



> Academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling

Analyse van knelpunten, oplossingsrichtingen
en stimuleringsmaatregelen

Colofon

Projectteam

Nienke van der Kooij, Fons Strijbosch

Projectleider: Saskia van der Erf – saskia.vandererf@sirm.nl

Begeleidingsgroep

Paul Smits (voorzitter, Radboud UMC), Teun van Gelder (LUMC), Carla Hollak (Amsterdam UMC), Jos Kosterink (UMCG), Annemiek van Rensen (Involv), Ton Rijnders (Lygature), Edwin Spaans (Curare), Joanna Udo de Haes (ministerie van VWS), Benien Vingerhoed (FAST), Sonja Zweegman (Amsterdam UMC).

Copyright

Delen van dit rapport mogen gereproduceerd worden met de volgende bronvermelding: SiRM, Academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling, oktober 2024.

Opdrachtgever

FAST - Centre for Future Affordable Sustainable Therapy development

Foto voorblad

Frank Muller

ANP

Managementsamenvatting

De academie speelt via het fundamentele onderzoek dat zij doet een cruciale rol in het vullen van de zogenaamde 'pijplijn' van geneesmiddelontwikkeling. Ook draagt de academie (nu al) significant bij in de fases van geneesmiddelenontwikkeling hierna. Academici en beleidsmakers zijn ervan overtuigd dat de academie haar rol in die latere fases verder kan versterken. Om dit vanuit de overheid te ondersteunen, heeft het ministerie van VWS behoefte aan een overzicht (een 'framework') van knelpunten, oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen bij zogenoemde academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling. VWS vroeg FAST om dit overzicht op te stellen en FAST heeft hiervoor adviesbureau SiRM in de arm genomen. Het resultaat is een framework in Excel en voorliggend rapport met de belangrijkste bevindingen.

De toegevoegde waarde van de academie

Een grotere rol van de academie in de fases na fundamenteel onderzoek kan ervoor zorgen dat sommige geneesmiddelen sneller of überhaupt beschikbaar komen voor de patiënt. De academie kan therapeutische doelwitten en/of kandidaatgeneesmiddelen waarvoor nog geen investeerders of biotechs/farmaceutische bedrijven voor doorontwikkeling zijn gezocht/gevonden, verder onderzoeken. Ook kan de academie geneesmiddelen ontwikkelen waarvoor geen duurzaam verdienmodel in het verschiet ligt. Daarnaast zou de academie mogelijk voor sommige geneesmiddelgroepen de betaalbaarheid van geneesmiddelen kunnen verbeteren.

Belangrijkste knelpunten

Een grotere rol innemen in de fases na fundamenteel onderzoek, is voor de academie echter niet vanzelfsprekend. De (organisatie van de) wetenschap verhoudt zich niet altijd goed tot geneesmiddelenontwikkeling. Onderzoekers hebben andere drijfveren dan productontwikkelaars en de ontwikkeling van geneesmiddelen in de academie is erg versnipperd. Ook mist de academie nog regelmatig de benodigde kennis en ervaring voor effectieve en efficiënte geneesmiddelenontwikkeling. Daarnaast lijkt er te weinig (semi-)publieke financiering beschikbaar voor academie-gedreven ontwikkeling in de fases na fundamenteel onderzoek. Ten slotte is huidige wet- en regelgeving niet altijd passend voor ontwikkeling van nieuwe complexe therapieën.

Oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen

Voor de knelpunten zijn tijdens deze analyse en eerdere onderzoeken oplossingen en concrete stimuleringsmaatregelen geopperd, die deels al geïmplementeerd zijn. De academie zet voorzichtig in op meer waardering voor valorisatie. Centralisatie van academische faciliteiten vindt nog nauwelijks plaats. Er is geïnvesteerd in kennisplatforms die in de komende jaren hun vruchten moeten afwerpen. Hoewel publieke financiering al plaatsvindt, lijkt gericht financieren van fases na fundamenteel onderzoek zinvol. Nederland zet (in Europa) stappen om regelgeving passender te maken. Daarbij lijken met name rondom ultra-weesgeneesmiddelen kansen te liggen om deze breder beschikbaar te maken. SiRM beveelt VWS, FAST en veldpartijen aan om specifiek in te zetten op centralisatie van academische faciliteiten, het gericht financieren van onderzoek en aanpassen van regelgeving rondom ultra-weesgeneesmiddelen.

Executive summary

Through the fundamental research it conducts, the academy plays a crucial role in filling the so-called 'pipeline' of drug development. The academy also (already) contributes significantly to the phases of drug development thereafter. Academics and policymakers are convinced that the academy can further strengthen its role in those later phases. To provide governmental support for this, the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport ('VWS') desired a framework of bottlenecks, solutions, and stimulatory measures in so-called academia-driven drug development. VWS asked FAST to draw up this overview, and FAST engaged consulting firm SiRM to do so. The result is a framework in Excel and this report with the most important findings.

The added value of the academy

A greater role of the academy in the phases following basic research may ensure that some drugs become available to patients sooner or at all. The academy can further explore therapeutic targets and/or drug candidates for which investors or biotechs/pharmaceutical companies have not yet been sought/found for further development. The academy may also develop drugs for which no sustainable revenue model is expected. In addition, the academy could potentially improve affordability for some drug groups.

Most important bottlenecks

Taking a larger role in the phases after basic research, however, is not a given for the academy. The (organisation of) science does not always relate well to drug development. Researchers have different motivations than product developers and drug development in the academy is very fragmented. Also, the academy regularly lacks the necessary knowledge and experience for effective and efficient drug development. In addition, there seems to be too little (semi-)public funding available for academia-driven development in the phases after fundamental research. Finally, current laws and regulations are not always appropriate for the development of new complex therapies.

Solutions and stimulatory measures

For the bottlenecks described above, solutions and concrete stimulatory measures have been suggested during this analysis and in previous studies, some of which have already been implemented. The academy is cautiously pushing for more appreciation of valorisation. Centralization of academic facilities is still hardly taking place. Investments have been made in knowledge platforms that should bear fruit in the coming years. Although public funding is already taking place, more targeted funding of phases after fundamental research seems sensible. The Netherlands is taking steps (at the EU level) to better tailor regulations. In that area there mainly seem to be opportunities to make ultra-orphan drugs more widely available. SiRM recommends that VWS, FAST and field actors make specific efforts to centralise academic facilities, provide more targeted funding for research and adjust regulations for ultra-orphan drugs.

Inhoud

Managementsamenvatting	3
Executive summary	4
1 Aanleiding en conclusie	6
1.1 Aanleiding	6
1.2 Vragen aan SiRM en aanpak	7
1.3 Leeswijzer	7
2 De toegevoegde waarde	8
2.1 De academie kan ervoor zorgen dat geneesmiddelen (sneller) beschikbaar komen voor de patiënt	9
2.2 De academie zou mogelijk de betaalbaarheid van geneesmiddelen kunnen verbeteren	13
3 Belangrijkste knelpunten	16
3.1 De (organisatie van de) wetenschap verhoudt zich niet altijd goed tot geneesmiddelenontwikkeling	16
3.2 De academie mist nog regelmatig de benodigde kennis en ervaring voor effectieve geneesmiddelenontwikkeling	18
3.3 Er lijkt te weinig (semi-)publieke financiering beschikbaar voor academie-gedreven ontwikkeling na fundamenteel onderzoek	19
3.4 Huidige wet- en regelgeving is niet altijd passend voor ontwikkeling nieuwe complexe therapieën	20
4 Oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen	22
4.1 De academie zet voorzichtig in op meer waardering voor valorisatie, terwijl centralisatie van faciliteiten nog nauwelijks plaatsvindt	22
4.2 Er is geïnvesteerd in veel kennisplatforms die in de komende jaren hun vruchten moeten afwerpen	23
4.3 Hoewel publieke financiering al plaatsvindt, lijkt gericht financieren van fases na fundamenteel onderzoek zinvol	25
4.4 Nederland zet (in Europa) stappen om regelgeving passender te maken, waarbij rondom ultra-wees nog kansen lijken te liggen voor bredere beschikbaarheid	26
Bibliografie	28
Bijlage 1. Onderzoeksopzet	31
Bijlage 2. Omschrijving framework	36

I Aanleiding en conclusie

1.1 Aanleiding

De academie¹ speelt een cruciale rol in het vullen van de zogenaamde 'pijplijn' van geneesmiddelontwikkeling. Dat wil zeggen dat het fundamentele onderzoek dat zij doet leidt tot kandidaatgeneesmiddelen die verder doorontwikkeld kunnen worden. Fundamenteel onderzoek gaat over het identificeren van ziektedoelwitten en het vinden van kandidaatgeneesmiddelen die interactie hebben met het ziektedoelwit. Naast een belangrijke rol van academisch onderzoekers in fundamenteel onderzoek, dragen zij ook (nu al) significant bij in de fases van geneesmiddelenontwikkeling hierna. Denk aan:

- Translationeel onderzoek. Dit is een multidisciplinair vakgebied dat zich richt op het omzetten van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (laboratoriumonderzoek) naar toepassingen in de klinische praktijk.
- Klinisch onderzoek. Academische artsen zijn degene (met hun collega's in de algemene ziekenhuizen) die de klinische studies met patiënten uitvoeren. Ze voeren vaak klinisch onderzoek uit dat geïnitieerd is door de farmaceutische industrie, maar zijn ook regelmatig zelf initiator (*investigator-initiated* onderzoek).
- Post-marketingonderzoek, oftewel fase IV klinisch onderzoek. Dit onderzoek vindt plaats nadat een geneesmiddel is goedgekeurd en op de markt is gebracht. Dit type onderzoek richt zich op het verzamelen van aanvullende informatie over het gebruik, de effectiviteit en de veiligheid van een geneesmiddel in de bredere bevolking. Het kan bijvoorbeeld gaan over effectiviteit in een bredere populatie of verdere optimalisatie van dosering en behandelduur.

Ondanks de bestaande activiteiten van de academie in geneesmiddelenontwikkeling, zijn academici en beleidsmakers ervan overtuigd dat de academie haar rol kan versterken in de fases na fundamenteel onderzoek [1, 2, 3, 4]. Ze denken bijvoorbeeld dat de academie een grotere rol kan spelen in het vinden en optimaliseren van kandidaatgeneesmiddelen en het testen van veiligheids- en werkzaamheidsprofielen in de (pre)klinische fase. Ze verwachten dat het uitbreiden van activiteiten door de academie kan bijdragen aan een verbeterde beschikbaarheid van geneesmiddelen, en mogelijk aan verbeterde betaalbaarheid hiervan. Daarom wil de Rijksoverheid zogenoemde academie-gedreven geneesmiddelontwikkeling beter faciliteren en stimuleren, gericht op die twee genoemde doelen [5].

Onder academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling verstaan we in dit rapport **geneesmiddelontwikkeling waarbij de academie nadrukkelijk een rol heeft na het fundamenteel onderzoek**. Dat hoeft geen solo-inspanning te zijn, maar kan en moet vaak samen met private partijen.

¹ We gebruiken in dit rapport 'de academie' als metonymie voor de academische activiteiten binnen de universitair medische centra en andere universiteitslocaties. In onze analyse lag de focus daarbij alleen op de wetenschappelijke activiteiten omtrent de daadwerkelijke therapieontwikkeling. De flankerende wetenschappelijke activiteiten - bijvoorbeeld regulatory science - waren geen onderdeel van onze analyse.

1.2 Vragen aan SiRM en aanpak

In de Kamerbrief van 4 juli 2023 zegde de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) toe de Tweede Kamer te informeren over zijn plannen om de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen te stimuleren zodat deze beschikbaar blijven komen voor patiënten [6]. In dit kader heeft het ministerie van VWS (hierna: VWS) met FAST besproken dat zij behoefte heeft aan een overkoepelend overzicht van de verschillende knelpunten, oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen binnen het veld (een 'framework'). Dit framework moet primair houvast aan VWS bieden om academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling te stimuleren en/of te ondersteunen. Daarnaast kan het framework andere overheidspartijen en veldpartijen helpen.

FAST vroeg SiRM om het framework op te stellen met daarin per knelpunt en stimuleringsmaatregel welke geneesmiddelgroep het betreft en welke stakeholders betrokken zijn. Om het framework in Excel en voorliggend rapport hierover op te stellen, voerde SiRM in de periode van april tot en met augustus 2024 de volgende activiteiten uit:

- Uitgebreide deskresearch.
- Tien (groeps-)interviews.
- Twee focusgroepen met experts en relevante stakeholders. Deze focusgroepen gingen over (1) stimuleringsmaatregelen voor het verder doorontwikkelen oftewel *de-risken* door de academie van advance therapy medicinal products (ATMP's) en (2) ATMP's en antisense oligonucleotides (ASO's) voor ultra-weesindicaties.²

Gedurende het onderzoek is SiRM begeleid door een begeleidingsgroep waarin experts uit het veld, VWS en FAST deelnamen (zie het colofon).

Bijlage 1 bevat een uitgebreidere toelichting van de methode en een overzicht van de geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen. Bijlage 2 bevat een beknopte omschrijving van de inhoud van het framework. Het framework zelf is een separaat document.

1.3 Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd:

- In Hoofdstuk 2 lichten we de toegevoegde waarde van de academie toe in de fases na fundamenteel onderzoek, zoals in de interviews en deskresearch naar voren is gekomen.
- In hoofdstuk 3 beschrijven we de belangrijkste knelpunten waar de academie tegenaan loopt in de fases na (en soms ook al tijdens) fundamenteel onderzoek. Een volledig overzicht van de knelpunten die blijken uit ons deskresearch, de interviews en de focusgroepen staat in het bijbehorende framework (zie Bijlage 2 en het separate Excel-bestand).
- In Hoofdstuk 4 gaan we ten slotte in op de oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen voor deze knelpunten, welke grotendeels al eerder geopperd en deels ook al geïmplementeerd zijn. We doen in dit hoofdstuk aanbevelingen voor waar VWS en andere overheidspartijen en veldpartijen zoals FAST op dit moment op in kunnen zetten.

² Zie §2.1 voor een toelichting van deze geneesmiddelgroepen en de concepten *de-risken* en ultra-weesindicaties.

2 De toegevoegde waarde

Een grotere rol van de academie in de fases na fundamenteel onderzoek kan ervoor zorgen dat sommige geneesmiddelen sneller of überhaupt beschikbaar komen voor de patiënt (§2.1). De academie kan therapeutische doelwitten en/of kandidaat-geneesmiddelen waarvoor nog geen investeerders of biotechs/farmaceutisch bedrijven voor doorontwikkeling zijn gezocht/gevonden, verder onderzoeken. Ook kan de academie geneesmiddelen ontwikkelen waarvoor geen duurzaam verdienmodel in het verschiet ligt. Daarnaast zou de academie mogelijk voor sommige geneesmiddelgroepen de betaalbaarheid van geneesmiddelen kunnen verbeteren (§2.2).

In dit hoofdstuk beschrijven we de toegevoegde waarde van de academie binnen het veld van geneesmiddelenontwikkeling in de fases na fundamenteel onderzoek. Deze beschrijving is gebaseerd op de voor dit onderzoek verrichte interviews en deskresearch.

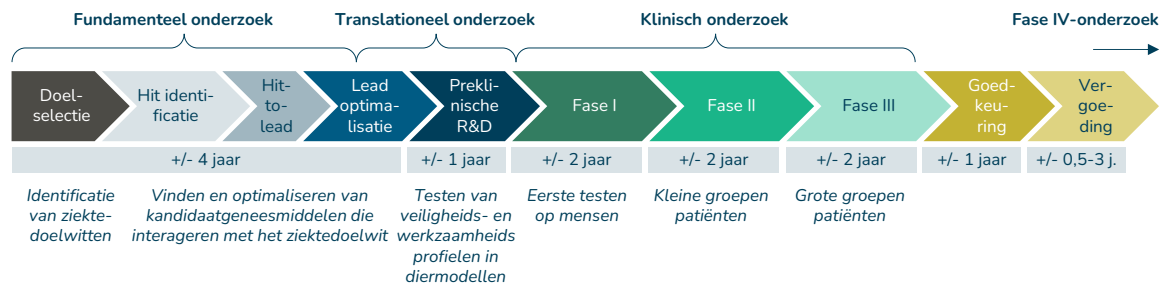
Onder fundamenteel onderzoek verstaan we in dit rapport het onderzoeken van de grondbeginselen van de moleculaire- en celbiologie en immunologie, om zo basismechanismen in en tussen cellen omtrent gezondheid en ziekten te begrijpen.³ Dit fundamentele onderzoek is bij geneesmiddelenontwikkeling toespitst op het identificeren van ziektedoelwitten en het vinden van kandidaatgeneesmiddelen die interactie hebben met het ziektedoelwit. Fundamenteel onderzoek kan er per soort therapie anders uitzien. Voor gentherapieën betreft fundamenteel onderzoek bijvoorbeeld ten eerste het identificeren van genen die betrokken zijn bij een ziekte en het begrijpen van hun rol in ziekteontwikkeling. Vervolgens gaat het om het identificeren van het correcte, functionerende gen dat kan worden gebruikt voor de gentherapie en het ontwerpen en produceren van de virale of niet-virale vectoren die het therapeutische gen in de doelcellen kunnen afleveren.

Na fundamenteel onderzoek volgen fases van translationeel onderzoek en vervolgens het klinisch onderzoek (zie Figuur 1). Het onderzoeks- en ontwikkelingspad van een geneesmiddel betreft overigens vaak geen lineair proces (meer). Soms start het proces in een latere fase, of worden fases overgeslagen of parallel gedaan. Denk aan de (door-)ontwikkeling van bestaande geneesmiddelen voor nieuwe indicaties, waarbij fase I niet nogmaals doorlopen hoeft te worden. Of de ontwikkeling van ultra-weesgeneesmiddelen waar bij klinische studies bijvoorbeeld alternatieve studiemethoden gehanteerd worden vanwege de zeer kleine patiëntengroep. Processen, protocollen en wet- en regelgeving gaan vaak wel nog uit van het traditionele, lineaire proces. Doordat het huidige systeem minder goed toegerust is op andere ofwel innovatievere manieren van ontwikkeling, lopen de academie, maar ook private partijen, hier vaak tegen

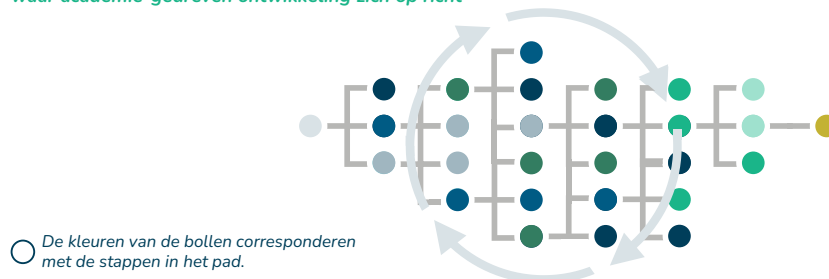
³ Gehanteerde definitie in afstemming met begeleidingsgroep van dit onderzoek en in lijn met [Technology Readiness Level 1](#) zoals gebruikt door de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland.

knelpunten aan (zie Hoofdstuk 3). Naast therapie-ontwikkeling doet de academie overigens ook onderzoek naar een betere aansluiting van deze processen, protocollen, en wet- en regelgeving. Ook onderzoekt de academie nieuwe prijs- en betaalmodellen voor dure geneesmiddelen. Aangezien deze flankerende onderzoeksactiviteiten geen onderdeel van deze analyse zijn, gaan we hier in het rapport niet verder op in.

De traditionele weergave van het onderzoek- en ontwikkelingspad voor geneesmiddelen is lineair...



...terwijl het (innovatieve) pad in werkelijkheid meer parallel en iteratief is, zeker voor geneesmiddelgroepen waar academie-gedreven ontwikkeling zich op richt



Figuur 1. Het framework en dit rapport richten zich op de fases in het onderzoeks- en ontwikkelingspad ná fundamenteel onderzoek waarin de academie haar rol kan versterken [1, 7]. ‘Traditioneel’ worden deze fases als een lineair pad weergegeven. In werkelijkheid is dit eerder een iteratief en parallel proces, zeker voor geneesmiddelgroepen waar academie-gedreven ontwikkeling zich op richt [8, 9, 10, 11].

Uit de interviews en deskresearch blijkt dat een grotere rol van de academie na het fundamentele onderzoek ervoor kan zorgen dat sommige geneesmiddelen sneller of überhaupt beschikbaar komen voor de patiënt (§2.1). Een deel van de geïnterviewden en rapporten geeft daarnaast aan dat de academie de betaalbaarheid van geneesmiddelen kan verbeteren (§2.2). Er zijn ook geïnterviewden die deze opvatting niet deelden.

De toegevoegde waarde zoals weergegeven in dit hoofdstuk vormt de basis voor Hoofdstuk 3 over knelpunten en Hoofdstuk 4 over oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen van dit rapport en voor het bijbehorende framework.

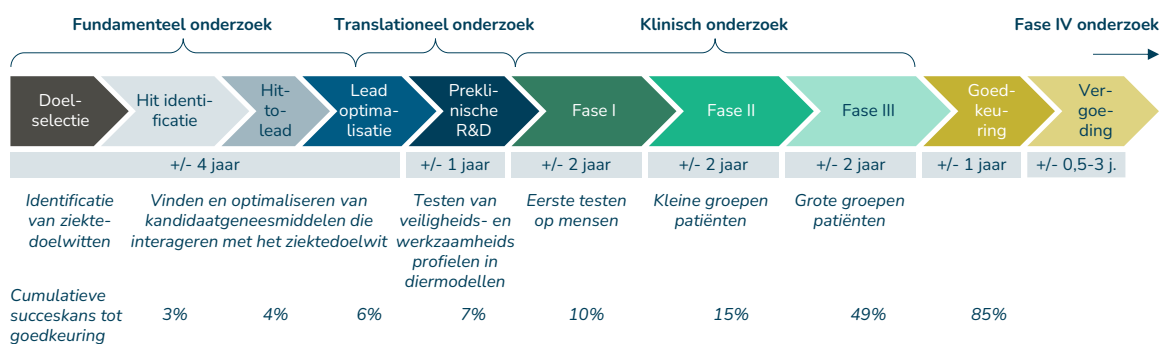
2.1 De academie kan ervoor zorgen dat geneesmiddelen (sneller) beschikbaar komen voor de patiënt

In deze paragraaf lichten we toe dat de academie kan zorgen dat geneesmiddelen (sneller) beschikbaar komen voor de patiënt. Enerzijds doordat de academie therapeutische doelwitten en/of kandidaatgeneesmiddelen verder kan onderzoeken waarvoor nog geen investeerders of biotechs/farmaceutisch bedrijven voor doorontwikkeling zijn gezocht/gevonden (§2.1.1). Anderzijds kan de academie geneesmiddelen ontwikkelen waarvoor geen duurzaam verdienmodel in het verschiet ligt (§2.1.2).

Naast geneesmiddelen die niet doorontwikkeld worden omdat er geen duurzaam verdienmodel is, zijn er ook andere redenen waarom geneesmiddelen soms niet (meer) beschikbaar zijn voor patiënten. Bijvoorbeeld wanneer de prijs die de fabrikant er uiteindelijk voor vraagt in Nederland te hoog wordt gevonden door het ministerie van VWS of zorgverzekeraars. Dit speelt bij sluisgeneesmiddelen waarover de minister besluit het middel voor de aangeboden prijs niet toe te laten tot het verzekerde pakket.⁴ Daarbij kan naast de hoge kosten ook onzekerheid over de effectiviteit van het geneesmiddel een rol spelen.

2.1.1 De academie kan therapeutische doelwitten en/of kandidaatgeneesmiddelen verder onderzoeken waarvoor nog geen investeerders of biotechs/farmaceutisch bedrijven voor doorontwikkeling zijn gezocht/gevonden

De academie kan het risico dat kansrijke therapeutische doelwitten en/of kandidaatgeneesmiddelen in de academie 'op de plank komen te liggen' verkleinen door deze door te ontwikkelen. Dit 'op de plank liggen' kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van aflopende onderzoeksfinanciering, of onderzoekers die van baan of onderzoeksgebied wisselen.⁵ Het doorontwikkelen wordt in deze context ook wel *de-risken* genoemd omdat het risico op falen van het kandidaatgeneesmiddel voor een investeerder daarmee afneemt (mits doorontwikkeling in de academie zelf succesvol verloopt). De kans op falen is groot bij geneesmiddelonderzoek- en ontwikkeling. De kans dat een kandidaatgeneesmiddel dat interageert met een ziektedoelwit (fase 'hit identificatie' binnen fundamenteel onderzoek) echt leidt tot een vergoed geneesmiddel is 3% (Figuur 2). Op het moment van de eerste testen bij mensen (fase I) is die kans ongeveer 10% [7].



Figuur 2. De kans dat een kandidaatgeneesmiddel dat interageert met een ziektedoelwit (fase hit identificatie binnen fundamenteel onderzoek) echt leidt tot een vergoed geneesmiddel is 3%. De succeskans loopt per fase steeds op, met een duidelijke sprong rond fase III waar het kandidaatgeneesmiddel in grote groepen patiënten getest wordt [7].

Academische onderzoekers zijn bij uitstek goed gepositioneerd om te *de-risken* doordat zij een diepgaand begrip hebben van ziektemechanismen, pathofysiologie en de klinische zorg [8]. Het *de-risken* kan bijvoorbeeld via een *proof of concept*, waarmee veiligheid en/of werkzaamheid

⁴ De te accepteren prijs baseert de minister op een advies gegeven door het Zorginstituut, met daarin een adviesprijs die het resultaat is van een kosteneffectiviteitsanalyse.

⁵ In de farmaceutische industrie komt ook *shelving* voor van geneesmiddelen waar de potentie juist wel al (deels) bewezen is. De redenen van *shelving* zijn dan strategisch van aard. We doelen hier met 'op de plank liggen' niet het fenomeen *shelving* bij de industrie. Hier gaat het juist om nog onbewezen therapeutische doelwitten/kandidaatgeneesmiddelen.

wordt aangetoond met in vitro of in vivo modellen [12].⁶ Ook kan de academie *de-risken* door kandidaatgeneesmiddelen beter te valideren voorafgaand aan klinisch onderzoek door fundamenteel onderzoek te combineren met translationeel onderzoek. De academie heeft vaak toegang tot bijzondere faciliteiten, zoals weefselbanken, die dit onderzoek ondersteunen.

Het verder brengen van kandidaatgeneesmiddelen op het ontwikkelingspad (Figuur 1) in de academie kan voor veel geneesmiddelgroepen nuttig zijn. De waarde van de academie is met name groot bij kandidaatgeneesmiddelen waar de mate van innovativiteit hoog is en waar de ontwikkeling multidisciplinair van aard is. Voorbeelden die genoemd zijn in interviews zijn **advance therapy medicinal products (ATMP's)**, **radiofarmaca** en **antisense oligonucleotides (ASO's)**. Dit zijn onderzoeksgebieden waar de academie bij uitstek gepositioneerd is om te *de-risken* gezien de mate van innovativiteit en daarbij horende risico's.

Met *de-risken* is de kans op het vinden van een investeerder of een biotech/farmaceutisch bedrijf dat een kandidaatgeneesmiddel verder wil ontwikkelen groter [8, 13].

Soms kan *de-risken* in de academie ook nuttig zijn voor kandidaatgeneesmiddelen die wel maar juist te vroeg opgepikt worden door een biotech/farmaceutisch bedrijf. Dit kan gebeuren bij kandidaatgeneesmiddelen met een hoog verdienpotentieel, bijvoorbeeld in de oncologie. Private partijen hebben in dat geval grote belangen om het kandidaatgeneesmiddel verder te brengen op het onderzoek- en ontwikkelingspad zodat ze het weer door kunnen verkopen, bijvoorbeeld aan een farmaceutisch bedrijf. Daarbij verdienen durfkapitalisten rendementen op kandidaatgeneesmiddelen die de markt uiteindelijk niet hoeven te bereiken. Als maatschappij betalen wij hieraan mee via de uitgaven aan geneesmiddelen die wel op de markt komen. Het loont dus om in de academie eerst verder te onderzoeken of een kandidaatgeneesmiddel echt kansrijk is.

2.1.2 De academie kan geneesmiddelen ontwikkelen waarvoor geen duurzaam verdienmodel in het verschiet ligt

Naast *de-risken* kan de academie ook zorgen dat geneesmiddelen (sneller) beschikbaar komen voor de patiënt door het ontwikkelen van geneesmiddelen zonder duurzaam verdienmodel. Voor sommige geneesmiddelen ligt geen duurzaam verdienmodel in het verschiet, bijvoorbeeld omdat er al goedkope geneesmiddelen op de markt zijn en/of omdat de patiëntpopulatie erg klein is. Voor indicaties waar dit het geval is, is het financieel niet interessant om geneesmiddelen te ontwikkelen. Biotechs/farmaceutische bedrijven kunnen vaak geen investeerders vinden voor de ontwikkeling van zulke geneesmiddelen. Bij farmaceutische bedrijven komen dergelijke (kandidaat-)geneesmiddelen meestal niet door de interne selectie (die gebaseerd is op de verwachte netto contante waarde, Engels: *expected Net Present Value* of eNPV).

Overigens is het ontbreken van een duurzaam verdienmodel vooral iets dat de aandacht van Europese/wereldwijde betalers verdient. Zij kunnen ervoor zorgen dat er wél een duurzaam verdienmodel komt door een betere prijs in het vooruitzicht te stellen (voor geneesmiddelen waar zij vanuit maatschappelijke behoefte prioriteit aan geven). Daar wordt in het geval van antibiotica

⁶ In vitro onderzoek wordt uitgevoerd in een gecontroleerde omgeving buiten een levend organisme zoals een reageerbuis, terwijl in vivo onderzoek plaatsvindt binnen een levend organisme (mensen of dieren).

op nationaal en Europees niveau bijvoorbeeld ook al aan gewerkt. Denk aan de DRIVE-AB⁷, een Europees consortium dat binnen een van haar werkstromen nieuwe economische modellen voor **antibiotica** creëerde en testte [14]. Dit is ook het geval bij **drug repurposing**, oftewel het inzetten van bestaande geneesmiddelen voor medische toepassingen waarvoor ze oorspronkelijk niet waren ontwikkeld. De Europese Commissie heeft als voorstel in een herziening van de farmaceutische wetgeving opgenomen om data-exclusiviteit voor drug repurposing te verlengen (van een naar vier jaar). Deze uitzonderingspositie moet bedrijven stimuleren om wel te investeren in drug repurposing [8, 15]. Overigens zal dit in Nederland (en mogelijk ook andere Europese landen) waarschijnlijk weinig opleveren [8]. In Nederland worden extramurale gelijkwaardige geneesmiddelen namelijk in clusters geplaatst, waarvoor een maximumprijs geldt. Voor deze clustering is het niet relevant of de indicatie al jaren bestaat of door nieuw onderzoek tot stand gekomen is. Ook is het niet mogelijk om in prijs te differentiëren op basis van indicatie, aangezien de indicatie voor apothekers en betalers vaak niet inzichtelijk is.⁸ Hierdoor bereikt de prijs voor een gerepurposed geneesmiddel niet het niveau dat nodig is om de gemaakte investeringen terug te verdienen.

Het ontbreken van een duurzaam verdienmodel voor private partijen is een andere belangrijke reden om de rol van de academie te vergroten (naast 'het op de plank blijven liggen' zoals beschreven in §2.1.1). Het kan daarbij gaan om geneesmiddelen met een lage verwachte prijs, een laag verwacht patiëntaantal of een combinatie hiervan. Het ontbreken van een duurzaam verdienmodel verschilt van het eerder benoemde 'op de plank blijven liggen'. Voor de therapeutische doelwitten/kandidaatgeneesmiddelen uit §2.1.1 bestaat naar verwachting wel een verdienmodel.

Lage verwachte prijs

De academie kan bestaande geneesmiddelen waarvan het patent verlopen is en daardoor een lage prijs verwacht wordt, ontwikkelen voor nieuwe indicaties. De academie vormt al regelmatig het startpunt bij het vinden van deze indicatieuitbreidingen met haar wetenschappelijk inzicht in mechanismes van ziektes. Met de doorontwikkeling hiervan kan ze vervolgens ervoor zorgen dat deze geneesmiddelen ook echt beschikbaar komen voor de patiënt. **Drug repurposing** vraagt om investeringen in aanvullend onderzoek en in het proces van registratie en vergoeding voor de nieuwe medische toepassing. Onderzoek voor een nieuwe registratie kost miljoenen [16]. Fabrikanten van het bestaande geneesmiddel hebben vaak weinig financieel belang bij deze doorontwikkeling omdat deze geneesmiddelen meestal al uit patent zijn [15, 17]. Daardoor ligt de prijs die ervoor betaald wordt lager dan de investeringen die zij voor drug repurposing moeten doen. Drug repurposing is echter juist veelbelovend zowel in termen van effectiviteit als in betaalbaarheid. De academie kan hierin een belangrijke rol spelen met de doorontwikkeling van al bewezen concepten (van *research and development* naar *search and development*) en er zo aan bijdragen dat geneesmiddelen ook voor andere indicaties beschikbaar komen dan waarvoor zij initieel ontwikkeld waren [1].

⁷ *Driving reinvestment in research and development and responsible antibiotic use.*

⁸ Dit onvermogen om te differentiëren in prijs op basis van indicatie is in meer Europese landen het geval.

Ook in het onderzoek en de ontwikkeling van therapeutische toepassingen voor **psychedelica**, lijkt de investeringsbereidheid laag te zijn, vanwege gebrek aan interesse vanuit investeerders en de moeilijkheid waarmee octrooien te verkrijgen zijn omdat het vaak natuurlijk voorkomende stoffen betreft [7]. Bij deze geneesmiddelengroep is een (grotere) rol van de academie gewenst omdat het maatschappelijk belang van therapeutische toepassingen van psychedelica (TTP) groot is.⁹

Laag patiëntaantal

Naast een lage prijs ontbreekt een duurzaam verdienmodel voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeer kleine indicatiegebieden, oftewel ultra-weesindicaties. Denk aan indicaties die ongeveer bij 1 op de miljoen inwoners ter wereld voorkomen of nog minder vaak, dat wil zeggen 1-20 patiënten in Nederland. Voor grotere weesindicaties is sinds de Europese wetgeving die weesgeneesmiddelen een aparte status geeft over het algemeen wél een duurzaam verdienmodel mogelijk. Weesgeneesmiddelen hebben een langere periode van bescherming vanuit patenten gekregen en voor deze geneesmiddelen accepteren betalende over het algemeen een hogere prijs per QALY¹⁰ [3, 18]. Geneesmiddelen die behandelmogelijkheden bieden voor ultra-weesindicaties zijn onder andere **ASO's** en **ATMP's**. Dit komt doordat deze typen geneesmiddelen zich goed lenen voor het behandelen van de gevolgen van genetische afwijkingen, wat aan de basis ligt van veel ultra-weesindicaties. Deze ASO's en ATMP's voor ultra-weesindicaties worden met name ontwikkeld in de academie [8, 13, 19].

Combinatie van lage prijs en laag patiëntaantal

De academie kan tot slot ook een rol spelen voor middelen waarbij een duurzaam verdienmodel ontbreekt door zowel een lage verwachte prijs als een laag verwacht patiëntaantal. Een bekend voorbeeld hiervan zijn **antimicrobiële middelen**. Voor veel infectieziekten zijn er al goedkope middelen op de markt, wat de afzetmarkt voor nieuwe innovatieve middelen nagenoeg afwezig maakt. Daarbij komt het zogenaamde *fire extinguisher problem*: de nieuwste generatie antibiotica wordt bij voorkeur niet gebruikt en alleen ingezet als voorgaande generaties geen effect hebben. Tegelijkertijd is het maatschappelijk belang van nieuwe antibioticaontwikkeling groot. Antimicrobiële resistentie (AMR) kan optreden tegen de gangbare antimicrobiële middelen, en hierbij zijn nieuwe geneesmiddelen nodig.

2.2 De academie zou mogelijk de betaalbaarheid van geneesmiddelen kunnen verbeteren

Naast het verbeteren van de beschikbaarheid zou de academie voor sommige geneesmiddelgroepen mogelijk de betaalbaarheid van geneesmiddelen kunnen verbeteren. In deze paragraaf zetten we uiteen waarom een deel van de geïnterviewden en geraadpleegde rapporten dit verwacht en waarom een ander deel dit juist niet plausibel vindt.

⁹ Er zijn aanwijzingen dat TTP therapieresistente psychiatrische problematiek (stemmings- en angststoornissen, PTSS) kunnen helpen behandelen. De *unmet medical need* bij therapieresistente psychiatrische problematiek is hoog door beperkte geneesmiddelontwikkeling en beperkt werkzame huidige behandelingen. Zie ook het ZonMw-rapport 'Therapeutische toepassingen van psychedelica' (2023).

¹⁰ QALY staat voor quality adjusted life year, een maat waarmee geneesmiddeleffectiviteit kan worden uitgedrukt. Voor QALY's bestaan (in Nederland) richtprijzen die de maatschappij accepteert als kosteneffectief.

De betaalbaarheid van geneesmiddelen gaat over de prijs die de overheid en zorgverzekeraars uiteindelijk voor het geneesmiddel bepalen en/of betalen. Deze prijs is op dit moment niet zozeer gerelateerd aan de kosten van het ontwikkelen van een geneesmiddel, maar aan de betalingsbereidheid van overheden en andere betalers wereldwijd [7]. De prijs die betaald wordt is daarmee vooral een afgeleide van de waarde die het geneesmiddel naar verwachting oplevert voor de patiënt, aangeduid als *value-based pricing*. Kosteneffectiviteit is daarbij een belangrijk criterium dat betalers wereldwijd hanteren bij het bepalen van de prijs die zij bereid zijn te betalen voor een geneesmiddel, zo ook in Nederland. Het Zorginstituut hanteert drie tranches die afhankelijk zijn van de hoogte van de ziektelast, van €20.000 tot €80.000 per *quality adjusted life year* (QALY) [20]. Daarnaast speelt budgetimpact een rol.

Ook al neemt de academie een groot deel van de ontwikkeling op zich, als het geneesmiddel uiteindelijk op de markt gebracht wordt door een farmaceutisch bedrijf, dan wordt de prijs alsnog bepaald op basis van *value-based pricing*. Er zijn wel inspanningen rondom maatschappelijk verantwoord licenseren, om te bedingen dat de (Nederlandse) prijs voor een geneesmiddel dat zijn oorsprong in Nederland kent, niet te hoog ligt. Technology transfer offices (TTO's) in ziekenhuizen geven echter aan dat de praktijk hierbij nu weerbarstig is [8]. Bij het licenseren blijkt het erg lastig om afspraken met bedrijven te maken over toekomstig (in Nederland) te hanteren prijzen. In feite hebben alleen de Nederlandse overheid en zorgverzekeraars (beperkte) invloed op de prijs die ze betalen. Bijvoorbeeld door deze op een andere manier te bepalen dan op basis van *value-based pricing*, met daarbij het risico dat fabrikanten hun product niet op de Nederlandse markt willen brengen (omdat andere landen wel *value-based pricing* hanteren). Overigens onderzoekt de academie wel nieuwe prijs- en betaalmodellen voor dure geneesmiddelen. Daarmee kan de academie indirect bijdragen aan de betaalbaarheid. In onze analyse focussen we echter op therapie-ontwikkeling door de academie en valt onderzoek naar beprijzing door de academie daarom buiten de scope van dit rapport.

Het is niet zo dat als de kosten van de ontwikkeling van een geneesmiddel omlaaggaan, de prijs ook (automatisch) omlaaggaat. We verwachten overigens wel dat als de kosten van de ontwikkeling van geneesmiddelen over de gehele linie dalen (bijvoorbeeld wanneer computersimulaties risicovolle stappen minder risicovol kunnen maken), dat betalers dit mee zullen en kunnen nemen in de prijsonderhandelingen [7, 8].

Een uitzondering op bovenstaande is wanneer de academie ervoor kiest om het geneesmiddel via een spin-off zelf voor een duurzamere prijs (bijvoorbeeld *cost-plus*) op de markt te brengen. De spin-off is dan marktautorisatiehouder van het geneesmiddel. Dit heeft – vanwege beperkte financiële middelen in de academie – vooral kans van slagen wanneer de totale kosten van ontwikkeling en productie niet hoog zijn of bij kleine patiëntvolumes. Bijvoorbeeld voor:

- Geneesmiddelen waarvoor geen grote klinische studies (meer) nodig zijn, zoals bij **drug repurposing**. Voor de productie en distributie van het geneesmiddel kan de spin-off samenwerken met bedrijven met wie ze een *cost-plus* afspraak maken voor de prijs waar het middel voor geleverd wordt.
- Geneesmiddelen voor kleine patiëntgroepen (waaronder weesgeneesmiddelen) en waarbij de levering sterk verweven is met het klinische proces, zoals bij **ATMP's** en **ASO's**.

Het is nog te vroeg om te zeggen dat het zelf op de markt brengen van geneesmiddelen de betaalbaarheid kan verbeteren. Er zijn nog geen concrete voorbeelden van geneesmiddelen die vanuit de academie geregistreerd zijn. Wel zijn er momenteel twee geneesmiddelen, een TIL-therapie en een Spaanse CAR-T-therapie¹¹, ontwikkeld vanuit de academie die nu het registratieproces doorlopen.

Een andere strategie om als maatschappij minder uit te geven aan geneesmiddelen is er als academie voor zorgen dat je een 'eerlijk' aandeel van de uiteindelijke inkomsten van 'jouw' kandidaatgeneesmiddel ontvangt. Bijvoorbeeld via royalties, zoals in het voorbeeld van Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) waar een Amerikaans kinderziekenhuis het kandidaatgeneesmiddel tijdens ontwikkeling verkocht aan een biotech maar ook royalties blijft ontvangen.¹² Het verder brengen van een kandidaatgeneesmiddel (zie §2.1.1) kan de academie ook in een betere positie brengen om uit te licenseren onder meer wenselijke voorwaarden [13].

¹¹ <https://www.barnaclinic.com/blog/en/blog/car-t-ari-0001-prime-designation-ema/>

¹² <https://www.nationwidechildrens.org/newsroom/news-releases/2019/05/zolgensma-fda-approval> en <https://www.bizjournals.com/columbus/news/2022/08/25/nationwide-childrens-2021-tech-commercialization.html>

3 Belangrijkste knelpunten

Een grotere rol innemen in de fases na fundamenteel onderzoek en zo de toegevoegde waarde leveren als beschreven in Hoofdstuk 2, is voor de academie niet vanzelfsprekend. De (organisatie van de) wetenschap verhoudt zich niet altijd goed tot geneesmiddelenontwikkeling (§3.1). Ook mist de academie nog regelmatig benodigde kennis en ervaring voor effectieve en efficiënte geneesmiddelenontwikkeling (§3.2). Daarnaast lijkt er te weinig (semi-)publieke financiering beschikbaar voor academie-gedreven ontwikkeling na fundamenteel onderzoek (§3.3). Ten slotte is huidige wet- en regelgeving niet altijd passend voor ontwikkeling van nieuwe complexe therapieën (§3.4).

In Hoofdstuk 2 beschreven we dat een rol van de academie in de fases na fundamenteel onderzoek gewenst is voor:

- Verder onderzoeken van kandidaatgeneesmiddelen die anders niet (of veel later) doorontwikkeld zouden worden.
- Ontwikkelen van geneesmiddelen waarvoor geen duurzaam verdienmodel bestaat.
- (Mogelijk) verbeteren van de betaalbaarheid van sommige geneesmiddelen.

De academie loopt echter tegen verschillende knelpunten aan in de fases na (en soms ook al tijdens) fundamenteel onderzoek. Deze beschrijven we in dit hoofdstuk op hoofdlijnen. Een volledig overzicht van de knelpunten die blijken uit ons deskresearch, de interviews en de focusgroepen staat in het bijbehorende framework (zie Bijlage 2 en het separate Excel-bestand).

Een ander belangrijk knelpunt waaraan gewerkt wordt, en verder aan gewerkt moet worden is het creëren van duurzame verdienmodellen voor geneesmiddelen met groot maatschappelijk belang zoals antibiotica en bij drug repurposing. Dit vraagt vooral inspanningen vanuit de kant van de betalers van geneesmiddelen: VWS en zorgverzekeraars. Het ontbreken van een duurzaam verdienmodel is niet zozeer een knelpunt van academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling, en werken we daarom in dit hoofdstuk niet verder uit.

3.1 De (organisatie van de) wetenschap verhoudt zich niet altijd goed tot geneesmiddelenontwikkeling

3.1.1 Onderzoekers hebben andere drijfveren dan productontwikkelaars

(Academische) onderzoekers zijn vaak vooral gericht op kennis vergroten en uitvindingen doen, en niet zozeer op productontwikkeling. Zo zijn ze vooral gericht op hypothesen bewijzen of ontkrachten en daarover publiceren. Ze ontvangen ook vooral waardering en erkenning op basis van deze publicaties (lieft in tijdschriften met hoge *impact factor*). Vanuit productontwikkeling is

het echter van belang om intellectueel eigendom aan te vragen vóór publicatie van resultaten. De mogelijke vertraging die hierdoor optreedt vinden onderzoekers vaak ongewenst [8, 13, 21, 22].

Naast het ontbreken van focus en/of motivatie voor het doorontwikkelen van een kandidaatgeneesmiddel, zien onderzoekers uitvindingen vaak niet als een potentieel product. Doordat ze geen duidelijk eindproduct definiëren, is het voor hen lastig om een goede inschatting te maken van de potentie van een product. Ze kijken bijvoorbeeld niet altijd systematisch naar aspecten als *unmet medical need*, innovatie, kwaliteit van preklinische ontwikkeling, mogelijke veiligheid en effectiviteit en daarbij ook potentie van vergoeding bij de beoordeling van kandidaatgeneesmiddelen [23]. Daarnaast is het optimaliseren van kandidaatgeneesmiddelen, wat bijdraagt aan het potentieel van het uiteindelijke product, minder geliefd bij onderzoekers dan andere vormen van translationeel onderzoek [8, 22]. Productontwikkelaars binnen biotechs/farmaceutische bedrijven kiezen vaker een integrale benadering van de ontwikkeling waarbij ze een afweging maken op basis van deze aspecten, wat slagingskansen vergroot.

3.1.2 De ontwikkeling van kandidaatgeneesmiddelen in de academie is erg versnipperd

Zowel het onderzoeksveld als de ontwikkeling, (magistrale) productie en klinische implementatie van kandidaatgeneesmiddelen in de academie is in Nederland erg versnipperd:

- Bij onder andere **ATMP's**, **ASO's** en **radiofarmaca** is het onderzoeksveld sterk gefragmenteerd, met weinig samenwerking tussen onderzoeksgroepen bij de verschillende umc's [1, 12]. Umc's delen daarbij weinig tot geen kennis over de technische aspecten van ATMP-productie. De onderzoeksgroepen zijn terughoudend met het delen van resultaten, met het oog op publicaties en mogelijke patenten [12]. Daarbij speelt ook mee dat onderzoekers vaak concurreren voor dezelfde subsidies, wat samenwerking (nog) verder ontmoedigt [4].
- Zowel geïnterviewden als deelnemers aan de focusgroepen uitten zorgen over de hoeveelheid *Good Manufacturing Practices* (GMP-)faciliteiten voor **ATMP's**, die op verschillende plekken zijn/worden gebouwd [8]. Er zijn in Nederland verschillende centra geopend, zoals NecstGen in Leiden en ICAT in Utrecht. Naast deze centra beschikken Erasmus MC, LUMC, Radboudumc, UMC Groningen, UMC Utrecht, het NKI-AVL en Sanquin over eigen GMP-gecertificeerde productiefaciliteiten voor cel- en gentherapie [24].
- Bij zowel **ATMP's** als **drug repurposing** vormt het gebruik van kandidaatgeneesmiddelen binnen *hospital exemption*¹³ (bij ATMP's) en *off-label* gebruik¹⁴ (bij drug repurposing) een knelpunt in de verzameling van bewijs van effectiviteit van kandidaatgeneesmiddelen in een ontwikkeltraject. Hierbij verschillen onderzoeksinstituten onderling in wat zij aan data verzamelen en hoe zij dit vastleggen, wat harmoniseren en vergelijken van data van verschillende behandelingen bemoeilijkt [1, 3, 23].

Naast ontbreken van samenwerking tussen academici en versnippering van faciliteiten, is de ontwikkeling van specifieke kandidaatgeneesmiddelen in veel gevallen sterk afhankelijk van specifieke onderzoekers zonder institutionele borging. Dit brengt het risico met zich mee dat bij

¹³ Zie voor een toelichting op *hospital exemption* paragraaf 3.4

¹⁴ *Off-label* gebruik betekent het voorschrijven van een geneesmiddel wat niet geregistreerd is voor de indicatie waarvoor de arts het voorschrijft.

vertrek van die specifieke onderzoekers de kandidaatgeneesmiddelen in hun portfolio op de plank komen te liggen [13].

3.2 De academie mist nog regelmatig de benodigde kennis en ervaring voor effectieve geneesmiddelenontwikkeling

De kennis over patentaanvragen,¹⁵ medisch-ethische toetsing, registratiedossiers en vergoedingsdossiers (bij bijvoorbeeld **ATMP's**, **ASO's** en **radiofarmaca**) is vaak beperkt bij academische onderzoekers [8, 13, 17, 24, 25]. Zij zijn hier ook niet in gespecialiseerd. Bij biotechs/farmaceutische bedrijven zijn hiervoor over het algemeen gespecialiseerd professionals uit verschillende domeinen beschikbaar. Binnen de academie bestaat daardoor onzekerheid over het navigeren van het complexe reguleringsraamwerk. Voor onderzoekers is vaak niet duidelijk welk van de beschikbare paden het beste is om nieuwe technologieën en therapieën daadwerkelijk geregistreerd en vergoed te krijgen. Hiervoor zoeken ze niet altijd tijdig regulatorisch en wetenschappelijk advies voor optimaal studieontwerp [8]. Daarbij zijn de vereisten van het registratiedossier de afgelopen jaren steeds hoger geworden waardoor kennis hierover steeds belangrijker wordt [8]. De kennis en ervaring die wel beschikbaar is, is versnipperd tussen umc's, onderzoeksinstituten, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en het Zorginstituut en andere experts zoals juristen, experts in intellectueel eigendom, HTA-experts [1, 8, 13, 15, 19].

Als resultaat van ontbrekende kennis over het gehele ontwikkelproces komt het geregeld voor dat academische onderzoekers bij **ATMP's** voor een stap-voor-stap aanpak zonder gedefinieerd eindproduct kiezen. Daarin perfectioneren ze vaak de individuele stappen te ver door. Dit bemoeilijkt de vertaling naar GMP-productie en daarmee de haalbaarheid van registreren/op de markt brengen van het kandidaatgeneesmiddel. De farmaceutische industrie is doorgaans beter in het vroeg definiëren van een eindproduct en gedurende het ontwikkelproces hierop te koersen [23]. De academie kan daarnaast ook juist te weinig tijd besteden aan het optimaliseren van de zogeheten *lead compound* en daardoor te vroeg (pre-)klinisch onderzoek starten met een kandidaatgeneesmiddel [22]. Dit kan zorgen voor ofwel een minder effectief geneesmiddel, of bij overname door industrie voor herhaling van stappen in het ontwikkelproces om de optimalisatie alsnog uit te voeren [8].

Wanneer de academie een geneesmiddel via een spin-off zelf wil ontwikkelen tot registratie en (voor een duurzame prijs) op de markt wil brengen is nog meer kennis en ervaring nodig. De spin-off wordt dan namelijk marktautorisatiehouder, met alle verantwoordelijkheden en taken van dien. Denk onder andere aan GMP, kwaliteitscontroles, farmacovigilantie, commercialisering en marketing. Het goed uitvoeren van deze taken vraagt om kennis en expertise. Meerdere geïnterviewden vragen zich hierbij af of spin-offs van de academie de ontwikkeling en het op de markt brengen en houden van geneesmiddelen net zo efficiënt kunnen organiseren als farmaceutische bedrijven dat kunnen. En of de (werkelijke) prijs die de maatschappij dan uiteindelijk betaalt lager is dan de prijs die de industrie vraagt (zie §2.2) [8].

¹⁵ De noodzaak daartoe beschrijven we in §3.1, hier betreft het *hoe dit te doen*.

3.3 Er lijkt te weinig (semi-)publieke financiering beschikbaar voor academie-gedreven ontwikkeling na fundamenteel onderzoek

Publieke geneesmiddelenontwikkeling is voor financiering aangewezen op een complex en gefragmenteerd financieringslandschap, waarbij continuïteit van financiering gedurende het ontwikkeltraject vaak ontbreekt [4, 12, 26]. Er zijn in Nederland en Europa veel verschillende financieringsmogelijkheden voor geneesmiddelenontwikkeling na fundamenteel onderzoek. Daarnaast zijn filantropen (in vroege fases) en gezondheidsfondsen zoals KWF of de Hersenstichting mogelijke financiers. Geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen geven echter aan dat er nog steeds onvoldoende toegang tot financiële middelen is voor de fases *lead optimisation* en preklinisch onderzoek¹⁶, voor registratiedossiers en voor (grote) klinische studies, specifiek bij **drug repurposing** en **psychedelica** [17, 26, 27]. Daarnaast ontbreekt financiering voor het verkrijgen en behouden van intellectueel eigendom¹⁷. Geïnterviewden noemden dat dit specifiek bij **radiofarmaca** een rol speelt, maar ook in meer algemene zin. Wat betreft translationeel onderzoek concludeert een Externe Evaluatiecommissie (EEC) van de ZonMw-programmalijn Translationeel Onderzoek (TO) dat ook het investeren met publiek geld in toekomstig translationeel onderzoek van groot belang is. Deze programma's hebben destijds een belangrijke financieringslacune opgevuld [28]. De programma's hebben echter (nog) niet in dezelfde brede vorm een vervolg gekregen.

De verschillen in subsidiëringmogelijkheden en fragmentatie hiervan kunnen verdere versnippering tot gevolg hebben, en/of leiden tot het verdwijnen van opgezette structuren bij het aflopen van subsidies. Bij **radiofarmaca** leiden de vaak kleine en gefragmenteerde subsidies tot onderzoekers die elk hun eigen methoden en behandelingen ontwikkelen. Dit leidt vervolgens tot gescheiden, concurrerende entiteiten [4]. In bredere zin hebben de kleine, gefragmenteerde subsidies tot gevolg dat onderzoekers gedurende een ontwikkeltraject ook tijd moeten besteden aan het vrijstellen van nieuwe subsidiëring voor het vervolg [26]. Bij **psychedelica** speelt dat er beperkte subsidiëringmogelijkheden zijn door culturele bezwaren, verwachte juridische risico's en lagere eerdere succesansen in geneesmiddelontwikkeling in de psychiatrie. De fragmentatie in de subsidies die er wel zijn zorgt ervoor dat er per studie organisaties en structuren, inclusief omliggende infrastructuur, worden opgezet die verdwijnen na aflopen van een subsidie en/of studie [27].

Bij **drug repurposing** is het vaak moeilijk publieke (of private) financiering te krijgen voor registratie en/of dossierupdates met een nieuwe indicatie voor een bestaand geneesmiddel [17]. De data-exclusiviteit, die de EMA voornemens is voor deze casussen aan te bieden na herziening van de Europese farmaceutische wetgeving wordt momenteel niet als toereikend gezien om dit te overkomen [8].

¹⁶ Denk aan de beperkte toegankelijkheid tot financiering voor onderzoek naar de kwaliteit en stabiliteit van *investigational medicinal products* (studiemedicatie) en de toxicologiestudies onder *good laboratory practice* die nodig zijn om naar *first-in-human*-studies te gaan.

¹⁷ Gezien de lange ontwikkeltijd van ontdekking tot marktregistratie staan tegenover de kosten van het verkrijgen en behouden van intellectueel eigendom nog geen inkomsten, wat hoge financieringskosten betekent.

Om de academie een geneesmiddel via een spin-off zelf op de markt te laten brengen en houden is tot slot financiering nodig voor het zijn van marktautorisatiehouder (zie §3.2).

3.4 Huidige wet- en regelgeving is niet altijd passend voor ontwikkeling nieuwe complexe therapieën

In §3.2 beschreven we dat de benodigde kennis en ervaring voor effectieve geneesmiddelenontwikkeling vaak ontbreekt in de academie. Daarnaast geven academisch onderzoekers ook aan dat de wet- en regelgeving die op verschillende onderdelen van geneesmiddelenontwikkeling van toepassing is, niet altijd passend is voor de ontwikkeling van nieuwe complexe therapieën. Dit kan ook deels te maken hebben met gebrek aan bekendheid van mogelijkheden die wel bestaan binnen wet- en regelgeving. Tegelijkertijd geven geïnterviewden en focusgroepeel deelnemers aan dat wet- en regelgeving zowel bij publieke als bij private ontwikkeling van complexe therapieën niet altijd meer passend is. Het speelt met name rondom registratie en vergoeding. Dit zetten we hieronder verder uiteen. Maar ook rondom wetenschappelijk onderzoek en productie van deze therapieën is wet- en regelgeving niet altijd passend:

- Bij bijvoorbeeld wetenschappelijk onderzoek bestaan in Nederland strenge eisen voor deelname, met name bij kinderen, die internationale samenwerking en daarmee de vergroting van studiepopulaties bemoeilijken [13, 26].
- Bij de productie moeten geneesmiddelen consistent en reproduceerbaar zijn om te voldoen aan dossiereisen, maar dit is moeilijk te bereiken met cellen, weefsels en organen die gebruikt worden bij **ATMP's**. Het is complex om deze op schaal exact consistent en veilig te bereiden [1, 24, 25].

De vereiste bewijsvoering voor werkzaamheid en effectiviteit in registratiedossiers is voor **ATMP's** en **ASO's/ultra-wees** zowel in de preklinische als klinische fase lastig te leveren. De huidige (dier)modellen in de preklinische fase zijn vaak niet passend bij dit type geneesmiddelen. Implementatie van nieuwe ontwikkelings- en ziektemodellen vraagt bij deze geneesmiddelen om regulatoire aanpassingen. Regulerende partijen hebben echter niet altijd de benodigde kennis over deze alternatieve modellen [19, 24]. Het bewijzen van effectiviteit in de klinische fase is moeilijk bij ultra-wees, gepersonaliseerde geneesmiddelen en tumor-agnostische¹⁸ indicaties. Bij die eerste twee groepen komt dit door de lage patiëntaantallen en de soms lange werkingsduur [1, 13, 24], bij agnostische indicaties door grotere onduidelijkheid over de behandeling en over de te verwachten uitkomsten daarvan. Daarnaast speelt bij **ATMP's** dat zij gedurende het ontwikkeltraject regelmatig vaak relatief kleine aanpassingen ondergaan. Dit kan de registratie van het uiteindelijke product belemmeren [25].

ATMP's in ontwikkeling mogen in specifieke omstandigheden worden toegediend aan patiënten onder de zogeheten 'ziekenhuisuitzondering' (*hospital exemption*, HE)¹⁹. Verschillende

¹⁸ Dat wil zeggen dat kankerbehandeling gericht is op specifieke genetische kenmerken in tegenstelling tot lokalisatie.

¹⁹ In Nederland is in de Geneesmiddelenwet (art. 40.3.d) opgenomen dat HE geldt voor: "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die met toestemming van de Inspectie gezondheidszorg en jeugd worden bereid volgens een recept voor een op bestelling gemaakt geneesmiddel dat voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts."

interpretaties van de regels onder HE bemoeilijken echter vergelijking van behandelingen en data tussen landen. Dit draagt niet bij aan de behoefte van het langdurig beschikbaar maken van de producten die nu via HE verstrekt worden [23, 29, 30]. Daarbuiten zijn er twijfels over de kwaliteitscontrole waar ATMP's onder HE aan onderhevig zijn, en of deze voldoende is om patiëntveiligheid te borgen terwijl dit juist van belang is bij bredere beschikbaarheid van ATMP's in HE [13, 23].

Tot slot zijn de vereisten voor onderzoek en *Health Technology Assessment* (HTA)²⁰ niet voor elk geneesmiddel passend:

- Bij **psychedelica** is een dubbelblind onderzoek de gouden standaard voor klinische studies moeilijk uit te voeren, door de duidelijke effecten van de geneesmiddelen tijdens de behandeling [27], terwijl dit wel een vereiste is voor registratie. Daarnaast worden HTA's bemoeilijkt omdat het effect van de behandeling niet volledig toe te wijzen is aan het geneesmiddel, maar ook aan de psychotherapie die de patiënt ontvangt [27].
- Bij **ATMP's** verandert de 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP) voortdurend. Door de snelle ontwikkelingen in het veld bestaat de kans dat het onderzoeksresultaat ingehaald wordt door voortschrijdende criteria van de nieuwste SWP – de lat komt tijdens ontwikkeling steeds hoger te liggen [13]. Bij **ATMP's** speelt rondom HTA's daarnaast dat de claim van levenslange effectiviteit (nog) niet bewezen is wanneer het dossier ingediend wordt voor vergoeding. Dit bemoeilijkt een goede beoordeling en inschatting van kosteneffectiviteit van het geneesmiddel [29].

²⁰ Het Zorginstituut maakt gebruik van HTA-methodiek om te bepalen of een geneesmiddel voldoet aan eisen voor vergoeding, en ook om de kosteneffectiviteit en daarmee hoogte van de vergoeding te bepalen bij sluisgeneesmiddelen.

4 Oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen

Voor de knelpunten zijn tijdens deze analyse en eerdere onderzoeken oplossingen en concrete stimuleringsmaatregelen geopperd, die deels al geïmplementeerd zijn. De academie zet voorzichtig in op meer waardering voor valorisatie. Centralisatie van academische faciliteiten vindt nog nauwelijks plaats (§4.1). Er is geïnvesteerd in kennisplatforms die in de komende jaren hun vruchten moeten afwerpen (§4.2). Hoewel publieke financiering al plaatsvindt, lijkt gericht financieren van fases na fundamenteel onderzoek zinvol (§4.3). Nederland zet (in Europa) stappen om regelgeving passender te maken. Daarbij lijken met name bij ultra-weesgeneesmiddelen kansen te liggen om deze breder beschikbaar te maken (§4.4).

De knelpunten in de academie in de fases na fundamenteel onderzoek zoals omschreven in Hoofdstuk 3 spelen al lang. Naar deze knelpunten is uitgebreid onderzoek gedaan en ze zijn al in veel rapporten beschreven. In die rapporten staan vaak ook oplossingsrichtingen genoemd met daarbij soms concrete voorstellen voor stimuleringsmaatregelen. Ook in de interviews en de focusgroepen voor deze analyse zijn (aanvullende) oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen genoemd.

In dit hoofdstuk beschrijven we op hoofdlijnen wat er al gebeurt om de knelpunten op te lossen, wat verder versterkt zou moeten worden en welke mogelijke stimuleringsmaatregelen daarbij horen. Een volledig overzicht van de oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen die blijken uit ons deskresearch, de interviews en de focusgroepen staat in het bijbehorende framework.

4.1 De academie zet voorzichtig in op meer waardering voor valorisatie, terwijl centralisatie van faciliteiten nog nauwelijks plaatsvindt

In §3.1.1 beschreven we dat academische onderzoekers vooral waardering en erkenning krijgen op basis van publicaties. De academie realiseert zich dat dit een te smalle benadering is en heeft verschillende initiatieven ingezet die erop gericht zijn om waardering en erkenning van onderzoekers minder te baseren op alleen het aantal publicaties in prestigieuze tijdschriften, maar ook op bijvoorbeeld valorisatie van fundamenteel onderzoek. Voorbeelden hiervan zijn het brede programma ‘Erkennen en Waarderen’ van kennisinstellingen en wetenschapsfinanciers en specifieke platforms als Oncode Institute.²¹ Geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen gaven aan dat het goed zou zijn om hier nog meer op in te zetten. Ze benoemen hierbij dat bij beoordelingen van academici nog meer gekeken kan worden naar de stappen die een onderzoeker

²¹ Een toelichting op deze en andere in deze paragraaf genoemde initiatieven is opgenomen in het framework.

zet voor de valorisatie van fundamenteel onderzoek. Ook benoemen ze dat subsidiërende partijen, zoals ZonMw, het goede voorbeeld kan geven door bij het verlenen van subsidies ook te scoren op de verdiensten van de onderzoeker in valorisatie.

Naast dat onderzoekers meestal andere drijfveren dan productontwikkelaars hebben, beschrijven we in §3.1 ook dat de ontwikkeling van kandidaatgeneesmiddelen in de academie erg versnipperd is. Centralisatie van onderzoeks-, ontwikkelings- of productiefaciliteiten van umc's²² zou sterk bij kunnen dragen aan minder versnippering. Dit vindt volgens geïnterviewden en focusgroepdeelnemers echter nog nauwelijks plaats. Zij geven aan dat meer regie vanuit de overheid nodig is om inefficiëntie tegen te gaan. Dezelfde personen noemen daarbij dat de organisatie van de farmaceutische industrie, waar bedrijven vaak de spil zijn in een gecentraliseerd netwerk waar kennis, kunde en infrastructuur naar behoefte worden ingehuurd, daarbij als voorbeeld kan dienen. Kostbare infrastructuur hoeft hierdoor maar op een of enkele plekken gebouwd te worden, waar vervolgens door meerdere partijen gebruik van gemaakt wordt. Centralisering van faciliteiten werkt zo ook de opbouw van kennis over onderzoek, regulering, veiligheid en GMP in de hand. De overheid zou dit model van centralisatie kunnen stimuleren, bijvoorbeeld met rechtstreekse investeringen in gecentraliseerde faciliteiten of door efficiënter gebruik van faciliteiten op te nemen in subsidievoorwaarden.

SiRM beveelt VWS en andere overheidspartijen aan om in te zetten op centralisatie van:

- *Onderzoeks-, ontwikkelings- en productiefaciliteiten bij umc's. Onder andere door hierover in gesprek te gaan met de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, met hen de voor- en nadelen van verschillende scenario's van centralisatie uit te werken en te helpen nadelen te mitigeren. En door samenwerking tussen umc's binnen geneesmiddelontwikkeling aantrekkelijker te maken, bijvoorbeeld door centralisatie op te nemen in subsidievoorwaarden voor nieuw in te richten faciliteiten.*
- *De TTO's die nu bestaan in elk umc, rekening houdend met de wensen en belangen van de verschillende umc's. Hiervoor kan de overheid vergelijkbare stappen zetten.*

De centralisatie van TTO's zou bijvoorbeeld het model van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie kunnen volgen [1]. Er bestaan overigens in Nederland al enkele nationale programma's rondom valorisatie en/of commercialisatie van biotechnologische ontdekkingen waaronder geneesmiddelen, zoals Biotech Booster of - specifiek voor preklinisch onderzoek naar innovatieve methoden/technieken binnen de oncologie - Onco Accelerator.

4.2 Er is geïnvesteerd in veel kennisplatforms die in de komende jaren hun vruchten moeten afwerpen

Uit de deskresearch voor deze analyse blijkt dat er veel initiatieven zijn gestart ofwel versterkt rondom kennisdeling en valorisatie van deze kennis. Zo hebben veel verschillende kennisplatforms het afgelopen decennium subsidie ontvangen vanuit verscheidene (overheids)organisaties. Denk aan onder andere PharmaNL, Stichting NFKC, Onco Institute,

²² Het is hierbij belangrijk om te focussen op faciliteiten die gebruik maken van unieke kennis uit de academie. Ter illustratie: een generiek te gebruiken cleanroom faciliteit is buiten de academie bij private partijen of bestaande PPS's goed te vinden en hoeft dus niet in dit kader nogmaals gebouwd te worden.

Biotech Booster, Medicijn voor de Maatschappij, RegMedXB, RSNN, Health-RI, RARE-NL, DARE-NL, en INFECT-NL.²³ Deze platforms hebben allen een eigen focus en vaak een multi-stakeholder karakter, waaronder in de vorm van publiek-private samenwerkingen. Een voorbeeld van een publiek-private samenwerking is FIELD-LAB in Petten. Daarnaast is in 2021 FAST opgericht, een platform gericht op onder meer het tegengaan van de in §3.1.2 besproken versnippering. FAST doet dit door de verschillende initiatieven in het veld samen te brengen. Ondanks de investeringen in de platforms lijkt het harmoniseren en delen van data uit ontwikkeltrajecten (zoals beschreven in §3.1.2) nog onvoldoende van de grond te komen.

De financiering van deze platforms is over het algemeen incidenteel en niet structureel. Geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen gaven aan dat structurele financiering van belang is voor deze platforms om voor langere termijn hun activiteiten te kunnen uitvoeren. Het risico van incidentele financiering is dat tegen de tijd dat het kennisplatform zijn netwerk heeft opgebouwd de financiering afloopt. Ook bemoeilijkt het de initiële opbouw van het platform vanwege terughoudendheid bij partners om betrokken te zijn bij een mogelijk tijdelijk initiatief. Daarnaast bestaan in de umc's de eerdergenoemde TTO's waar onderzoekers terecht kunnen voor ondersteuning bij het verder ontwikkelen van veelbelovende geneesmiddelen.

Ook vanuit Europa zijn initiatieven gestart om kennis voor onderzoekers makkelijker toegankelijk te maken. Denk aan de Innovation Task Force van de EMA, die onder andere kennis over reguleringskaders voor **ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen** biedt op verzoek. Daarnaast zijn er in Europees verband verschillende platforms opgericht ter ondersteuning van **drug repurposing**, zoals REMEDI4ALL onder leiderschap van EATRIS en REPO4EU. EATRIS is overigens een Europees initiatief gericht op het verbeteren van de infrastructuur voor translationeel onderzoek, met een bredere focus dan alleen drug repurposing.

SiRM beveelt VWS en FAST aan om:

- *Meer zicht te creëren op wat de verschillende platforms doen/te bieden hebben, ook ten opzichte van de TTO's in de instellingen, en overlap hierbinnen te expliciteren.*
- *Stappen te zetten in bundeling van informatie en expertise tussen platforms om versplintering te verminderen en vindbaarheid en slagkracht te vergroten, bijvoorbeeld door samenwerking en integratie (duidelijker) als voorwaarde op te nemen in subsidievoorwaarden.*
- *Veldpartijen te stimuleren om tussen platforms data over klinische studies en uitkomsten (ook op lange termijn) beter te standaardiseren en breder beschikbaar te maken, bijvoorbeeld door waar mogelijk aan te sluiten bij lopende initiatieven als Regie op Registers, Kwaliteitsregistraties, Zorgevaluatie & Gepast Gebruik of andere overheidsprogramma's.*

Er lijkt geen specifieke behoefte te zijn aan (het financieren van) nog meer nieuwe platforms.²⁴

²³ Een toelichting op deze en andere in deze paragraaf genoemde initiatieven is opgenomen in het framework.

²⁴ Wel geven platforms aan dat de incidentele financiering die zij ontvangen hun continuïteit onder druk zet. Het is echter lastig om binnen de scope van onze analyse hierop een gefundeerde aanbeveling te formuleren. Hiervoor zou het waarschijnlijk nodig zijn om eerst de effectiviteit van de verschillende platforms te evalueren.

4.3 Hoewel publieke financiering al plaatsvindt, lijkt gericht financieren van fases na fundamenteel onderzoek zinvol

Voor academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling bestaan al verschillende financieringsmogelijkheden, maar dit is volgens geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen op onderdelen nog onvoldoende (zie ook §3.3). Vanuit verschillende (overheids)organisaties bestaan er op dit moment mogelijkheden om (delen van) geneesmiddelonderzoek te financieren. Denk onder andere aan²³:

- NWO kent subsidieprogramma's zoals het onderzoeksprogramma 'Novel Antibacterial Compounds and Therapies Antagonising Resistance' (NACTAR), wat subsidies verleent aan onderzoekers die deel uitmaken van universiteiten, umc's of andere onderzoeksinstanties in Nederland die werken aan de ontwikkeling van nieuwe **antimicrobiële middelen** voor de preklinische pijplijn.
- ZonMw subsidieert onder andere translationeel onderzoek binnen het programma TO, onderzoek naar **drug repurposing** binnen het programma GGG en onderzoek naar veelbelovende zorg samen met het Zorginstituut. In de evaluatie van het programma TO in 2021 was investeren van publiek geld in dit soort onderzoek met hoog risico een aanbeveling, zolang de markt dit onvoldoende doet.
- Ook binnen REMEDI4ALL – een Europees platform onder leiding van ZonMw – is een netwerk aanwezig wat overzicht biedt over subsidiemogelijkheden voor **drug repurposing**.
- Treatmeds – een Nederlandse stichting die financieel ondersteund wordt door zorgverzekeraars – subsidieert onderzoek naar grotere doelmatigheid en kwaliteit van zorg voor bestaande geneesmiddelen.
- Vanuit Horizon 2020 – het destijds grootste EU-onderzoeks- en innovatieprogramma dat ooit was opgezet – is in de periode 2014 tot 2020 een breed scala aan geneesmiddelonderzoek en -ontwikkeling gesubsidieerd. Horizon Europe is de opvolger van dit programma voor de periode 2021 tot en met 2027, met een nog groter budget.
- Vanuit het ministerie van Economische Zaken (EZ) verstrekken Health~Holland en Invest-NL financiering, onder andere in de vorm van investeringen, subsidies en tijdelijke overbruggingskredieten.

Geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen geven echter aan dat er nog steeds onvoldoende toegang tot financiële middelen is voor:²⁵

- *Lead optimisation* en productontwikkeling.
- Preklinisch onderzoek, waaronder toxicologische studies.
- Klinische studies, specifiek bij **drug repurposing**, **psychedelica** en **ATMP's**.
- Verkrijgen en behouden van intellectueel eigendom.
- Registratiedossiers.

SiRM beveelt het ministerie van VWS aan om, samen met het ministerie van Economische Zaken, relevante subsidieverstrekken en de academie in kaart te brengen welke subsidies op dit moment

²⁵ Hierbij benoemen ze dat soms wel wordt ingezet op het vergroten van kennis van (academische) onderzoekers, zoals voor het opstellen van registratiedossiers. Maar dat financiering voor de inhuur van deze kennis ook nodig is, omdat onderzoekers regelmatig van werkplek wisselen en de verworven kennis dan weer verdwijnt uit de instelling.

voor deze fases/onderdelen beschikbaar zijn. En daarbij na te gaan of de subsidievoorwaarden van huidige programma's aansluiten bij de behoefte, of het beschikbare budget van de huidige programma's voldoende is, en/of eventueel nieuwe programma's nodig zijn.

Daarnaast bevelen we VWS aan om onderzoek te doen naar de mogelijkheid om samen met private partijen te investeren in een kandidaatgeneesmiddel (publiek-private samenwerking, PPS). Dit verlaagt het benodigde investeringsbedrag voor de overheid en zorgt er tegelijkertijd voor dat de investering voor private investeerders een lager risico heeft waardoor deze aantrekkelijker kan worden. Daarbij is het van belang om te onderzoeken op welke manier de partijen in de PPS het beste kunnen samenwerken, gezien de uiteenlopende verantwoordelijkheden en belangen van deelnemende partijen.

Bij het eventueel vrijmaken van meer publieke gelden voor geneesmiddelenontwikkeling is het van belang om te realiseren dat de faalkansen in de (vroege) geneesmiddelenontwikkeling hoog zijn (zie §2.1.1). De Rijksoverheid is minder gewoon om een rol als investeerder in te nemen, waarbij het geïnvesteerde geld ook verloren kan gaan als een kandidaatgeneesmiddel faalt. Bij kandidaatgeneesmiddelen waarvan de totale kosten van ontwikkeling naar verwachting hoog zijn, kan dit de overheid in een lastige positie brengen.

4.4 Nederland zet (in Europa) stappen om regelgeving passender te maken, waarbij rondom ultra-wees nog kansen lijken te liggen voor bredere beschikbaarheid

In §3.4 beschreven we dat de huidige wet- en regelgeving niet altijd passend is voor de ontwikkeling van nieuwe complexe therapieën. Nederland zet zich daarom, met name in Europees verband, al in op wijzigingen om wet- en regelgeving meer aan te laten sluiten bij de behoeften van het veld:

- Het RSNN²⁶ is een samenwerkingsverband met als missie het bevorderen van een efficiënt en effectief regelgevingssysteem dat de ontwikkeling van geneesmiddelen ondersteunt.
- Het LUMC ontwikkelde voor ATMP's een specifiek IMPD²⁷ dat de CCMO kan gebruiken voor het keuren van aanvragen [8].
- Daarnaast heeft Nederland zich in Europees verband ingezet om helderheid en oriëntatie te creëren over onderzoek met en verwerking van gedoneerd lichaamsmateriaal.
- Voor onder andere **ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen** draagt het CBG bij aan verscheidene richtlijnen waaraan de International Council for Harmonisation werkt. Het CBG doet dit voor dit type geneesmiddelen vanuit een *N-of-1+ taskforce*. Dit is een taskforce gestart vanuit het *international rare diseases research consortium* om de grootste uitdagingen van therapieën voor ultra-weesindicaties te identificeren en oplossingen te formuleren. Deze taskforce kijkt ook naar mogelijkheden om buiten registratie om een middel bij de patiënt te krijgen.

²⁶ Een toelichting op deze en andere in deze paragraaf genoemde initiatieven is opgenomen in het framework.

²⁷ Een *Investigational medicinal product dossier*, bevat gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel.

Uit de interviews en focusgroepen blijkt vooral dat er behoefte is aan verdere aanpassingen in wet- en regelgeving bij ultra-weesgeneesmiddelen en geneesmiddelen met een hoge mate van innovativiteit. Geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen geven aan dat:

- De huidige regelgeving rondom de **ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen** te conservatief is, gelet op de kleine patiëntgroepen en het gebrek aan alternatieven. Zij zijn van mening dat wet- en regelgeving in brede zin verruimd zouden moeten/kunnen worden: qua werkzaamheid, veiligheid, toxiciteit en aansprakelijkheid.
- De HE-regelgeving redelijk werkt, maar het breder toepassen van vindingen op het gebied van (ultra-wees) **ATMP's** onnodig beperkt, bijvoorbeeld buiten de EU-lidstaat die het ontwikkelt. Hiervoor zou de HE-regel uitgebreid kunnen worden, of een nieuwe regel ingesteld kunnen worden. Daarbij geven ze ook aan dat eenzelfde regelgeving zou kunnen werken voor het (breder) kunnen verstrekken van **ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen**, die nu nog niet onder een regel zoals HE worden verstrekt maar via individuele artsenverklaringen.

SiRM beveelt het ministerie van VWS aan om met de CCMO, de IGJ, zorgverzekeraars en de academie in kaart te brengen welke mogelijkheden er zijn om de regelgeving op Nederlands en/of Europees niveau voor ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen te innoveren zodat deze voor meer patiënten (ook buiten Nederland) beschikbaar kunnen komen. Hierbij kunnen ze aansluiten bij de resultaten van de N-of-1+ taskforce en lopende gesprekken tussen het CBG, DCRT²⁸, FAST en het Zorginstituut hierover.

²⁸ Het Dutch Centre for RNA Therapeutics (DCRT) is een non-profit consortium bestaande uit LUMC, Radboudumc en Erasmus MC dat ASO's/ultra-weesgeneesmiddelen ontwikkelt.

Bibliografie

- [1] KNAW, „Efficiency gains through innovation in medicines development,” 2021.
- [2] UU, UMCU, „Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's) in Nederland: verkenning, knelpuntenanalyse en activiteitenkaart,” 2023.
- [3] S. van den Berg, S. de Visser, H. G. Leufkens en C. E. Hollak, „Drug Repurposing for Rare Diseases: A Role for Academia,” *Frontiers in Pharmacology*, Oktober 2021.
- [4] FAST, „Report: Recommendations to improve innovativeness and earning capacity to become a European hotspot for nuclear medicine,” 2024.
- [5] Ministerie van VWS, „Kamerbrief stimuleren innovatieve geneesmiddelontwikkeling,” 2023.
- [6] Ministerie van VWS, „Kamerbrief Voortgang beschikbaarheid medische producten,” 2023.
- [7] SiRM, L.E.K. & RAND Europe, „The financial ecosystem of pharmaceutical R&D: An evidence base to inform further dialogue,” 2022.
- [8] *Interviews onderzoek academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling*. [Interview]. 2024.
- [9] E. Niederberger, M. J. Parnham, J. Maas en G. Geisslinger, „4 Ds in health research - working together toward rapid precision medicine,” *EMBO Molecular Medicine*, 2019.
- [10] A. F. Cohen, „Developing drug prototypes: pharmacology replaces safety and tolerability?,” *Nature*, 2010.
- [11] N. A. White, T. J. Oude Vrielink, K. E. van der Bogt, A. F. Cohen, J. I. Rotmans en T. Horeman, „Question-based development of high risk medical devices: A proposal for a structured design and review process,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2023.
- [12] KPMG, „Unlocking the life sciences potential,” 2019.
- [13] *Focusgroepen onderzoek academie-gedreven geneesmiddelenontwikkeling*. [Interview]. 2024.
- [14] „DRIVE AB,” [Online]. Available: <https://drive-ab.eu/>. [Geopend 23 juli 2024].
- [15] FAST, „Rapport: Drug repurposing als snelle route naar betaalbare nieuwe behandelingen - uitzonderingspositie voor generiek merk moet bedrijven stimuleren,” 2023.
- [16] Ministerie van VWS, „Verkenning naar de mogelijkheden toet het verminderen van de (financiële) obstakels bij drug repurposing,” 2023.

- [17] UU, „Stimulating drug repurposing,” 2024.
- [18] Zorginstituut NL, „Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021,” 2021.
- [19] Ehman et al., „Report of the European Medicines Agency Conference on RNA-based medicines,” 2024.
- [20] Zorginstituut NL, „Kosteneffectiviteit in de praktijk,” 2015.
- [21] Beaverson et al., „The IRDiRC Chrysalis Task Force: making rare disease research attractive to companies,” *Therapeutic advances in rare disease*, Juli 2023.
- [22] RIVM, „Toekomstverwachtingen ATMPs,” 2017.
- [23] LERU, „Advanced Therapy Medicinal Products,” 2019.
- [24] KWF, „Cel- en gentherapie naar de oncologische klinische praktijk,” 2021.
- [25] LUMC, „Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) naar de reguliere klinische zorg,” 2016.
- [26] KPMG, „Kwalitatieve verdieping analyse hiaten geneesmiddelontwikkeling,” 2023.
- [27] ZonMw, „Therapeutische toepassingen van psychedelica. Kansen, uitdagingen en zorginnovatie voor behandelresistente psychiatrische aandoeningen,” 2023.
- [28] ZonMw, „Translationeel onderzoek in beeld. Bundeling van bevindingen op basis van (interne) evaluaties en ervaringen van ZonMw,” 2021.
- [29] Ministerie van VWS, „Bijlage 2. Samenvatting van de status van uitgezette acties op het gebied van ATMP's per thema,” 2023.
- [30] Sánchez-Guijo et al., „Role of hospital exemption in Europe: Position paper from the Spanish advanced therapy network (TERAV),” 2023.
- [31] Ministerie van EZK, „Actieprogramma Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health,” 2020.
- [32] Berenschot, „Evaluatie NADP 2017-2021,” 2022.
- [33] Dutrée en de Visser, „FAST, de kwartiermakerrapportage,” 2020.
- [34] FAST, „Jaarverslag,” 2023.
- [35] Rathenau Instituut, „Gentherapie. Integraal beleid nodig voor faciliteren gentherapie,” 2020.
- [36] Staatscommissie MDMA, „MDMA. Voorbij de extase,” 2024.
- [37] Ministerie van VWS, „Kamerbrief voortgang aanpak antibioticaresistentie,” 2021.

- [38] WOMO, „Overpriced. Drugs developed with Dutch public funding.,” 2019.
- [39] Gupta, „The cost of opportunity. A study on pharmaceutical R&D costs.,” 2019.
- [40] VSNU, NFU, KNAW, NWO en ZonMw, „Ruimte voor ieders talent. Naar een nieuwe balans in het erkennen en waarderen van wetenschappers.,” 2019.
- [41] N. Krishnamurthy, A. A. Grimshaw, S. A. Axson, S. Hee Choe en J. E. Miller, „Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators,” *BMC Health Services Research*, 2022.

Bijlage 1. Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is uitgevoerd door adviesbureau SiRM – Strategies in Regulated Markets – in opdracht van FAST – Centre for Future Affordable Sustainable Therapies. Het onderzoek bestond uit drie fases:

- 1 Opstellen matrix productcategorieën:** In fase 1 richtten we ons op het opstellen van een structuur voor het in te vullen framework. Hiervoor deden we deskresearch, hielden we verkennende (groeps)interviews met experts en deden we een stakeholderanalyse.
- 2 Verzamelen knelpunten en stimuleringsmaatregelen:** In fase 2 richtten we ons op het vullen van het framework met knelpunten, oplossingsrichtingen en stimuleringsmaatregelen. Hiervoor verdiepten we de deskresearch en hielden we focusgroepen met experts rondom twee specifieke onderwerpen.
- 3 Opstellen rapport inclusief framework:** In fase 3 stelden we het rapport op met onze bevindingen op hoofdlijnen, gebaseerd op een grotere mate van detail in het framework in Excel.

Gedurende kwamen we in elke fase bijeen met een begeleidingsgroep, bestaande uit zowel academici als gegadigden uit de industrie, patiëntenorganisaties, het ministerie van VWS en FAST (Tabel 1). De begeleidingsgroep stuurde het proces, gaf feedback en waarborgde de betrokkenheid van belanghebbenden gedurende het traject.

Tabel 1. In de begeleidingsgroep gedurende het traject namen verschillende academici, afgevaardigden van de industrie en overheid deel.

Type organisatie	Organisatie	Naam
Academie	Amsterdam UMC	Carla Hollak
Academie	Amsterdam UMC	Ingrid Kolfshoten
Academie	UMCG	Jos Kosterink
Academie	Radboudumc	Paul Smits
Academie	LUMC	Teun van Gelder
Industrie	Curare	Edwin Spaans
Industrie	Lygature	Ton Rijnders
Patiëntenorganisatie	Involv	Annemiek van Rensen
Semioverheid	FAST	Benien Vingerhoed
Overheid	Ministerie van VWS	Joanna Udo de Haes

Kwalitatief deskresearch

Voor de deskresearch in dit onderzoek analyseerden we verschillende bronnen. We bekeken zowel bronnen aangeleverd door experts uit de begeleidingsgroep, interviews en/of focusgroepen als openbaar beschikbare bronnen. Hierbinnen hadden we geen focus op alleen wetenschappelijke literatuur, maar ook op bredere onderzoeksrapporten met bijvoorbeeld een focus op aanbevelingen aan de Nederlandse overheid. We zochten naar literatuur die de rol van

de academie in geneesmiddelontwikkeling beschreef, zowel in de bredere ontwikkeling als bij ontwikkeling van geneesmiddelen binnen een van de geneesmiddelgroepen waarop wij een focus hadden in dit onderzoek (zie Bijlage 2 voor een korte omschrijving van deze geneesmiddelgroepen).

Interviews en focusgroepen

We voerden in fase 1 in totaal tien interviews met verschillende experts in geneesmiddelontwikkeling (Tabel 2) op basis van een interviewleidraad (Figuur 3).

Tabel 2. We interviewden verschillende stakeholders over academie-gedreven geneesmiddelontwikkeling.

Type organisatie	Organisatie	Naam
Academie	LUMC	Ferenc Scheeren
Academie	UMCU	Renske ten Ham
Academie	Erasmus MC	Pim Pijnappel
Academie	LUMC/DCRT	Willeke van Roon
Academie	UMCG	Robert Schroevers
TTO	AUMC	Sanne Stembert
TTO	LUMC	Diederik Engbersen
TTO	UMCU	Freek van Muiswinkel
Industrie	Ofichem/meds	Weite Oldenziel
Industrie	Galenicap	Hans Platteeuw
Industrie	Orfenix	Vincent van der Wel
Industrie	Tio Farma	Hans Waals
Private financier	EQT Life Sciences	Felice Verduyn-Van Weegen
Overheid	Zorginstituut Nederland	Lonneke Timmers
Overheid	CCMO	Joop van Gerven
Overheid	CBG	Marjon Pasmooij
Publieke financier	ZonMw	Ramon Roozendaal



Interviewthema's en vragen		
Meerwaarde	Knelpunten en stakeholders	Prioritering & deep dive
- Wat zien jullie als de (grootste) meerwaarde van academisch-gedreven geneesmiddelenontwikkeling ten opzichte van ontwikkeling door biotech en/of farmaceutische bedrijven? - Voor welke geneesmiddelgroep(en) uit Bijlage 1 is academisch-gedreven geneesmiddelenontwikkeling vooral van belang? Missen er geneesmiddelgroepen?	- Herkennen jullie de knelpunten uit Bijlage 2? Missen we (grote) knelpunten? - Welke stakeholders uit Bijlage 3 zijn vooral aan zet om de knelpunten op te lossen? Missen we belangrijke stakeholders?	- Welke knelpunten zijn het belangrijkste in termen van ziektelast, unmet medical need en/of kosten? - Voor welke van deze knelpunten bestaan er al initiatieven (vanuit de overheid of daarbuiten)? En werpen deze initiatieven hun vruchten af? - Voor welke van deze knelpunten verwachten jullie dat stimuleringsmaatregelen vanuit de (NLse) overheid vooral invloed kunnen hebben?

Figuur 3. We interviewden experts op basis van een interviewleidraad met vragen over de waarde van de academie, knelpunten en stakeholders in dit veld.



We kijken ook naar knelpunten bij *drug repurposing*. Dit overstijgt categorisering als geneesmiddelgroep.

Bijlage 2. Overzicht van knelpunten per soort knelpunt



• Technische expertise, regulatoire kennis en middelen zijn gefragmenteerd. • Ontoereikende kennis over regelgeving en opbouw dossier. • Moeizame verzameling van overtuigend bewijs bij weesziekten of <i>personalised medicine</i>. • Moeizame onderhandelingen over IP-rechten. • Gerichte focus van academie op bewijzen en publicaties, minder op productontwikkeling. • Integrale benadering van productontwikkeling ontbreekt, verschillende onderzoekers werken weinig samen. • Moeizame inschatting van potentie product. • Stapsgewijze aanpak leidt bij academie tot teveel focus op productie, zonder haalbaarheid in acht te nemen.	 Kennis & cultuur	 Financiering • Onvoldoende toegang tot financiële middelen voor grote klinische studies. • Complex en gefragmenteerd financierings-landschap waarbij continuïteit vaak ontbreekt. • Lage commerciële waarde of hoog risico voorkomt opkopen van producten voor onervulde medische behoeften door industrie. • Onvoldoende financiële ondersteuning ervaren door onderzoekers voor het behandelen van patiënten binnen een HE en het registratietraject.
• Academische productiecapaciteit is niet vergelijkbaar met die van de industrie. • Moeizame rekrutering van proefpersonen.	 Infra-structuur	 Beleid & regelgeving • Regionale verschillen in beleid en investeringsmaatregelen. • Traditionele wet en regelgeving is niet passend. • Verschillende interpretaties van <i>Hospital Exemption (HE)</i> bemoeilijken vergelijking van behandelingen en data. • Strengere eisen aan onderzoek in NL bemoeilijken internationale participatie en daarmee vergroting sample size.

Bijlage 3. Overzicht van stakeholders



In fase 2 organiseerden we twee focusgroepen, met als onderwerp specifieke knelpunten rondom een geneesmiddelgroep. We selecteerden geneesmiddelgroepen:

- 1 Die van groot maatschappelijk belang zijn,
- 2 Waar de toegevoegde waarde van academie-gedreven geneesmiddelontwikkeling groot is,
- 3 Waarbij knelpunten spelen waarvoor niet onlangs aanbevelingen zijn geformuleerd voor VWS (en/of haar ZBO's of uitvoeringsorganisaties) of welke nog niet geheel zijn overgenomen/ingevoerd.
- 4 Waarbij knelpunten spelen waarvoor niet onlangs stimuleringsmaatregelen genomen zijn door VWS (en/of haar ZBO's of uitvoeringsorganisaties) waarvan de resultaten eerst afgewacht moeten worden (onder andere verstrekte subsidies).

De keuze legden we daarnaast ter afstemming voor aan de begeleidingsgroep.

In de focusgroepen bespraken we de volgende vraagstukken met experts in het veld:

- **ATMP's** voor niet-ultra-weesindicaties: In deze focusgroep bespraken we “*Hoe kan de overheid ondersteunen in het (beter) de-risken van ATMP's?*” met een groep van tien stakeholders (Tabel 3).
- **ASO's** (en ATMP's) voor ultra-weesindicaties: In deze focusgroep bespraken we “*Hoe kan de overheid ondersteunen in het naar de patiënt brengen van ASO's en ATMP's met (ultra-)weesindicaties die hoogstwaarschijnlijk niet geregistreerd zullen worden?*” met een groep van tien stakeholders (Tabel 4).

Tabel 3. Aan de focusgroep over het de-risken van ATMP's namen tien stakeholders deel.

Type organisatie	Organisatie	Naam
Patiëntenorganisatie	KWF	Pauline Evers
Patiëntenorganisatie	Spierziekten Nederland	Anja Horemans
Publieke financier	Health~Holland	Nico van Meeteren
Octrooigemachtigde	NLO	Barend Bouma
(andere) publieke ontwikkelaars	Sanquin	Marten Hansen
Academie	LUMC	Pauline Meij
Academie	Erasmus MC	Sofieke de Wilde
Semioverheid	FAST	Marlous Kooijman
Overheid	Ministerie van VWS	Maarten Hazewinkel

Tabel 4. Aan de focusgroep over ultra-weesindicaties en ASO's en ATMP's namen in totaal tien stakeholders deel.

Type organisatie	Organisatie	Naam
Patiëntenorganisatie	VSOP	Mariëtte Driessens
Overheid	CCMO	Joop van Gerven
Overheid	CBG	Marcel Hoefnagel
Academie	Erasmus MC	Isabel Gordalize Alaguero
Academie	LUMC	Erik Niks
Academie	Universiteit Twente	Anneliene Jonker
Academie	LUMC	Eileen van der Stoep
TTO	LUMC	Diederik Engbersen
Semioverheid	FAST	Saco de Visser

Bijlage 2. Omschrijving framework

Naast dit rapport stelden we een framework op in Excel, met hierin in meer detail de onderdelen van dit rapport omschreven. Het Exceldocument is separaat beschikbaar en bestaat uit drie hoofdonderdelen:

- Het **framework zelf**, met daarin alle knelpunten opgehaald in dit onderzoek, met daarbij waar mogelijk een antwoord op de volgende vragen:
 - Wat moet er veranderen?
 - Wat gebeurt er al om de verandering te bewerkstelligen?
 - Wie staan (verder) aan de lat om de verandering vorm te geven?
 - Wat hebben zij voor deze verandering nodig?
 - Wie kan hierin onder andere voorzien en/of faciliteren?

Daarnaast categoriseerden we de knelpunten langs twee assen:

- Geneesmiddelgroep: ASO's, ATMP's, drug repurposing, middelen tegen infectieziekten, radiofarmaca en TTP.
- Categorie: organisatie van de wetenschap (§3.1), kennis en ervaring van de academie (§3.2), financiering (§3.3) en beleid en regelgeving (§3.4).
- Een **dashboard** waarin een overzicht staat van aantallen knelpunten, aanbevelingen en andere onderdelen van de overige tabbladen. Filteren is binnen dit tabblad mogelijk, op bijvoorbeeld geneesmiddelgroep maar ook op aanbevelingen en/of stimuleringsmaatregelen.
- Drie tabbladen met achtergrondinformatie, aanvullend op de informatie in het framework opgenomen:
 - **Initiatieven:** Omschrijving van verschillende initiatieven in het geneesmiddel(ontwikkeling-)veld, met daarbij betrokken stakeholders en wanneer openbaar vergaarde subsidies.
 - **Geneesmiddelgroepen:** Omschrijving van de verschillende geneesmiddelgroepen waarop wij een focus hadden binnen dit onderzoek, met daarbij onder andere de waarde van de academie beschreven.
 - **Stakeholders:** Omschrijving van de verschillende stakeholders betrokken bij academie-gedreven geneesmiddelontwikkeling.