

Wordt de patiënt er beter van?

Geneesmiddelenontwikkeling en patiënt lijken elkaar kwijtgeraakt

Wiens belang dient de farmaceutische industrie? Worden wel de geneesmiddelen geleverd waar de samenleving op wacht en hoe zit het met de verstrengeling van private en publieke belangen? door Bert Leufkens

De industriële ontwikkeling van geneesmiddelen is nog relatief jong. Eigenlijk kwam zij pas echt van de grond na de Tweede Wereldoorlog, met de zogenoemde Eerste Farmacologische Revolutie. In het begin was er euforie en optimisme. Maar achteraf bezien heerste er ook een naïef geloof in de vrijwel absolute veiligheid van de nieuwe pillen en poeders. Daaraan zou al snel een einde komen. In de jaren zestig creëerden alle westerse landen – als eerste uitingen van maatschappelijke zorg over het reilen en zeilen in de farmaceutische industrie – overheidssystemen van controle en toezicht. Sinds 1963 kent ook Nederland een College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Hoewel er altijd wel sprake is geweest van een zeker onbehagen tussen de farmacie en de samenleving, is daar met de wereldwijde industriële ontwikkeling, productie en regulering van de laatste decennia een belangrijke dimensie bij gekomen. Want wiens belang dient de farmaceutische industrie nu eigenlijk? Levert zij wel de geneesmiddelen waar de samenleving op wacht en hoe zit het met de verstrengeling van private en publieke belangen? Over dergelijke vragen wordt veel nagedacht en geschreven.

Boeken over de ontwikkeling, productie en marketing van geneesmiddelen vallen grofweg in twee categorieën. De eerste categorie gaat vooral in op de wetenschappelijke en technologische aspecten, de verschillende systemen van regulering, de trends in de modellen voor spoor- en ontwikkelingswerk en de vraag

de markt brengen van geneesmiddelen economisch en politiek gezien te combineren met maatschappelijke verantwoordelijkheid en het algemene, publieke belang. Dit probleem speelt overigens niet alleen in de farmaceutische industrie. Recente verwickelingen in de financiële en energiewereld laten opvallende analogieën zien. Als de (financiële) belangen erg groot zijn, zijn ongewenste – noem het gerust perverse – prikkels veelal dichtbij.

Een recente publicatie uit de eerste categorie boeken is de nieuwe editie van het inmiddels klassieke *Drugs. From Discovery to Approval*: een helder geschreven en overzichtelijk standaardwerk dat de verschillende fasen van ontdekking en klinische ontwikkeling op een rij zet. Auteur Rick Ng is directeur van een biotechnologisch bedrijf in Singapore en heeft vele jaren ervaring in de farmaceutische industrie. Ng besteedt veel aandacht aan de zogeheten kleine moleculen, dat wil zeggen: klassieke geneesmiddelen zoals aspirine, de psychofarmaca of middelen tegen hoge bloeddruk, en aan de grote moleculen: veelal biotechnologische middelen als insuline of vaccins. Daarnaast wordt de lezer geleid langs een caleidoscopische verhandeling over de invloed van de vele regulerende instanties – waaronder de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicines Agency (EMA) – op geneesmiddelenontwikkeling, -productie en -marketing.

Dit laatste bevat meteen een van de belangrijkste boodschappen van het boek. De zware regulering van de geneesmiddelenontwikkeling maakt haar, aldus de

DRUGS. FROM DISCOVERY TO APPROVAL (SECOND EDITION) door Rick Ng.

John Wiley & Sons. Hoboken, NJ 2008. 466 pag. € 87,50

GLOBAL PHARMACEUTICAL POLICY. ENSURING MEDICINES FOR TOMORROW'S WORLD door Frederick M. Abbott en Graham Dukes.

Edward Elgar Publishing. Northampton, MA 2009. 308 pag. € 105,-

DESIGN DRIVEN INNOVATION. CHANGING THE RULES OF COMPETITION BY RADICALLY INNOVATING WHAT THINGS MEAN

door Roberto Verganti. Harvard Business Press. Boston, MA 2009. 288 pag. € 29,30

een duidelijke verbetering vormen voor de farmacotherapie. Voor zover er innovatie plaatsvindt, zit die vooral in het verder ontwikkelen van bestaande middelen (nieuwe indicaties en verbeterde toepassingen). Over de oorzaken en mogelijke oplossingsrichtingen heerst weinig overeenstemming – waarbij het overigens wel gaat om een *relatieve* malaise, want de doorbraken bij bepaalde vormen van kanker, reuma en multiple sclerose met middelen als imatinib (Glivec®), etanercept (Enbrel®) en natalizumab (Tysabri®) mogen we zeker niet vergeten.

Sommige analisten wijzen erop dat het moeilijk is basale biologische en biochemische kennis om te zetten in relevante therapieën, dat de voor de hand liggende ontwikkelingspaden (*low hanging fruits*) al bewandeld zijn en dat er nu andere, veel complexere ziekten aan de beurt zijn – denk aan dementie of bepaalde vormen van kanker. Anderen verwijten, zoals gezegd, registratie- en vergoedingenautoriteiten een toegenomen regelzucht; zij zouden onrealistische eisen stellen aan de nieuwe middelen. Weer anderen brengen naar voren dat het helemaal niet zo erg is dat het aantal nieuwe chemische stoffen daalt. Het gaat immers om de kwaliteit, de toegevoegde klinische waarde voor de therapie, en niet om het aantal nieuwe stoffen. Daarnaast wordt gewezen op de scheve verhouding tussen de uitgaven van de farmaceutische industrie aan marketing en promotie vergeleken met de uitgaven aan onderzoek en ontwikkeling. Met name ook door deze scheefgroei lijkt de industrie steeds meer maatschappelijk krediet en geloofwaardigheid te verliezen.

Geen van deze verklaringen lijkt op zichzelf te overtuigen of richting te geven aan het ontwerpen van een alternatief model voor geneesmiddelenontwikkeling. Wel valt op dat de auteur in deze nieuwe editie van *Drugs* een verschuiving laat zien van een vooral lineaire focus op het proces van het maken van nieuwe geneesmiddelen naar meer aandacht voor de intrigerende complexiteit, waarin wetenschappelijke vooruitgang, klinische dynamiek, verregaande regelgeving, ethisch-maatschappelijke kwesties en de economisch-politieke werkelijkheid allemaal op elkaar inwerken.

Aansprekende casestudies larderen de tekst en geven op inspirerende wijze kleur aan vragen als: hoe veilig zijn pandemische vaccins? Op welke wijze kan genetische kennis over gen-geneesmiddelinteracties en het voorkomen van bijwerkingen zijn weg vinden naar de spreekkamer van de dokter (*individualized medicine*)? Welke wetenschappelijke en maatschappelijke kanten zitten er aan biologische middelen waarbij van het oorspronkelijke product (*innovator*) het patent verlopen is? In Europa noemen we deze producten *biosimilars*, in de Verenigde Staten *biogenerics* of *follow-on biologics*. Het zijn voorbeelden die zich op het grensvlak bevinden van de harde, wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen maar die ook de individuele patiënt en de publieke gezondheidszorg indringend raken als het gaat om de toepassingswijze, betaalbaarheid en toegankelijkheid van geneesmiddelen.

Deze kwesties krijgen ook ruim aandacht in het vorig jaar verschenen boek, uit de tweede, kritischer categorie van publicaties over de farmacie, van de hoogleraren Frederick Abbott en Graham Dukes, getiteld *Global Pharmaceutical Policy. Ensuring Medicines for Tomorrow's World*. Deze studie start niet in een laboratorium maar bij de patiënten zelf – vaak in kwetsbare omgevingen, bijvoorbeeld in Afrika of Azië. Rode draad is de verwondering, of liever nog: de verontwaardiging, over hoe het toch mogelijk is dat vele miljoenen mensen in de wereld verstoken zijn van toegang tot de geneesmiddelen die ze nodig hebben. In sommige gevallen bestaan de medicijnen wel maar zijn er economische, structurele of politieke redenen om de patiënt de toegang daartoe te ontzeggen; in andere gevallen zijn de noodzakelijke middelen er helemaal niet. Hoewel de industrie de laatste decennia geïnvesteerd heeft, zelfstandig en in publiek-private samenwerkingsverbanden, blijft het lastig investeerders te prikkelen tot het ontwerpen van medi-

'Geneesmiddelenontwikkeling is vrijwel onbetaalbaar geworden en levert tegelijkertijd steeds minder écht nieuwe producten op.'

welke nieuwe kennis de *life sciences* nodig hebben om buiten de gebaande paden te gaan. De tweede groep boeken is veelal kritisch over de maatschappelijke rol van de farmaceutische industrie, over de discutabele marketingpraktijken en over de verwevenheid tussen commerciële en wetenschappelijke belangen. Deze categorie heeft in de regel meer het karakter van een aanklacht – en hoewel die niet altijd ten onrechte is, valt vaak nogal wat af te dingen op de toonzetting en argumentatie.

Het blijft lastig om een activiteit met een hoog risico als het ontwerpen en op

auteur, zo duur en complex dat het innovatieve vermogen ernstig onder druk staat. Ng maakt bijvoorbeeld een vergelijking tussen de kosten van de ontwikkeling van een Airbus 380 of een Boeing B787 – toch ook niet de minste staaltjes van menselijk vernuft en technologische innovatie – waarbij een nieuw geneesmiddel consistent gemiddeld vier à vijf keer duurder uitvalt. Hoewel dergelijke berekeningen niet zonder kritiek zijn, is de conclusie duidelijk: geneesmiddelenontwikkeling is vrijwel onbetaalbaar geworden en levert tegelijkertijd steeds minder écht nieuwe producten op, die

cijnen voor aandoeningen zonder zicht op directe terugverdienmogelijkheden.

Geneesmiddelenontwikkeling blijft een fascinerende combinatie van medische behoefte, wetenschappelijk-technologisch vernuft en de economische strengheid van de markt. Als een van deze factoren in onvoldoende mate meeweegt, is er een probleem. En dit geldt niet alleen voor kwetsbare derdewereldlanden. Ook Nederland kent met regelmaat schrijnende gevallen van patiënten met kanker of een zeldzame ernstige aandoening die geen kant meer op kunnen. Voor dergelijke aandoeningen zijn er de zogenoemde weesgeneesmiddelen: medicijnen waaraan behoefte is, waarbij de wetenschap vaak in de startblokken staat, maar waar de financiële prikkels niet altijd in de goede richting werken. Daartegenover kennen we de voor de industrie financieel zeer aantrekkelijke *life style*-producten – zoals middelen tegen erectiestoornissen of tegen rookverslaving – waarbij het echter de vraag is of het hier wel om een echte medische behoefte gaat.

Een van de auteurs, Duker, heeft vele jaren in Nederland gewerkt (industrie, overheid, Rijksuniversiteit Groningen) en is nog altijd een rolmodel voor velen die zich betrokken voelen bij de farmacie met een 'sociaal gezicht'. De gekozen voorbeelden in het boek (psychiatrische bijwerkingen van Halcion®, overmatig off-labelgebruik, namelijk het voorschrijven buiten de officieel goedgekeurde indicatie, van Vioxx®) kleuren het genees-



Apotheker uit de jaren veertig van de vorige eeuw.

omzet zien te vergroten. Maar de individuele arts is al lang niet meer de besliser van weleer. Verzekeraars, richtlijncommissies en apothekers hebben steeds meer invloed op de therapeutische Tom-

hippe consumentenmarkt, maar een verstaalslag van Verganti's denken naar productontwikkeling in de farmacie zou wenselijk zijn. De ont koppeling tussen het product als een fysiek, technologisch en regulatorisch construct en de patiënt die er vertrouwen in heeft dat dit product hem of haar beter maakt, is helaas te veel de realiteit van vandaag, met alle gevolgen van dien.

Recente ervaringen met het Humaan Papillomavirus-vaccin en de pandemische vaccins lieten bijvoorbeeld een grote kloof zien tussen de deskundigen en de gebruikers. Deze geneesmiddelen worden door de FDA of de EMA goedgekeurd voor registratie, op basis van de verwachting en aanname dat ze op de juiste wijze, conform de voorschriften in de productinformatie, gebruikt zullen worden. Maar we weten allemaal dat de praktijk anders is. Onder de geneesmiddelen die de laatste jaren wegens een ongunstige klini-

spiegelen. De internationale context van het maatschappelijke krachtenveld, de verwondering, maar ook de verontwaardiging, over hoe die krachten op elkaar inspelen, naast de kwetsbaarheid van de patiënten die onze onvoorwaardelijke toewijding verdienen, spelen door alle analyses en bespiegelingen heen.

De meeste belangrijke beslissingen in de farmacie vallen in Londen, Basel, New York of Parijs. Maar in toenemende mate verschuift dit speelveld in de richting van India en China – niet alleen wat betreft beslismacht, ook als het gaat om onderzoek met patiënten en de productie van geneesmiddelen. Ook los van deze trend van globalisering lijken geneesmiddelenontwikkeling en de patiënt elkaar te zijn kwijtgeraakt. Er is alle reden om deze ontsporing met kracht ter discussie te stellen en te zoeken naar alternatieve modellen en scenario's. Bij deze zoektocht zijn boeken van beide genoemde

'Een nieuw geneesmiddel maken is vier à vijf keer duurder dan het ontwerpen van een Airbus 380 of een Boeing B787.'

middelenlandschap in de polder, maar geven tegelijkertijd een weloverwogen doorkijk in de meer universele complexiteit van de vraag hoe we ervoor kunnen zorgen dat nuttige geneesmiddelen bij de patiënt datgene doen wat ze moeten doen.

Deze enigszins abstracte beschrijving van de geneesmiddelenwereld draagt twee sleutelvariabelen in zich: het moleculair staat voor de wetenschap, de technologie (*push*). En de patiënt staat voor, ja eigenlijk laten beide boeken impliciet zien dat de patiënt vrij alleen staat. Natuurlijk, klinisch onderzoek met patiënten neemt een belangrijke rol in bij de ontwikkeling van een nieuw medicijn; autoriteiten en industrie millimeteren over de tekst van de patiëntenbijsluiters en patiënten nemen in toenemende mate het heft in eigen hand als het gaat om het op de kaart zetten van geneesmiddelenontwikkeling voor ziekten die zichzelf belangrijk vinden. Maar het samen met de uiteindelijke gebruiker zoeken naar de echte betekenis en waarde van geneesmiddelen, ook ter voorkoming van ziekte, vindt zelden plaats.

Vroeger was de voorschrijvende arts de klant van de farmacie. In voorbijgaande tijden moesten artsenbezoekers in een verkooppraatje van zeven minuten hun boodschap kwijt en op die manier hun

Tom van de arts. En de argumenten en motieven verschuiven. Was vroeger het vizier vooral gericht op wat goed is voor de individuele patiënt, nu spelen doelmatigheidscriteria en kostenbeheersing een steeds belangrijkere rol. Intussen kijkt de patiënt, de gebruiker van al dit moois, enigszins lijdzaam toe; hij is toch veelal een object – alle moedige en nijvere pogingen van patiëntenverenigingen om het tij te keren ten spijt.

Geneesmiddelenontwikkeling lijkt de noodzakelijke binding en verankering met de patiënt verloren te hebben. Het product voldoet weliswaar steeds meer aan de meest vergaande wetenschappelijke, technologische en regulatorische eisen, maar lijkt ontkoppeld te zijn van de ultieme vraag: wordt de patiënt er beter van?

De hechte binding, gericht op een co-evolutie tussen product en gebruiker, is in vele omgevingen een populair thema. De Italiaanse hoogleraar innovatiemanagement Roberto Verganti schreef hierover onlangs een prachtig, gepassioneerd boek: *Design Driven Innovation*. Met voorbeelden als de Tizio-lamp van Artemide ('Light that makes you feel better') tot de iPod van Apple, brengt Verganti een derde weg tot leven, die van *design driven*-innovatie in productontwikkeling, voorbij het klassieke *technology push-market pull*-denken. Nu zijn geneesmiddelen geen modieuze gadgets bedoeld voor een

'De patiënt, de gebruiker van al dit moois, kijkt enigszins lijdzaam toe.'

sche baten-risicobalans van de markt werden gehaald, zijn er steeds meer in de gevarenzone geraakt door verkeerd gebruik of omdat uiteindelijk in de klinische praktijk geen patiëntengroep gedefinieerd kon worden die wat aan het middel kon hebben.

Alle drie hier besproken boeken leveren een boeiend repertoire voor lezers die geïnteresseerd zijn in hoe geneesmiddelen iets goeds kunnen doen voor patiënten of personen met een risicoprofiel die ziekte of erger willen voorkomen. Deze studies laten zien dat de wetenschappelijke, technologische aspecten maar een klein deel van de werkelijkheid weer-

categorieën onmisbaar. Het gaat zelden om werkzame stoffen alleen.

Bert Leufkens is hoogleraar farmaco-epidemiologie aan de Universiteit Utrecht. Hij is tevens voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Overige literatuur

- D. Crommelin, P. Stolk, L. Besançon, V. Shah, K. Midha en H. Leufkens. 'Pharmaceutical Sciences in 2020', *Nature Reviews Drug Discovery* 9 (2010) 99-100.