

FARMACOLOGISCHE BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN IN 2015

PILLEN MET POTENTIE

Dankzij de opheldering van het menselijke genoom, successen in de moleculaire biologie en het eiwitonderzoek vergaren wij steeds meer kennis over hoe een ziekte ontstaat en welke processen bij het beloop van die ziekte een rol spelen. Deze kennis vergroot de kans op het ontdekken en ontwikkelen van effectieve nieuwe medicijnen (met minder bijwerkingen) en het voorspellen bij welke patiënt een middel wel of niet zal werken. De uitdaging ligt in het stimuleren van de markt voor farmacologische innovaties.



BERT LEUFKENS
Utrecht Institute for
Pharmaceutical
Sciences (UIPS)



JAN RAAIJMAKERS
Utrecht Institute for
Pharmaceutical
Sciences (UIPS)

Ruim tien jaar geleden stelde de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg een scenario-analyse op voor de toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. In 2001 publiceerde het Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu in het kader van het Volksgezondheid Toekomst verkenning project een rapport waarin de toekomstige farmacotherapie van 17 belangrijke ziekten werd geanalyseerd. Hoewel beide rapporten op zich positief waren over de innovatieve ontwikkelingen in het geneesmiddelenonderzoek en de daaruit voortkomende nieuwe farmacotherapeutische mogelijkheden, waagde geen van beide rapporten zich aan precieze voorspellingen.

Natuurlijk, er werden, en worden, doorbraken verwacht op het gebied van immuunmoduleerde ziektes (astma, reuma, ziekte van Crohn), psychiatrische en neurologische aandoeningen, en zeker kanker. Maar de ontwikkeling en klinisch succesvolle toepassing van medicijnen laat een grillig en in de regel onvoorspelbaar beloop zien.



>> Algemeen is het besef groeiende dat we met de huidige aanpak van geneesmiddel-ontwikkeling niet op de goede weg zijn. <<

Daar is zeker de laatste jaren nog sterker dan ooit het aspect van de geneesmiddelveiligheid bijgekomen. Voorbeelden als het recent van de markt genomen Vioxx[®] laten zien dat in eerste instantie als succesvol aangemerkte farmaca plotseling van het toneel kunnen verdwijnen. Is er dan helemaal niets zinnigs te zeggen over de vraag hoe de farmacologische behandelingsmogelijkheden er in 2015 zullen uitzien? Uiteraard wel. In deze bijdrage worden vier thema's nader besproken.

>> Voortschrijdende integratie van diagnostiek, behandeling en effectmonitoring

Nieuwe medicijnen zijn steeds meer het resultaat van ontwikkelingen gebaseerd op genetische en mechanistische kennis over hoe een ziekte ontstaat en welke processen bij het beloop van die ziekte een rol spelen. Aan de hand van deze kennis worden aangrijpingspunten voor geneesmiddelen (*'drug targets'*) geïdentificeerd en zij vormen de basis voor nieuw te ontdekken en te ontwikkelen farmacologische interventies.

Vanwege de verwevenheid van ziekteproces en interventie komen diagnostiek gericht op het inzoomen op deze processen en therapie dicht bij elkaar te liggen. Het één kan niet zonder het ander en als we in staat zijn te voorspellen bij welke patiënt een middel werkt, en vooral ook bij wie niet, zullen we in staat zijn het rendement van dergelijke geneesmiddelen dramatisch te verhogen. Tevens zullen we patiënten waarbij het middel geen effect sorteert kunnen vrijwaren van onnodige bijwerkingen, simpelweg omdat we het niet zullen toedienen. Voorbeelden die nu

al in de kliniek worden toegepast zijn Herceptin[®] bij de behandeling van borstkanker op basis van genotypering van de patiënt of behandeling van reuma of astma op basis van bepaalde cytokine-profielen.

Dergelijke benaderingen vormen de voorhoede van een te verwachten stroom van behandelingsmethoden waar farmacogenetica (individualisering van de therapie) en andere vormen van moleculaire diagnostiek (*'biomarkers'*) helemaal geïntegreerd zijn. Hetzelfde geldt in toenemende mate ook voor effectmonitoring van de therapie, zowel op individueel als op populatieniveau (farmaco-epidemiologie).

>> Toename geneesmiddelen op basis van biotechnologie

De laatste jaren nemen biotechnologische farmaca in toenemende mate een belangrijke plaats in. De enigszins overspannen verwachtingen ten aanzien van de biotechnologie uit de jaren tachtig van de vorige eeuw zijn inmiddels genuanceerd en nu zien we een stabiele stroom van zogenaamde *'biologicals'*.

Vooraf de oncologie en de immunologie profiteren van de wetenschappelijke innovaties waarbij de opheldering van het genoom, successen in de moleculaire biologie en het eiwitonderzoek (*'proteomics'*) belangrijke peilers zijn voor de ontwikkeling van toekomstige medicijnen. Een gebied waarin deze kennis ook steeds breder wordt toegepast, is dat van de ontwikkeling van vaccins. Het ziet er naar uit dat de klassieke, relatief brede en primitieve, vaccins verdrongen worden door meer specifiek aangrijpende *'biologicals'* zoals DNA-vaccins.

Investerings in geneesmiddeleninnovatie en wat er uit de pijplijn komt

(bron: Nature Rev Drug Disc 2002; 1: 752.)

	1991-1995	1996-2000	Verandering
Investerings in R&D in miljarden \$	5.9	8.5	+44%
Aantal totaal nieuwe medicijnen	12.3	7.2	- 41%
Aantal 'blockbusters'	15	12	-20%

De biotechnologie zal ook een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van middelen voor zeldzame aandoeningen (weesgeneesmiddelen). De eerste successen op dat gebied hebben betrekking op het behandelen van enzymdeficiënties (ziekten van Gaucher of van Fabry) en het ziet er naar uit dat deze eerste oefeningen de basis gaan leggen voor toekomstige behandelingsmethoden waar de biotechnologie een sleutelrol in zal spelen. Mogelijke voordelen van dergelijke, op basis van biotechnologie ontwikkelde, therapeutica zijn ook gelegen in het meer specifieke karakter van dergelijke middelen. Hierdoor is de kans groot dat ook een bijwerkingenprofiel mag worden verwacht dat beter is dan van menig conventioneel middel.

>> Nieuwe paradigma's in geneesmiddelontwikkeling

Al een aantal jaren speelt in de geneesmiddelensector de vraag of het huidige model van geneesmiddelontwikkeling, nog afgezien van de vraag of er wel één model is, wel het meest efficiënte is. Tegen de achtergrond van dat debat figureren getallen (en variaties daarop) zoals in bijgaande tabel zijn opgenomen.

De hoofdlijn van de discussie is, kort door de bocht samengevat: er gaat steeds meer geld in en er komt steeds minder uit. Nog los van alle nuanceringen is de vaststelling gerechtvaardigd dat het geneesmiddelenonderzoek zich niet in de meest florissante periode bevindt. Althans vanuit het perspectief van wat er aan nieuwe medicijnen uitkomt. Vanuit het perspectief van de wetenschapper is het waarschijnlijk in de geschiedenis nog nooit zo spannend en fascinerend geweest.

In het kader van deze bijdrage is de vraag aan de orde wat dat betekent voor de toekomst. Is er sprake van een conjunctureel probleem of spelen er veel diepere oorzaken. Algemeen is het besef groeiende dat we met de huidige aanpak van geneesmiddelontwikkeling niet op de goede weg zijn. De toekomst van 2015 zal in belangrijke mate bepaald worden door de transitie die we de komende jaren op het gebied van zowel de geneesmiddelontdekking als de



>> De toekomst van de farmacie ligt eerder in creatieve marktprikkels, dan in de vraag of wetenschap en technologie wel iets opleveren. <<

geneesmiddelontwikkeling zullen door-maken.

>> Innovatie in de markt-omgeving van het geneesmiddel

Er zijn vele factoren die meespelen bij het ontwikkelen en naar de markt brengen van nieuwe medicijnen. Eerst is er de wetenschap en stand van de technologie en wat er met kennisinnovatie allemaal mogelijk is of zou kunnen zijn. Daarnaast is er, en dat zal voor de toekomst zeer zeker gelden, de economische werkelijkheid van de markt die al dan niet voldoende prikkels in zich heeft om industrie, investeerders of andere partijen (verzekeraars, werkgevers, patiëntengroepen) te stimuleren.

Hoe de markt kan falen werd onlangs nog een keer pijnlijk duidelijk bij de publicatie van het rapport *'Priority Medicines for Europe and the World'*, in opdracht van het ministerie van VWS opgesteld door de WHO. Als een van de topprioriteiten wordt in het rapport gewezen op de noodzaak meer te investeren in bacteriële resistentie en nieuwe antibiotica. Tegelijkertijd moesten de opstellers van het rapport erkennen dat er in de private sector nauwelijks prikkels zijn om dit te doen. De markt voor antibiotica is voornamelijk generiek en de prijzen van antibiotica zijn hierdoor laag, waardoor doelmatig gebruik eigenlijk niet of heel matig van toepassing is. Zo zijn in het verleden aangeboden innovaties vaak 'als reserve op de plank gezet' omdat er nog geen behoefte

aan was. Geen aantrekkelijk vooruitzicht voor investeerders. Toch is het vanuit een *public health* perspectief een majeur probleem dat dient te worden aangepakt.

In het genoemde rapport, maar ook vanuit de EU (onder andere in het kader van de G10) worden pleidooien gehouden voor een creatieve co-evolutie van zowel geneesmiddelen R&D als marktinnovaties waarbij verbeteringen in de farmacotherapie ook worden beloofd. Europa wil graag blijven profiteren van de innovatieve kracht van de farmaceutische industrie en de uitstraling die dit heeft op de academische gemeenschap en de betalingsbalans. Dit zal alleen lukken wanneer er een faire balans is ten aanzien van de toegankelijkheid voor innovatieve geneesmiddelen.

>> Slotbeschouwing

Zoals heer Bommel eens opmerkte: 'het is moeilijk de toekomst te voorspellen als je niet weet wat er gaat gebeuren'. De hier genoemde ontwikkelingen blijven ons inziens echter 'bovendrijven', hoe de toekomst er ook precies zal uitzien. De opheldering van het menselijk genoom was een belangrijke stap. De volgende stap in de cascade, de 'proteomics', brengt ons weer een stukje dichterbij bruikbare farmacotherapeutische interventies. Wellicht paradoxaal, maar de toekomst van de farmacie ligt eerder in creatieve (en voor de patiënt en de samenleving als geheel belangrijke) marktprikkels, dan in de vraag of wetenschap en technologie wel iets opleveren.

De farmamarkt is internationaal, grensoverschrijdend, en in toenemende mate een *buyers market* aan het worden. Zo is in Nederland de toenemende rol van de zorgverzekeraar of de formulariumcommissie in het ziekenhuis merkbaar. In de belangrijkste farmaceutische markt, de Verenigde Staten is natuurlijk al veel langer sprake van een verregaande invloed van *health management organizations* en andere kopers van zorg.

Farmacologische behandelingsmethoden in 2015: de wetenschappers komen wel met nieuwe moleculen, de uitdaging ligt in marktinnovaties die zowel de private als de publieke zaak dienen. <<