS
Drs. Ingmar de Gooijer	MyTomorrows
Drs. Ronald Brus	MyTomorrows
Dr. Bernard Müller	Treeway
Dr. Inez de Greef-van der Sandt	Treeway

24 februari 2017

Dr. Wim Schaasberg	Centraal Bureau voor de Statistiek
Prof. dr. J.M. van Gerven	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Dr. Bert Hiemstra	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Prof. dr. Arnold Vulto	Erasmus Universiteit Rotterdam
Dr. Frans de Loos	Fair Medicine Foundation

Dr. Annemiek Verkamman	HollandBIO
Dr. Martijn de Jager	KWF Kankerbestrijding
Dr. Frank Flier	Ministerie van VWS
Drs. Ronald Brus	MyTomorrows
Drs. Pauline Evers	Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
Dr. Karin Grünberg	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Dr. Fred Plukker	Onco Research
Prof. dr. Carel Hoyng	Radboud Universiteit
Prof. dr. Nico van Meeteren	Topsector Life Sciences & Health
Prof. dr. Toine Pieters	Universiteit Utrecht
Prof. dr. Huub Schellekens	Universiteit Utrecht
Dr. Paul Korte	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
Dr. Saco de Visser	ZonMw
Dr. Martin van der Graaff	Zorginstituut Nederland

Overige geraadpleegde deskundigen

Prof. dr. Adam Cohen	Centre for Human Drug Research
Prof. dr. Carin Uyl-de Groot	Institute of Health Policy & Management
Dr. Oscar Smeets	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Dr. Jean Hermans	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Mr. Frans Moss	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Evelien Scheeres	KWF Kankerbestrijding
Dr. Wouter Eijgelaar	KWF Kankerbestrijding
Dr. René Kuijten	Life Sciences Partner
Dr. Kees de Joncheere	Netherlands Antibiotic Development Platform
Drs. Ingrid Hegger	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Dr. Susan Jansen	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Dr. Robert Vonk	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Drs. Dominiek Veen	Samenwerkende Politieke Jongeren Organisaties
Mr. Ellen 't Hoen	UMC Groningen
Prof. dr. Frank Miedema	UMC Utrecht
Prof. dr. Wim van Harten	Universiteit Twente
Prof. dr. Johan Polder	Universiteit Tilburg
Drs. Gerard Schouw	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
Dr. Peter Bertens	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
Dr. Jan Oltvoort	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
Dr. Bas Amesz	Vintura
Drs. Henk Smid	ZonMw
Dr. Ineke Slaper-Cortenbach	ZonMw
Drs. Benien Vingerhoed-Van Aken	ZonMw
Dr. Wilma van Donselaar	ZonMw
Dr. Erica van Oort	ZonMw
Drs. Jacqueline Zwaap	Zorginstituut Nederland
Drs. Bart Benraad	Zorgverzekeraars Nederland

Afkortingen

ACE	Angiotensine I Converterend Enzym
ACM	Autoriteit Consument & Markt
ADA	Adenosine deaminase
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
CARES	Centre for Antimicrobial Research
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CEO	Chief Executive Officer
CeSAM	Centre for Sustainable Antimicrobials
CRO	Contract Research Organisation
EAE	Experimental Autoimmune Ecephalomyelitis
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration
glyHb	Glycohemoglobine
GMP	Good Manufacturing Practice
GSK	Glaxo SmithKline
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HbA1c	Hemoglobine A1c
HER2	Humane Epidermale Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMI	Innovative Medicines Initiative
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
KNAW	Koninklijke Academie van Wetenschappen
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Lareb	Landelijke registratie evaluatie bijwerkingen
MS	Multiple sclerose
NADP	Netherlands Antibiotic Development Initiative
NCE	New Chemical Entity
NCOH	Netherlands Centre for One Health
NME	New molecular entities
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
PGD	Persoonlijk Gezondheidsdossier
R&D	Research & Development

RCT	Randomized Controlled Trial
ROW	Rijsoctrooiwet
RVS	Raad voor Volksgezondheid en Samenleving
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
SKID	Severe Combined Immune Deficiency
TRIPS	Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
TTO	Technology Transfer Office
UN	United Nations
USTR	United States Trade Representative
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WTO	World Trade Organization
ZIN	Zorginstituut Nederland
ZonMw	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Publicaties

Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen. Beter, sneller, goedkoper.
Advies, nummer 17-10, november 2017.

Heft in eigen hand. Zorg en ondersteuning voor mensen met meervoudige problemen.
Advies, nummer 17-09, oktober 2017.

Zorgrelatie centraal. Partnerschap leidend voor zorginkoop.
Advies, nummer 17-08, oktober 2017.

De vele kanten van eenzaamheid.
Verkenning, nummer 17-07, juli 2017.

Eenvoud loont. Oplossingen om schulden te voorkomen.
Advies, nummer 17-06, juni 2017.

Zonder context geen bewijs. Over de illusie van evidence-based practice in de zorg.
Advies, nummer 17-05, juni 2017.

De Zorgagenda voor een gezonde samenleving.
Publicatie, nummer 17-04, april 2017.

Recept voor maatschappelijk probleem. Medicalisering van levensfasen.
Advies, nummer 17-03, maart 2017.

Inkoop safari. Verkenning van de praktijk van zorginkoop.
Verkenning, nummer 17-02, februari 2017.

Implementatie van e-health vraagt om durf en ruimte.
Briefadvies, nummer 17-01, januari 2017.

Wat ik met Kerst mis. Een bundel met wisselende perspectieven over eenzaamheid.
Bundel, nummer 16-04, december 2016.

Grensconflicten. Toegang tot sociale voorzieningen voor vluchtelingen.
Essay, nummer 16-03, oktober 2016.

Een gedurfde ambitie. Veelzijdig samenwerken met kind en gezin.

Advies, nummer 16-02, mei 2016.

Verlangen naar samenhang. Over systeemverantwoordelijkheid en pluriformiteit.

Advies, nummer 16-01, april 2016.

Wisseling van perspectief. De werkagenda van de RVS.

Publicatie, nummer 15-01, december 2015.



PAUSE

RESUME

PRESSURE 1
ON
OFF

PRESSURE 2
ON
OFF

PRESSURE 1

PRESSURE 2

SIDESWIPE

TNO

raad voor **R** Volksgezondheid en
Samenleving