

# Gentherapie

Integraal beleid nodig voor faciliteren gentherapie



## Bericht aan het parlement

De Nederlandse overheid stimuleert op allerlei manieren de ontwikkeling van nieuwe medische behandelvormen, zoals gentherapie. In het politieke debat over gentherapie is veel aandacht voor het aanpassen van de milieuwetgeving om klinisch onderzoek met gentherapie te versnellen en in lijn te brengen met het beleid in andere Europese landen. Maar het waarmaken van de belofte van gentherapie hangt van veel meer aspecten af. In dit Bericht aan het Parlement geeft het Rathenau Instituut drie aandachtspunten voor een verantwoord beleid voor gentherapie:

- Zorg voor integraal beleid voor gentherapie(onderzoek) dat is afgestemd tussen ministeries;
- Beleid dat gentherapieonderzoek faciliteert moet duidelijke voorwaarden stellen voor (rapportage over) veiligheid en effectiviteit;
- Prijs- en innovatiebeleid moeten de beschikbaarheid van, en toegang tot, gentherapie voor patiënten met zeldzame ziekten waarborgen.

### **Belofte van gentherapie**

Gentherapie is een medische behandeling waarbij genetisch materiaal wordt gerepareerd of toegevoegd in de lichaamscellen van een patiënt. De veranderingen worden niet overgedragen aan het nageslacht. Gentherapie wordt voornamelijk ontwikkeld voor erfelijke aandoeningen en bepaalde vormen van kanker. Een vector, een geschikt gemaakt virus, voegt het nieuwe genetische materiaal toe aan de lichaamscellen. De vector kan in het lichaam van de patiënt worden gebracht, maar het is ook mogelijk cellen uit het lichaam van de patiënt te halen en in het lab aan te passen. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de zogenoemde CAR-T-therapieën: afweercellen van de kankerpatiënt worden in het lab genetisch aangepast en vervolgens teruggeplaatst, zodat ze tumoren in het lichaam herkennen en doden. Wetenschappers werken hard aan de ontwikkeling van optimale vectoren. De grote belofte en hoop van gentherapie is dat de patiënt met één of enkele behandelingen volkomen genezen is.

Sinds 2012 is een aantal gentherapieën op de markt gekomen. De uitdagingen van deze therapieën zijn de kostprijs, veiligheid en werkzaamheid. De meest recente gentherapie is met een prijs van 1,9 miljoen euro per behandeling het duurste medicijn ooit. Deze therapie, Zolgensma, is ontwikkeld voor kinderen met een zeldzame spierziekte, spinale musculaire atrofie. In Nederland worden ongeveer twintig kinderen per jaar geboren met deze spierziekte. Een aantal van hen heeft een erg korte levensverwachting. Alhoewel het medicijn al wel wordt toegepast voor behandeling, is er nog weinig bekend over de werkzaamheid en bijwerkingen van Zolgensma. Ook is niet duidelijk of het een verbetering is ten opzichte van het alternatieve geneesmiddel op de Nederlandse markt, Spinraza, dat om de vier maanden moet worden toegediend.

### **Ontwikkeling van gentherapie in Nederland**

De Nederlandse overheid heeft in het kader van het nationaal actieprogramma 'Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health' een nationaal platform opgezet ter stimulering van de ontwikkeling van nieuwe behandelvormen, zoals gentherapie, celtherapie en regeneratieve geneeskunde.<sup>1</sup> In Leiden wordt de publiek-private samenwerking NECSTGEN opgezet, een van de grootste Europese faciliteiten voor gentherapie.<sup>2</sup> En Kite Pharma, onderdeel van het Amerikaanse bedrijf Gilead Sciences, heeft zich gevestigd in Hoofddorp om vanuit Schiphol kankerpatiënten vanuit heel Europa te behandelen met CAR-T-therapie.<sup>3</sup> De ontwikkelingen rondom gentherapie zijn in Nederland dus volop in beweging.

### **Wensen vanuit de biotechnologiesector**

De groeiende biotechnologiesector in Nederland wil voor gentherapie een versnelling van het lab naar de markt bewerkstelligen. Volgens de sector duurde de aanvraagprocedure voor het doen van klinische studies met gentherapie vanwege strenge milieueisen langer dan in andere Europese landen.<sup>4</sup> Daarom heeft het

---

<sup>1</sup> Kamerstuk (2020/02), 29477, 649

<sup>2</sup> LUMC bouwt groot centrum voor stamcelonderzoek, 27 mei 2020. Zie: <https://sleutelstad.nl/2020/05/27/lumc-bouwt-groot-centrum-voor-stamcelonderzoek/>

<sup>3</sup> 'Deal over gentherapie kan uniQure bijna €2 mrd opleveren' Het Financieele Dagblad 26 juni 2020.

<sup>4</sup> 'Gedateerde regels en procedures hinderen opmars gentherapie'. Het Financieel Dagblad, 17 December 2018.

RIVM/Bureau GGO (Genetisch Gemodificeerde Organismen) sinds 2019 het proces van vergunningverlening binnen de huidige beleidskaders geoptimaliseerd, zonder in te boeten op de waarborging van de veiligheid van mens en milieu.<sup>5</sup> Het proces is vereenvoudigd en de doorlooptijd van vergunningaanvragen verkort, waarbij zoveel mogelijk is aangesloten bij de praktijken in andere Europese landen. Hiermee is een beter investeringsklimaat gecreëerd voor (onderzoek naar) gentherapieën in Nederland, maar een gelijk speelveld is nog niet bereikt.<sup>6</sup> Extra wensen van de industrie zijn bijvoorbeeld introductie van een categorie vergunningen met een doorlooptijd van maximaal 28 dagen voor aanvragen waarbij bekend is dat het milieurisico verwaarloosbaar is.<sup>7</sup>

### **Integraal beleid over gentherapie nodig**

Bij politieke besluitvorming over biotechnologiebeleid met GGOs in Nederland gaat het bij gentherapie nu vooral over de verplichte milieuvergunning die wetenschappers en artsen nodig hebben om onderzoek te doen met de genetisch gemodificeerde organismen en genetische gemodificeerde cellen. De minister van IenW is daarvoor verantwoordelijk. Centraal daarbij staan de beoogde lastenvermindering en het oplossen van knelpunten rond de milieuvergunningverlening, zodat Nederland internationale koploper kan worden in gentherapieonderzoek en -ontwikkeling.

Maar de vraag die bij het te vormen overkoepelende beleid rond gentherapie eigenlijk centraal moet staan is: hoe kunnen veilige, werkzame en betaalbare gentherapieën zo efficiënt mogelijk ontwikkeld worden voor patiënten met aandoeningen waarbij gentherapie de meest effectieve en gewenste behandeling is? Daarbij spelen naast het ministerie van IenW ook de ministeries van VWS, EZK en LNV een rol.

Het Rathenau Instituut geeft drie punten die aandacht verdienen om op een verantwoorde manier beleid voor (onderzoek naar) gentherapie te vormen:

#### **1. Zorg voor een integraal beleid voor gentherapieonderzoek dat is afgestemd tussen de ministeries**

**De Tweede Kamerleden moeten er op toezien dat de ministers van IenW, VWS, LNV en EZK zorg dragen voor een integrale, tussen ministeries afgestemde, visie op beleid voor gentherapie. Dat beleid reikt verder dan versoepeling van de vergunningverlening voor gentherapieonderzoek. Ministers en Tweede Kamerleden moeten expliciet zijn in het debat: gentherapieonderzoek is formeel geen behandeling.**

---

<sup>5</sup> Eindrapportage verbeterplan vergunningverlening medische ggo's –samenvatting Zie: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2020/07/01/bijlage-1-samenvatting-eindrapportage-verbeterplan-vergunningverlening-medische-ggo-producten>

<sup>6</sup> Beantwoording Kamervragen over de brief inzake de voortgang bij het oplossen van knelpunten met betrekking tot de vergunningverlening voor gentherapie. 23 januari 2020

<sup>7</sup> HollandBio, reactie op ontwerpbesluit GGO (2020). Zie: <https://www.hollandbio.nl/nieuws/drastische-versnelling-vergunningaanvraag-medische-ggos-nu-door-voor-de-kopgroep/>

De minister van IenW wordt door de biotechnologiesector gevraagd om de uitvoeringspraktijk van de vergunningverlening voor gentherapieonderzoek te verbeteren. Klinische studies zijn inderdaad belangrijk om *toekomstige* patiënten betere zorg te geven, maar de proefpersoon zelf wordt strikt genomen niet *behandeld*. In de praktijk worden klinische studies vaak wel gezien als een laatste reddingsmiddel, vooral bij aandoeningen waar nog geen behandeling voor bestaat. Maar klinische studies *testen* de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe medische behandelingen. Proefpersonen zijn dus blootgesteld aan risico's, terwijl niet bekend is of ze er baat bij hebben.

In het tot dusverre gevoerde politieke debat over gentherapie worden klinisch onderzoek en medische behandeling onvoldoende onderscheiden. Zo lijkt het soms alsof Nederland wetten heeft die behandeling voor patiënten tegenhouden of vertragen, terwijl het in feite gaat over de duur van de aanvraag van het vergunningsproces voor klinische studies vanwege veiligheid voor artsen, verpleegkundigen en familieleden van de patiënt (ofwel in deze context: 'het milieu'). Ook wordt soms gesuggereerd dat door het trage vergunningenproces voor gentherapieonderzoek in Nederland patiënten benadeeld worden. Dit is echter maar ten dele waar. Een gentherapie komt op de markt na de goedkeuring door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), ongeacht *waar* het preklinisch en/of klinisch onderzoek heeft plaatsgevonden.

Beleid dat de belofte van gentherapie aan patiënten kan waarmaken wordt bepaald door veel meer aspecten dan alleen het verbeteren van de uitvoeringspraktijk van de vergunningverlening voor gentherapieonderzoek, zoals we in de volgende twee aandachtspunten verder zullen toelichten.

## **2. Beleid dat gentherapieonderzoek faciliteert moet duidelijke voorwaarden stellen voor (rapportage over) veiligheid en effectiviteit**

**De Tweede Kamerleden moeten erop toezien dat het creëren van een gunstig investeringsklimaat voor klinisch onderzoek samengaat met het creëren van optimale omstandigheden voor proefpersonen in de klinische studies. Hierop moeten de ministers van IenW, VWS, LNV en EZK bij voorkeur gezamenlijk bevraagd worden.**

In klinische studies hebben de deelnemers in het algemeen een kans van negen op tien dat een niet-werkzaam middel wordt getest.<sup>8</sup> Daarnaast blijkt dat ineffectiviteit onvoldoende wordt gerapporteerd.<sup>9</sup> Van maar ongeveer 3% van de klinische studies uitgevoerd in Nederland worden de resultaten binnen een jaar na afronding opgenomen in een Europees register, ten opzichte van bijvoorbeeld 80% in het Verenigd

---

<sup>8</sup> Trends in clinical success rates and therapeutic focus. Nature, 08 mei 2019. Zie: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00074-z>

<sup>9</sup> Clinical Trial Transparency In The Netherlands. Mapping Unreported Drug Trials. Health Action International. Augustus 2020 Zie: [https://haiweb.org/wp-content/uploads/2020/08/Clinical\\_Trial\\_Transparency\\_NL\\_Aug2020.pdf](https://haiweb.org/wp-content/uploads/2020/08/Clinical_Trial_Transparency_NL_Aug2020.pdf)

Koninkrijk.<sup>10</sup> Hierdoor hebben artsen en toezichthouders nauwelijks kennis over de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die in Nederland getest worden. Dit kan leiden tot het onnodig opnieuw testen van een al bewezen, maar niet gerapporteerd, ineffectief, en mogelijk onveilig middel.

Bij gentherapie – net als bij ontwikkeling van andere behandelingen voor zeldzame ziekten – mag de bewijslast voor effectiviteit en veiligheid bovendien lager zijn. Dit heeft te maken met hun status als weesgeneesmiddel.<sup>11</sup> Het idee hierachter is dat het – vanwege het geringe aantal beschikbare patiënten voor deelname aan klinische studies – lastig is om veel onderzoeksresultaten te verzamelen. Een therapie kan daarom ook voorwaardelijke markttoelating krijgen als de resultaten niet compleet zijn, maar de medische noodzaak hoog is. Meestal wordt dan gevraagd om de ontbrekende onderzoeksgegevens aan te leveren, *nadat* de behandeling al op de markt is. Maar dit betekent ook dat deze therapieën op de markt komen zonder voldoende data die werkzaamheid en veiligheid aantonen. En dat terwijl nieuwe, geavanceerde therapieën vaak invasief en onomkeerbaar zijn.

De combinatie van soepelere regels voor gentherapie – zoals de lagere bewijslast voor effectiviteit –, de hogere risico's, en het gebrek aan openbaarheid van onderzoeksgegevens in Nederland vraagt dat meer transparantie moet worden geëist van onderzoeksinstituten en bedrijven, ook bij monitoring van effectiviteit tijdens de toepassingsfase. Tweede Kamerleden kunnen vanuit de verschillende commissies de ministers van IenW, VWS, LNV en EZK hierop bevragen. Maar bij voorkeur gebeurt dit in een integraal debat.

### **3. Prijs- en innovatiebeleid moeten de beschikbaarheid van, en toegang tot, gentherapie voor patiënten met zeldzame ziekten waarborgen.**

**De Tweede Kamerleden moeten erop toezien dat bij nieuw prijs- en innovatiebeleid van de ministers de kosten beheersbaar blijven en gentherapie toch beschikbaar komt voor patiënten met zeldzame, erfelijke ziekten waar nog geen behandeling voor bestaat, en waarbij gentherapie effectief, maar niet economisch rendabel zal zijn.**

Omdat het commercieel niet rendabel is onder normale marktomstandigheden medicijnen te ontwikkelen voor zeldzame ziekten, stimuleert de Europese Unie dit sinds 1999 door o.a. subsidies voor het onderzoek, snellere registratie, en marktexclusiviteit van tien jaar, als onderdeel van het weesgeneesmiddelenbeleid. Uit een recente evaluatie blijkt echter dat het weesgeneesmiddelenbeleid een aantal ongewenste

---

<sup>10</sup> 'Universiteiten maken resultaten van medicijnonderzoek nauwelijks openbaar.' NRC 19-08-2020 Zie: <https://www.nrc.nl/nieuws/2020/08/19/medicijnonderzoek-niet-publiek-a4009274>

<sup>11</sup> De ontwikkeling van gentherapieën valt onder speciale regelgeving voor zeldzame ziekten. In 2000 trad de Verordening (EG) Nr. 141/2000 inzake weesgeneesmiddelen in werking. Door te zorgen voor langere marktexclusiviteit en snellere goedkeuringsprotocollen wil de de EU de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen voor zeldzame ziektes stimuleren.

neveneffecten heeft gehad, waarvoor oplossingen nodig zijn. We belichten hier twee neveneffecten.

### **Neveneffecten van weesgeneesmiddelenstatus**

In de evaluatie komt naar voren dat weesgeneesmiddelen voornamelijk ontwikkeld worden voor aandoeningen waarvoor dat relatief kosteneffectief kan. Daar neemt het aantal beschikbare behandelingen dan ook snel toe. Voor cel- en gentherapie vonden in 2019 inderdaad de meeste klinische studies plaats op het gebied van kanker.<sup>12</sup> Een eerste neveneffect kan dus zijn dat patiënten met zeer zeldzame erfelijke ziekten alsnog niet zullen profiteren van de opgedane kennis in het veld.

Door de marktexclusiviteit van het weesgeneesmiddel is onderhandeling over de prijs lastiger en komt het middel meestal op de markt met een exorbitante prijs. Tegelijkertijd zoekt het bedrijf dat het geneesmiddel ontwikkelde vaak verder naar meer indicaties waarvoor het middel gebruikt kan worden. Hierdoor is voor het geneesmiddel het aantal patiënten ineens niet meer heel laag, maar de prijs blijft onveranderd hoog, en dus stijgen de Nederlandse zorgkosten onnodig. Ongeveer 15% van de weesgeneesmiddelen heeft een jaarlijkse omzet van meer dan €100 miljoen.<sup>13</sup> Heeft een dergelijk geneesmiddel stimulerend beleid nodig met een langere marktexclusiviteit? Als de verwachte stijging van gentherapieën doorzet, kunnen we dus als neveneffect een enorme toename van zorgkosten verwachten.

### **Kostendiscussie**

De hoge prijs van nieuwe gentherapieën moet gezien worden in de bredere discussie over de hoge kosten van medicijnen die sinds enkele jaren wordt gevoerd in Nederland. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) geeft in haar Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020<sup>14</sup> aan dat de betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg onder druk staat, omdat er meer nieuwe dure geneesmiddelen op de markt komen.

De industrie stelt dat de hoge prijzen gerechtvaardigd zijn om de ontwikkeling van geneesmiddelen te bekostigen. Maar de vraag is of dat terecht is: steeds vaker nemen farmaceuten de ontwikkeling van medicijnen pas over als het geneesmiddel al in een ver stadium van ontwikkeling is. Zo is het duurste geneesmiddel en de duurste gentherapie Zolgensma in eerste instantie ontwikkeld door een non-profit onderzoeksinstituut, en pas na verdere ontwikkeling door een start-up, in 2018 (één jaar voordat de behandeling werd goedgekeurd voor gebruik in de VS) overgenomen door Novartis.

---

<sup>12</sup> Patiënt als leverancier en ontvanger Zie:

<https://publicaties.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/magazine/gentherapie/patient-als-leverancier/#kansen>

<sup>13</sup> Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 11-08-2020 Zie:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation\\_eval\\_swd\\_2020-163\\_part-1.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf)

<sup>14</sup> [https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC\\_305909\\_22/1/](https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/)

### **Mogelijke oplossingen**

Er zijn mogelijkheden om de hoge prijzen van gentherapie tegen te gaan. Omdat er vaak publiek geld is uitgegeven aan de ontwikkeling van geneesmiddelen, ook gentherapieën, is er in Frankrijk een wetsvoorstel aangenomen dat farmaceutische bedrijven verplicht om publieke financiering bekend te maken als een geneesmiddel op de Franse markt komt. Hiermee kan dan rekening worden gehouden bij het onderhandelen over vergoedingsprijzen. Dit model zou Nederland kunnen overnemen.

Een andere oplossing voor de hoge prijs van geneesmiddelen kan gezocht worden in maatschappelijk verantwoord licentiëren. Onlangs brachten de NFU en VSNU een leidraad Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (MVL-toolkit)<sup>15</sup> uit die kennisinstellingen helpt voorwaarden te stellen aan bedrijven over toekomstig gebruik van hun geïncubeerde kennis. Daarbij hoort ook de zorg voor licenties die bevorderen dat de prijsstelling van uiteindelijke producten en/of diensten de toegankelijkheid niet in gevaar brengt.

Tot slot kan geput worden uit de aanbevelingen die in 2018 werden gegeven in het kader van de kennisagenda Regeneratieve Geneeskunde<sup>16</sup>, zoals het oprichten van een regieorgaan zonder winstoogmerk dat een routekaart maakt voor vervolgstappen op het gebied van samenwerking, financiering en wetgeving.

### **Conclusie**

De overheid kan de koers van innovatie rond gentherapie sturen, maar moet daarbij duidelijke voorwaarden stellen aan veiligheid, effectiviteit en rapportage, ook ná het eventueel op de markt brengen. In dit Bericht is een deel van de complexiteit waarmee we te maken hebben weergegeven. We maken duidelijk dat een gezamenlijk beleid van de verschillende ministeries (VWS, LNV, IenW en EZK) bepalend is.

Beleidsmaatregelen voor (klinisch) onderzoek, octrooirecht, markttoelating en prijsbepaling moeten op elkaar worden afgestemd. Daarbij moet de juiste stimulans worden gegeven om bewezen veilige en werkbare medicijnen beschikbaar te maken, denkend aan de belangen van patiënten. En voorbij de Nederlandse concurrentiepositie als het gaat om bedrijvigheid en wetenschappelijke publicaties.

---

<sup>15</sup> Toolkit Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren 27 augustus 2020 Zie: <https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentieren>

<sup>16</sup> <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/kennisagenda-regeneratieve-geneeskunde/>

### **Relevante publicaties**

Het Rathenau Instituut draagt bij aan de politieke en publieke meningsvorming over onder andere biotechnologie. Dit heeft de afgelopen jaren geleid tot een aantal publicaties die de basis vormden voor dit Bericht aan het Parlement, zie [www.rathenau.nl](http://www.rathenau.nl).

Moderne biotechnologie in Nederland (Rapport, 2016)

Doelgericht digitaliseren (Rapport, 2018)

Vijf aanbevelingen voor beloftevolle geneeskunde (Artikel, 2018)

Missiegericht innovatiebeleid in uitvoering (Bericht aan Parlement, 2019)

Missiegericht innovatiebeleid vraagt samenwerking tussen lokaal en nationaal niveau (Bericht aan Parlement, 2020)