

De genen waar het om gaat

Een verkenning van maatschappelijk
verantwoorde ontwikkeling van genterapie



Auteurs

Michelle Habets, Yayouk Willems en Petra Verhoef

Redactie

Afdeling Communicatie

Illustraties

Afdeling Communicatie

Foto omslag

Shutterstock

Bij voorkeur citeren als:

Rathenau Instituut (2023) De genen waar het om gaat – Een verkenning van maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van genterapie. Den Haag. Auteurs: Habets, M., Y. Willems en P. Verhoef

Met medewerking van Marc Groenen

Voorwoord

Ze maken grote indruk op me: verhalen over jonge kinderen met een ernstige, genetische aandoening. Ze komen in het nieuws als er een nieuwe gentherapie is, die hoop biedt op een lang en gezond leven. Soms wordt een crowdfunding-actie opgezet, als de peperdure behandeling niet wordt vergoed. Helaas levert de behandeling niet altijd op wat ervan verwacht werd.

Naast alle emoties zijn hoge verwachtingen en hoge kosten terugkerende elementen in dit soort berichten. Die verwachtingen komen niet uit het niets. De technologische ontwikkelingen rond gentherapie – medische behandelingen waarbij het DNA wordt aangepast – buitelen de afgelopen jaren over elkaar heen en kunnen in potentie veel betekenen voor patiënten. De hoge kosten zijn regelmatig onderwerp van het maatschappelijke en politieke gesprek over gentherapie.

Maar de technologie en kosten zijn niet de enige factoren die bepalen of gentherapie binnenkort het leven van patiënten op grote schaal gaat verbeteren. Uit onze jarenlange onderzoekservaring weten we dat bij de ontwikkeling van nieuwe technologie vaak voorbij wordt gegaan aan analyse van brede maatschappelijke factoren, die invloed hebben op de inbedding ervan. Gezien de groeiende mogelijkheden van DNA-technologie en de toenemende publieke investeringen groeit de urgentie om hier helder inzicht in te krijgen. Vanuit onze onafhankelijke positie hebben we daarom het krachtenveld rond onderzoek, innovatie en implementatie van gentherapie in kaart gebracht.

We concluderen dat een aantal aspecten onderbelicht is in het huidige overheidsbeleid. We vragen aandacht voor onder meer de beperkte bewijslast van gentherapieën, en we benoemen mogelijkheden voor beleidsmakers en politici om gentherapie een verantwoorde plek te geven in onze publieke gezondheidszorg. Dit onderzoek maakt deel uit van onze bredere verkenning van de invloed van CRISPR-Cas9 en andere *gene editing*-technieken op de maatschappij. Binnen ons Werkprogramma 2023-2024 blijven we ons hierop richten. Zo willen we bijdragen aan verantwoorde ontwikkeling van deze technologie. Opdat u en ik in de nabije toekomst steeds meer berichten kunnen lezen over jonge mensen met een erfelijke aandoening die dankzij gentherapie een lang en gezond leven tegemoet gaan.

Prof. dr. ir. Eefje Cuppen

Directeur Rathenau Instituut

Samenvatting

De eerste genterapieën zijn op de markt: medische behandelingen waarbij het genetisch materiaal in lichaamcellen van patiënten wordt aangepast. De komende jaren zullen naar verwachting veel nieuwe genterapieën volgen voor een breed scala aan aandoeningen. Van spierziekten, blindheid en bloedziekten tot verschillende soorten kanker en infectieziekten. De verwachting is dat genterapieën de geneeskunde radicaal zullen veranderen. In theorie is namelijk slechts één enkele behandeling nodig om de onderliggende oorzaak van een ziekte rechtstreeks aan te pakken. Dit maakt genterapie tot een potentiële *gamechanger* in de medische zorg.

Onderzoek naar genterapie, en naar regeneratieve geneeskunde in brede zin, staat op de Nederlandse politieke agenda. De overheid zet in op het versnellen van genterapie-ontwikkeling en op het creëren van een gunstig vestigingsklimaat voor biotechbedrijven en de farmaceutische industrie in Nederland. De komst van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (*European Medicines Agency*, EMA) naar Amsterdam in 2019 wordt gezien als een enorme kans voor Nederland om zich te ontwikkelen tot een ecosysteem voor onderzoek en innovatie op het gebied van *Life Sciences & Health* (LSH) waaronder ook genterapie. Met het huidige innovatiebeleid wil de overheid genterapie sneller bij de patiënt brengen (het gezondheidsdoel), een reductie in gezondheidskosten realiseren (het gezondheidszorgdoel) en het vestigingsklimaat verbeteren om bedrijven aan te trekken en zo de economie te stimuleren (het economisch doel).

Elke nieuwe technologie met de potentie van radicale vernieuwing zorgt voor onzekerheid, zo ook genterapie. Er is bijvoorbeeld nog geen accuraat beeld van de langetermijnwerkzaamheid en veiligheid van genterapieën die op de markt zijn. Ook zijn er nog vele technische uitdagingen, zowel bij de genterapieën zelf als bij de technologie die de genterapie in de cel moet brengen (de vector). Daarnaast is de prijs van genterapie hoger dan die van elke andere therapeutische behandeling op de markt.

Gezien de snelle technologische ontwikkelingen, de groei aan klinische studies, de hoge verwachtingen van patiënten en de enorme investeringen van de overheid en bedrijven, is het belangrijk om na te denken hoe het overheidsbeleid een maatschappelijk verantwoorde genterapie-ontwikkeling kan stimuleren, en hoe deze nieuwe therapie kan worden ingebed in de gezondheidszorg.

Eerder onderzoek van onder meer het Rathenau Instituut heeft laten zien dat bij maatschappelijk verantwoorde technologische vernieuwing maatschappelijke doelen centraal dienen te staan. Ook moet er vroeg in het onderzoeks- en ontwikkelproces aandacht zijn voor niet alleen de technische en economische uitdagingen maar ook voor juridische, organisatorische en sociaal-culturele aspecten. Om te anticiperen op deze wisselwerking met de maatschappelijke omgeving moeten belangen en perspectieven van alle relevante stakeholders uit de samenleving, zoals patiënten, wetenschappers, bedrijven en burgers, tijdig worden betrokken. Bij de ontwikkeling van medische behandelingen ontbreekt nog te vaak een analyse van deze maatschappelijke omgeving. In het geval van genterapie vraagt dit om een begrip van de vele factoren die invloed hebben op hoe genterapie wordt ontwikkeld en in de samenleving kan worden benut, en een begrip van hoe deze factoren elkaar beïnvloeden.

Doel en aanpak

Het doel van deze verkenning is inzicht krijgen in een aantal uitdagingen die een verantwoorde ontwikkeling en inbedding van genterapie bemoeilijken. Hierbij staan de hoge kosten en de lagere bewijslast van de werkzaamheid ten opzichte van traditionele medicijnen voor het op de markt komen van genterapieën centraal. Maar ook een mogelijk toekomstige verdringing van andere zorg is een uitdaging die gepaard gaat met inbedding van dure genterapieën in ons gezondheidssysteem. Met deze verkenning willen we het maatschappelijke en politieke debat over genterapie informeren en inzicht geven over een aantal factoren die een rol spelen bij een maatschappelijke verantwoorde ontwikkeling en implementatie van genterapie. Deze verkenning is niet bedoeld om een uitputtend overzicht van factoren te geven.

Allereerst analyseren we het huidige innovatiebeleid van de overheid rond genterapie en geneesmiddelenontwikkeling. Daarnaast analyseren we de maatschappelijke omgeving, waaronder regelgeving en afspraken in het huidige wetenschapssysteem en het prijsstelsel in het Nederlandse gezondheidszorgsysteem.

Inzichten uit deze verkenning

De verwachtingen van genterapie zijn enorm hoog. Er zijn tot nu toe ook al resultaten geboekt. Zo rapporteerden onderzoekers eind 2022 bijvoorbeeld dat ze tien kinderen hadden geholpen die leden aan een zeldzame vorm van SCID (*severe combined immunodeficiency syndrome*), ook wel bekend als 'bubbelkinderen'. De gebruikte genterapie herstelde hun immuunsysteem. Tegelijkertijd geven de onderzoekers aan dat grotere en langdurige studies nodig zijn om de veiligheid en werkzaamheid verder te kunnen beoordelen.

Veel genterapieën bevinden zich in de (pre)klinische fase, waar wetenschappers de werkzaamheid en de bijwerkingen onderzoeken bij proefpersonen. Vooral nog is de techniek risicovol, en wetenschappers staan voor een aantal technische uitdagingen. Ook is er onduidelijkheid rondom de veiligheid en werkzaamheid van genterapieën die al marktgoedkeuring hebben gekregen. En er is onzekerheid of dure genterapieën straks allemaal vergoed (kunnen) worden. Bovendien geeft marktoegang en vergoeding in het basispakket geen garanties voor toekomstige patiënten, aangezien genterapieën commercieel kunnen falen.

Genterapie-onderzoek is een miljardenindustrie en grote farmaceutische bedrijven en de Nederlandse overheid investeren in een ondernemings- en vestigingsklimaat waarin het bevorderlijk is om genterapieën te ontwikkelen. De overheid doet dit door middel van technologie-gedreven onderzoeks- en innovatiebeleid en de modernisering van regelgeving voor (klinisch) onderzoek. Deze zouden de voorwaarden creëren om medische producten in Nederland te laten ontwikkelen, valideren, opschalen, en introduceren door bedrijven die ze vervolgens wereldwijd exporteren. De aanname is dat de Nederlandse overheid investeringen in deze sector terugverdient door onder andere economische groei, buitenlandse investeringen en het creëren van banen.

Economisch doel

We staan stil bij de aanname dat de investeringen in onderzoek en innovatie van de Nederlandse overheid zullen bijdragen aan economische groei in Nederland. Op basis van de beperkte hoeveelheid gegevens is het lastig gebleken om het beleid hierop te evalueren. Het is van belang dat er een evaluatie kan plaatsvinden van de effectiviteit van investeringen in genterapie op R&D-productiviteit en economische groei. Dit kan alleen als er meer transparantie komt in het totale bedrag aan publieke financiering van geneesmiddelenontwikkeling in Nederland en er een eenduidig beeld ontstaat van de *Life Sciences & Health* sector.

Het Rathenau Instituut signaleert bovendien dat het huidige innovatiebeleid in de *Life Science & Health* sector voornamelijk gecentreerd is rondom economische belangen. Het ministerie van Economische Zaken kijkt naar de LSH-sector als een economische sector met exportkansen. Ondanks dat het innovatiebeleid in toenemende mate gericht is op het bijdragen aan het oplossen van maatschappelijke uitdagingen, staat in de praktijk het verdienvermogen en het wegnemen van belemmeringen in de werking van het innovatiesysteem nog steeds centraal. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport beschouwt de LSH-sector als leverancier van betere en meer betaalbare zorg. En hoewel de vooronderstelling van het economisch-gefocusste beleid is dat het tevens zal leiden tot een verbetering van genezingskansen en verbetering van kwaliteit van leven van diverse groepen patiënten én dat de kosten van de zorg zullen dalen, is dit nog

maar de vraag. De doelen hoeven niet in elkaars verlengde te liggen. We stellen dat genterapie in een breder perspectief dient te worden beschouwd om naast het economische doel ook het gezondheidsdoel (therapie sneller bij de patiënt) en gezondheidszorgdoel (betaalbare zorg) te dienen.

Betaalbare zorg

In het maatschappelijke en politieke debat is er aandacht voor de hoge kosten van genterapieën. Dure geneesmiddelen maken een steeds groter deel uit van de kosten in de gezondheidszorg, die sterk oplopen door een vergrijzende bevolking. Met de komst van vele nieuwe genterapieën – juist ook voor ziekten als kanker en neurodegeneratieve ziekten – zal de betaalbaarheid hiervan een uitdaging zijn. De farmaceutische industrie stelt dat de hoge kosten van genterapieën gerechtvaardigd zijn, maar wil tegelijkertijd geen transparantie geven over de kostenopbouw die deze rechtvaardiging zou kunnen onderbouwen. Maatschappelijke organisaties concluderen dat deze hoge kosten niet gerechtvaardigd zijn, aangezien het weesgeneesmiddelenbeleid al allerlei (prijs)voordeel biedt en genterapieën vaak gedeeltelijk zijn ontwikkeld door academische centra. Bovendien blijkt dat de winst van grote farmaceutische bedrijven voornamelijk gaat naar aandeelhouders, stock buybacks en marketing, en dus niet naar investeringen in R&D.

Er zijn ideeën over hoe de kosten kunnen worden verlaagd of hoe de hoge kosten toch maatschappelijk gedragen kunnen worden. We laten zien dat er oplossingen zijn aan de voorkant en aan het einde van de ontwikkelingsketen. We concluderen dat oplossingen aan de voorkant effectiever zullen zijn, omdat op deze manier de overheid een gelijkwaardigere positie krijgt ten opzichte van de farmaceutische industrie.

Om een betere prijsstelling te realiseren, lijkt het verstandig dat de overheid inzet op het stellen van voorwaarden bij publieke investeringen in geneesmiddelenontwikkeling. Hiervoor kan de leidraad Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (MVL-toolkit) worden ingezet, maar dit zal alleen het gewenste effect opleveren als deze aangescherpt wordt. Ook kan de overheid scherpere voorwaarden stellen bij opname van genterapieën in het basispakket, zoals het opstellen van betalingsregelingen en fase IV-onderzoek, waarbij de werkzaamheid van een genterapie in de praktijk wordt geëvalueerd in termen van een verbetering van kwaliteit van leven van de patiënt, of levensverlenging. En dus niet enkel evaluatie op surrogaat eindpunten (bijvoorbeeld stagnatie of reductie van tumorgroei). Want in dat laatste geval blijft het mogelijk dat de maatschappij mee blijft betalen aan dure genterapieën die niet noodzakelijk het leven van patiënten verbeteren.

Gezondheidsdoel

We bespreken of het huidige innovatiebeleid ervoor gaat zorgen dat gentherapie sneller bij de patiënt komt (het gezondheidsdoel van het innovatiebeleid). We concluderen dat er een kans is dat het huidige innovatiebeleid er maar beperkt in zal slagen om onderzoek naar en ontwikkeling van gentherapie voor zeldzame genetische aandoeningen te stimuleren. Mogelijk gaat een (groot) deel van het geld naar kansrijke en daarom 'crowded areas'. Dat zijn aandoeningen die voor fabrikanten commercieel aantrekkelijk zijn, en waar al vele therapieën voor ontwikkeld worden of op de markt voor zijn.

Ook bespreken we kort andere manieren waarop je beleid zou kunnen inzetten om gentherapie sneller bij de patienten te brengen. Het gaat bijvoorbeeld om inzet op het verbeteren van de kwaliteit van onderzoeksresultaten (zowel preklinisch als klinisch onderzoek) en het wegnemen van de (bekende) onvolkomenheden in ons wetenschapssysteem. Te denken valt aan consequent rapporteren van onderzoeksresultaten (ook negatieve studies), meer replicatieonderzoek en vernieuwing van preklinische onderzoeksmodellen. Hoewel deze extra wetenschappelijke rigiditeit haaks lijkt te staan op innovatiesnelheid, kan het uiteindelijk leiden tot minder verspilling van onderzoeksmiddelen en tijd, en meer voortbouwing op elkaars kennis, en daarmee versnelling in innovatie. Daarnaast kan een inzet op uitgebreider fase-IV-onderzoek tot een beter beeld leiden van de werkzaamheid en risico's voor het gebruik van gentherapieën. Ook dit komt patiënten ten goede.

Proefpersonen

In een toekomst waarin gentherapie-ontwikkeling in toenemende mate in Nederland zal plaatsvinden, spelen proefpersonen een belangrijke rol. Gezien de risico's die de proefpersonen lopen én de relatief kleine kans op therapeutische winst in fase I-onderzoeken, is het van belang dat de overheid, bedrijven en de medische sector hierbij stilstaan. Ondanks dat er wetten zijn om proefpersonen te beschermen, vinden er (nog steeds) klinische studies plaats die geen robuuste nieuwe medische kennis opleveren, bijvoorbeeld omdat ze niet goed zijn opgezet of omdat de resultaten niet zijn gepubliceerd. Nederland zou zich kunnen inzetten om dit te voorkomen. Als Nederland een gunstig economisch klimaat voor gentherapie-onderzoek creëert, is het belangrijk dat het ook duidelijk de belangen van de proefpersoon in het vizier heeft.

Conclusies en aanbevelingen

Gebaseerd op de bevindingen en de aanbevelingen uit de verschillende hoofdstukken, hebben we onderstaande overkoepelende aanbevelingen geformuleerd.

Ontwikkel een nieuwe beleidstheorie voor het innovatiebeleid en stel voorwaarden aan publieke financiering van genterapie-onderzoek

De beleidstheorie voor het innovatiebeleid voor economische doelen is anders dan de beleidstheorie voor innovatiebeleid voor het vergroten van de gezondheid of verlagen van de kosten van de gezondheidszorg. Het bedrijfsleven financieel ondersteunen om te innoveren is namelijk niet per se de meest efficiënte of effectieve manier om gezondheids(zorg)doelen te realiseren. De uitdaging is om deze beleidstheorieën op een betere manier met elkaar te combineren.

Maak daarom als overheid een duidelijke beleidstheorie voor het innovatiebeleid waarin de verhouding tussen economische doelen en gezondheids(zorg)doelen beter wordt uitgewerkt. De overheid kan sturen opdat bedrijven een grotere maatschappelijke bijdrage gaan leveren. In een recent rapport betoogt de WRR dat het bedrijfsleven veel potentieel heeft om problemen op te lossen, maar dat overheidsbeleid vaak de verkeerde prikkels geeft.

Financiële investeringen in bedrijven vanuit economisch perspectief zijn niet noodzakelijk ook optimale investeringen om de gezondheid van burgers of patiënten met een erfelijke aandoening te verbeteren. Bovendien is (nog) niet duidelijk of de huidige toename in financiële investeringen inderdaad gaat leiden tot economische groei of groei in R&D-productiviteit.

Zorg snel voor een oplossing voor de hoge prijzen van genterapieën

Met een vergrijzende bevolking en een toenemend aantal genterapieën en andere innovatieve therapieën, zal de zorg steeds meer onder druk komen te staan vanwege de hoge kosten van deze behandelingen. Daarom raadt het Rathenau Instituut de overheid aan om voortgang te maken met haar intentie om de prijs van dure weesgeneesmiddelen omlaag te brengen. Ondanks dat vele ministers van VWS in voorgaande kabinetten zich hebben ingezet voor een daling van de hoge medicijnprijzen, zijn de prijzen de afgelopen decennia gestegen. Serieus werk maken van een daling van de prijzen voor genterapieën zal onvermijdelijk frictie met (grote) farmaceutische bedrijven met zich mee brengen. Daarom is het van belang dat de minister van VWS Europese collega's erbij betrekt, want Nederland kan dit niet alleen. De samenleving is erbij gebaat als Europese lidstaten samen voorwaarden stellen aan het vergoeden van genterapieën, waaronder prijsvoorwaarden.

Het is belangrijk dat de politiek bewuste keuzes maakt over welke zorg in het basispakket wordt opgenomen. Anders ligt het gevaar op de loer dat deze keuzes ad hoc worden genomen of worden overgelaten aan veldpartijen. Dat kan leiden tot het verzekeren van de geneesmiddelen waarvan de lobby het grootst is, wat weer tot gevolg kan hebben dat gekort wordt op preventie en revalidatie, ten behoeve

van dure, innovatieve geneesmiddelen. Bij deze politieke keuzes over welke zorg vergoed wordt, is het aanbevolen dat de maatschappij betrokken wordt.

Verlies de rol en kwetsbaarheid van de proefpersoon niet uit het oog

De overheid zet in op een innovatiestrategie waarbij proefpersonen een belangrijke rol hebben, maar deze rol wordt bijna nooit expliciet genoemd in het maatschappelijk en politiek debat over genterapie(-onderzoek). Als Nederland klinisch onderzoek naar genterapie en andere geavanceerde therapieën wil stimuleren, dan dienen ook de belangen van de proefpersoon meegewogen te worden. Het is van belang dat de overheid, bedrijven, wetenschappers en de medische sector stilstaan bij het feit dat proefpersonen hoge risico's kunnen lopen, dat de proefpersonen zelf een relatief kleine kans op genezing hebben, én dat klinische studies vaak nog relatief weinig directe waarde hebben voor toekomstige patiënten.

Tot slot

In deze verkenning hebben we een aantal belangrijke uitdagingen belicht die spelen bij de ontwikkeling en inbedding van genterapie in ons zorgstelsel. Het aanpakken van deze uitdagingen is noodzakelijk om ervoor te zorgen dat we genterapieën op een maatschappelijk verantwoorde manier ontwikkelen: betaalbaar, werkzaam, met oog voor proefpersonen, patiënten en het publieke belang. We hopen dat dit rapport zal bijdragen tot een verbreding van zowel het politieke als maatschappelijke debat.

Inhoud

Voorwoord.....	3
Samenvatting	4
1 Inleiding.....	14
1.1 Klinisch onderzoek naar gentherapie floreert.....	15
1.2 Gentherapie in Nederland	16
1.3 Aanleiding van dit onderzoek.....	18
1.4 Doel van deze verkenning	21
1.5 Methoden	21
1.6 Leeswijzer	22
Deel I. Ontwikkelingen in het gentherapieveld.....	24
2 Gentherapie in het kort.....	25
2.1 De ontwikkeling van gentherapie.....	25
2.2 Ontstaan van mutaties in het DNA	26
2.3 Monogenetische en multifacteriële aandoeningen	27
2.4 Genetische veranderingen tijdens het leven	28
2.5 Behandelingsmogelijkheden van gentherapie	28
2.6 Gentherapie voor de behandeling van kanker	30
2.7 Geschiedenis van gentherapie.....	32
2.8 Uitdagingen van klinisch onderzoek naar gentherapie	34
2.8.1 Risico op bijwerkingen	36
2.8.2 Beperkt aantal proefpersonen.....	37
2.8.3 Dubbelblind onderzoek vaak niet mogelijk	37
2.9 Gentherapieën op de Europese markt	39
2.10 Samenvatting.....	42
3 Beleid ter bevordering van gentherapieën.....	43
3.1 Modernisering van regelgeving.....	44
3.2 Overheidsinvesteringen in de Life Sciences & Health-sector ..	46
3.2.1 (Gentherapeutisch) translationeel onderzoek.....	47
3.2.2 Health~Holland: missiegedreven topsectoren beleid	48
3.2.3 Het Nationaal Groeifonds	48
3.2.4 Het Versnellingsfonds.....	49
3.2.5 Actieprogramma en FAST	49

3.3	Samenvatting.....	50
Deel II. Groeiende ambities en maatschappelijke zorgen		51
4	Effecten van innovatiebeleid om gentherapie te stimuleren.....	52
4.1	Doeltreffendheid van innovatiebeleid	52
4.1.1	Aantal bedrijven en banen als maat voor economisch profijt..	53
4.1.2	R&D-productiviteit als maat voor economisch profijt	53
4.1.3	Afnemende private investeringen in farmacie en biotechnologie	54
4.2	De maatschappij draagt steeds meer financiële risico's	55
4.3	Evalueer het innovatiebeleid	56
4.4	Het belang van passend innovatiebeleid voor de patiënt.....	56
4.4.1	Factoren die innovatiesnelheid beïnvloeden.....	58
4.5	Conclusie & aanbevelingen	59
5	Gentherapieën en de betaalbaarheid van de zorg	61
5.1	Toenemende zorgkosten door dure geneesmiddelen	61
5.1.1	Zijn de hoge kosten van geneesmiddelen te rechtvaardigen? 63	
5.1.2	Zijn de hoge kosten van <i>gentherapieën</i> te rechtvaardigen?	64
5.2	Gentherapieën beschikbaar maken en de zorg betaalbaar houden	66
5.3	Oplossingen aan het einde van de ontwikkelingsketen	67
5.3.1	<i>Pay for performance</i>	67
5.3.2	Transparantie tijdens onderhandelingen over de prijs.....	69
5.3.3	Het Europees mededingingsrecht en dwanglicenties	70
5.4	Oplossingen aan het begin van de ontwikkelingsketen	71
5.4.1	Maatschappelijk verantwoord licentiëren: poging tot voorwaarden.....	72
5.5	Conclusie & aanbevelingen	74
6	De patiënt als proefpersoon is onderbelicht in het debat	77
6.1	Onderscheid tussen klinisch onderzoek en medische behandeling	77
6.2	Proefpersonen nemen grote risico's	79
6.3	Overige uitdagingen bij klinisch onderzoek.....	80
6.3.1	Kwaliteit van preklinisch onderzoek	81
6.3.2	Farmacologische eindpunten in plaats van klinische	83
6.3.3	Beperkte omvang testgroep	84
6.3.4	Onderrapportage resultaten klinische studies.....	85
6.4	Conclusies & aanbevelingen	86

Deel III. Aanbevelingen voor verantwoorde genterapie-ontwikkeling	89
7 Conclusies en aanbevelingen	90
7.1 Ontwikkel een nieuwe beleidstheorie voor innovatiebeleid	91
7.2 Zorg snel voor een oplossing voor de hoge prijzen van genterapieën.....	93
7.3 Verlies kwetsbaarheid proefpersonen niet uit het oog.....	94
8 Literatuurlijst	96
9 Begrippenlijst	101
10 Afkortingenlijst.....	104

1 Inleiding

In april 2003 waren de onderzoekers van *The Human Genome Project* er na 13 jaren in geslaagd om het volledige menselijke genoom in kaart te brengen.¹ Dit leidde tot grote verwachtingen, want wetenschappers konden hiermee de genetische oorzaak van ziektes beter doorgronden én medische behandelingen ontwikkelen, waaronder ook gentherapie. Hiermee kwam een toekomst met medische behandelingen voor patiënten met zeldzame aandoeningen zoals erfelijke spierziekten, blindheid en bloedziekten, ineens een stap dichterbij.

Gentherapie is de verzamelnaam voor medische behandelingen waarbij het genetisch materiaal (DNA) in de lichaamscellen van een patiënt wordt aangepast. In theorie is één enkele behandeling voldoende, doordat gentherapie met een gerichte DNA-aanpassing de onderliggende oorzaak van de ziekte rechtstreeks aanpakt en zo lichaamsfuncties kan repareren. Daarmee zou gentherapie patiënten kunnen genezen in plaats van de symptomen van de ziekte bestrijden, zoals veel huidige behandelingen doen. Hierdoor zijn langdurige, kostbare medische behandelingen dus mogelijk niet meer nodig. Dit maakt gentherapie tot een potentiële *gamechanger* in de medische zorg.

Het Nederlandse bedrijf Uniqure bracht in 2012 de eerste gentherapie, Glybera, op de Europese markt.² Deze gentherapie was ontwikkeld voor volwassen patiënten met een zeldzame genetische aandoening: lipoproteïne lipasedeficiëntie (LPL-deficiëntie). Patiënten met deze stofwisselingsziekte produceren geen LPL, een enzym dat belangrijk is in het vetmetabolisme. Zij hebben daarom levenslang een strikt vetarm dieet. Desondanks krijgen sommige patiënten alsnog pancreatitis (ontsteking van de alveesklier), een ernstige en levensbedreigende aandoening. Met de komst van Glybera werd het mogelijk om spiercellen van deze patiënten het ontbrekende enzym te laten produceren, door een virus (als drager van het gen) met het correcte LPL-gen in spiercellen te injecteren. Helaas werd de gentherapie vijf jaar later weer van de markt gehaald, omdat er niet genoeg patiënten waren om het geneesmiddel, met een prijs van meer dan een miljoen euro per patiënt, commercieel aantrekkelijk te maken.³

Na Glybera volgde er snel een aantal andere gentherapieën op de Europese markt. In 2020 kwam de gentherapie Zolgensma op de markt, voor genezing van patiënten

¹ <https://www.genome.gov/human-genome-project>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>

³ <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0169.pdf>, p. 19

met de erfelijke spierziekte spinale musculaire atrofie (SMA). De fabrikant vroeg hier 1,9 miljoen euro per behandeling voor.⁴ Eind 2022 kreeg Hemgenix voorwaardelijke goedkeuring van de EMA. Deze gentherapie voor de bloedziekte hemofilie is met een prijskaartje van 3,3 miljoen euro per behandeling het duurste medicijn ter wereld.⁵ In de Verenigde Staten is ook Zynteglo op de markt, een gentherapie voor mensen met bèta-thalassemie, een erfelijke bloedziekte waarbij het lichaam minder of niet genoeg hemoglobine aanmaakt.⁶ De producent Bluebird bio vraagt voor deze gentherapie 2,8 miljoen dollar.⁷ Bluebird besloot in 2021 de activiteiten in Europa te stoppen, en heeft de marktaanvraag voor Zynteglo ingetrokken.

De verwachting is dat er de komende jaren veel nieuwe gentherapieën op de markt komen, gezien de toename in onderzoek ernaar en de interesse erin van overheden, universiteiten, de biotechnologische en farmaceutische industrie en patiëntorganisaties. De voorspelling is dat er tussen de tien en veertig nieuwe gentherapieën goedgekeurd gaan worden per jaar.⁸ Dit is hoopvol nieuws voor patiënten, voor wie er mogelijk in de toekomst behandelingen beschikbaar komen die hun leven kunnen verbeteren of zelfs redden.

1.1 Klinisch onderzoek naar gentherapie floreert

Onderzoekers ontwikkelen gentherapieën voor een breed spectrum van ziekten, waaronder zeldzame erfelijke stofwisselingsziekten, bloedziekten en musculoskeletale aandoeningen (aandoeningen aan spieren, gewrichten en zenuwen). Maar gentherapie kan ook een oplossing zijn voor infectieziekten, hart- en vaatziekten en kanker. In dat geval passen artsen lichaamscellen genetisch zo aan dat ze aangetaste functies kunnen overnemen of andere cellen kunnen herkennen en aanvallen, zoals het geval is bij oncologische therapieën. Het merendeel van de onderzochte gentherapieën richt zich op de behandeling van

⁴ <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/nederland-zet-de-deur-op-een-kier-voor-het-duurste-medicijn-ooit-1-miljoen-euro-per-patient-b48a6133/>; Aangezien de prijsafspraken tussen de minister van VWS en farmaceutische bedrijven geheim zijn, is de prijs van de gentherapie in Nederland niet bekend.

⁵ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treat-adults-hemophilia-b>; <https://www.scientificamerican.com/article/3-5-million-hemophilia-gene-therapy-is-worlds-most-expensive-drug/>

⁶ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-and-pediatric-patients-beta-thalassemia-who#:~:text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and,regular%20red%20blood%20cell%20transfusions.>

⁷ <https://pharmaphorum.com/news/bluebird-unveils-2-8m-price-for-gene-therapy-zynteglo-on-fda-approval/#:~:al=Phil%20Taylor&text=bluebird%20bio's%20Zynteglo%20has%20become,who%20require%20regular%20blood%20transfusions.>

⁸ Adair, J.E. et al. (2021) Towards access for all: 1st Working Group Report for the Global Gene Therapy Initiative (GGTI). *Gene Therapy* 30:216–221

kanker, spierziektes en aandoeningen aan het centrale zenuwstelsel.⁹ Vooral voor zeldzame kankers zijn er vele gentherapieën in ontwikkeling. In dat geval modificeert de gentechniek het DNA van immuuncellen van patiënten. Zodra deze cellen terug in het lichaam worden geplaatst, ruimen ze kankercellen op. Dit wordt ook wel ‘gengebaseerde celtherapie’ genoemd.

Grote farmaceutische bedrijven zijn inmiddels flink gaan investeren in gentherapie. In 2022 werd er wereldwijd 20 miljard dollar geïnvesteerd in ontwikkelingen in regeneratieve geneeskunde, waaronder gentherapie-onderzoek. Dat is 50% meer dan in 2019.¹⁰ Door overnames of het aangaan van partnerschappen met academische centra of kleinere biotech-bedrijven verkregen grote farmaceutische bedrijven één of meerdere gentherapieën in hun portfolio en/of toegang tot productieketens, expertise en technologieën, zoals de technologie om de gentherapie in het lichaam in te brengen.¹¹

De ontwikkeling van gentherapie heeft in 2020 een extra boost gekregen door de ontwikkeling van COVID-19-vaccins, waarvan een deel is gebaseerd op technieken die oorspronkelijk voor gentherapieën zijn ontwikkeld.¹² Er zijn begin 2023 5.523 gentherapie studies geregistreerd in de wereldwijde database voor klinische studies, waarvan 4.131 interventiestudies. De overige studies kunnen observationeel zijn of follow-up studies.¹³

1.2 Gentherapie in Nederland

Ook in Nederland zijn volop ontwikkelingen op het gebied van gentherapie. Gentherapie valt onder de regeneratieve geneeskunde, dat erop gericht is om behandelingen te ontwikkelen die gebaseerd zijn op het vermogen van het lichaam om beschadigd weefsel zelf te herstellen. In 2020 stonden in Nederland vijftien bedrijven geregistreerd die zich bezighouden met regeneratieve therapie-ontwikkeling.¹⁴ Per aantal inwoners uitgedrukt, had alleen Zwitserland relatief meer van zulke bedrijven.

De Amerikaanse farmaceut Bristol Myers Squibb (BMS) startte eind 2021 op het Leiden Bio Science Park de bouw van een nieuwe faciliteit voor gentherapieën voor

⁹ <https://alliancerm.org/publication/2019-annual-report/>

¹⁰ http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/03/ARM_AR2020_FINAL-PDF.pdf;

<https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>

¹¹ ¹¹ <https://www.fool.com/investing/2019/07/17/the-multibillion-dollar-race-for-gene-therapy-manu.aspx>

¹² Abu Abed, O.S. (2021) Gene therapy avenues and COVID-19 vaccines. *Genes Immun* 22, 120–124

¹³ Hiervan zijn er 1,535 actief of (nog niet) bezig met rekrutering 1570 afgerond en 589 beëindigd, geschorst of teruggetrokken; clinicaltrials.gov. website bezocht op 11 januari 2023. Zoekterm: “gene therapy”.

¹⁴ <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/02/CBX-Meeting-7-Feb-2020-FINAL.pdf>

kanker.¹⁵ En biotechnologiebedrijf Kite Pharma, onderdeel van het Amerikaanse bedrijf Gilead Sciences, koos in 2018 voor een vestiging in Hoofddorp om vanuit Schiphol kankerpatiënten vanuit heel Europa te behandelen met een cel-gebaseerde gentherapie.¹⁶

Gentherapie op de politieke agenda

De Nederlandse overheid ziet gentherapie-onderzoek als een terrein waar kansen liggen voor patiënten, maar ook voor het verlagen van de zorgkosten (aangezien gentherapieën patiënten in theorie kunnen genezen) én voor economische groei. De hoop is dat Nederland met het stimuleren van innovatie meer bedrijven aantrekt en kan uitgroeien tot een Europese centrum voor ontwikkeling van gentherapie, als onderdeel van de ontwikkeling van een bredere Europese *Life Science & Health* (LSH) hub.^{17,22}

Om dit te realiseren is onder andere in Leiden de publiek-private samenwerking NECSTGEN opgezet (Netherlands Center for the Clinical Advancement of Stem Cell & Gene Therapies), een van de grootste Europese faciliteiten voor gentherapie-ontwikkeling.¹⁸ De komst van het Europees geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMA) naar Nederland wordt gezien als een potentiële katalysator voor de verdere groei van het Nederlandse *Life Science & Health*-ecosysteem: het geheel aan organisaties die werkzaam zijn in de *Life Sciences & Health* sector in Nederland.¹⁹

De overheid zet ook in op het stimuleren van gentherapie-onderzoek door het wet- en regelgevend kader te harmoniseren binnen de Europese Unie en dit te optimaliseren in Nederland. Zo is er de laatste jaren gewerkt aan het versnellen van procedures rondom het aanvragen en uitvoeren van klinisch onderzoek naar gentherapie door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.²⁰ Ook dit kan bijdragen aan het vestigen van bedrijven in Nederland. Vanuit de Tweede Kamer was aangedrongen op deze versnelling van procedures uit vrees dat Nederland de sterke concurrentiepositie ten opzichte van het buitenland zou verliezen.^{21,22}

¹⁵ <https://www.bms.com/nl/nieuws/Nieuwsartikelen/onze-productiefaciliteit-in-leiden1.html>

¹⁶ <https://investinholland.com/news/kite-pharma-announces-worldwide-facility-in-the-netherlands/>

¹⁷ Kamerstukken II, 29 477, nr. 628; Kamerstukken II, 29477. Nr. 707

¹⁸ <https://necstgen.com/about-us/>

¹⁹ Kamerbrief: Kabinetsreactie rapporten FAST en actieprogramma "nieuwe kansen topsector LSH", 28-05-2021

²⁰ Kamerstukken II, 2019/2020. Beleidsnota Biotechnologie. 27 428. Nr 364; Eindrapportage verbeterplan vergunningverlening medische ggo's – samenvatting Zie: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2020/07/01/bijlage-1-samenvatting-eindrapportage-verbeterplanvergunningverlening-medische-ggo-producten>

²¹ HollandBio, reactie op ontwerpbesluit GGO (2020). Zie: <https://www.hollandbio.nl/nieuws/drastische-versnellingvergunningaanvraag-medische-ggos-nu-door-voor-de-kopgroep/>

²² Beantwoording Kamervragen over de brief inzake de voortgang bij het oplossen van knelpunten met betrekking tot de vergunningverlening voor gentherapie. 23 januari 2020.

Daarnaast is er aandacht in zowel het politieke als maatschappelijke debat voor de hoge prijzen van gentherapieën, tot zelfs meer dan 3 miljoen euro per eenmalige behandeling.²³ De vraag rijst of en hoe de maatschappij in de toekomst de kosten van vele gentherapieën kan dragen. En of deze hoge prijzen wel te rechtvaardigen zijn. Als de prijzen niet dalen kan dit betekenen dat in de toekomst niet alle gentherapie vergoed kan worden of dat andere behandelingen uit het basispakket gaan. Deze zorg werd ook geuit in het regeerakkoord van 2022. Een van de speerpunten daarin is grip krijgen op de stijgende zorgkosten van dure geneesmiddelen, onder andere door in te zetten op transparantie in ontwikkelingskosten en onderhandeling met Europese partners.²⁴

1.3 Aanleiding van dit onderzoek

De snelle technologische ontwikkelingen, het stijgend aantal klinische studies naar gentherapie, de strategische investeringen vanuit overheden en farmaceutische bedrijven, de hoge kosten van gentherapie en de hoge verwachtingen van patiënten maken dat het belangrijk is om inzicht te krijgen over de randvoorwaarden voor een mogelijk breedschalige inzet van gentherapie (-onderzoek) in de gezondheidszorg. Dit is de aanleiding geweest voor het Rathenau Instituut om onderzoek te doen naar gentherapie. Dit onderzoek maakt deel uit van een bredere verkenning van het instituut naar de invloed van CRISPR-Cas9 en andere *gene editing* technieken op de maatschappij (zie kader 1).

In 2015 riep het vooraanstaande tijdschrift *Science* de nieuwe CRISPR-Cas9 technologie uit tot doorbraak van het jaar.²⁵ Hoewel het sinds de jaren '70 al mogelijk is om het erfelijke materiaal van organismen te veranderen, werd het pas met de ontdekking van deze 'moleculaire schaar' snel, gemakkelijk, goedkoop en specifiek. In het lab heeft CRISPR-Cas9 bewezen dat het een revolutionair gereedschap is. Genetisch onderzoek in micro-organismen, planten, dieren en de mens is enorm versneld.²⁶ Dit gaat gepaard met beloften over hoe deze nieuwe *gene editing*-techniek zal bijdragen aan oplossingen voor grote maatschappelijke uitdagingen, zoals klimaatverandering, de landbouwtransitie en de gezondheidszorg. In November 2023 werd voor het eerst een *gene editing*-therapie goedgekeurd door het geneesmiddelenagentschap van het Verenigd Koninkrijk

²³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2021/05/07/medicijn-zolgensma-voor-zeldzame-spierziekte-sma-alleen-in-basispakket-na-prijsonderhandeling>

²⁴ <https://www.kabinetformatie2021.nl/documenten/publicaties/2021/12/15/coalitieakkoord-omzien-naar-elkaar-vooruitkijken-naar-de-toekomst>

²⁵ <https://www.science.org/content/article/and-science-s-2015-breakthrough-year>

²⁶ Habets, M., Hove, L. van en R. van Est (2019). *Genome editing bij planten en gewassen – Naar een modern biotechnologiebeleid met oog voor verschil in risico's en bredere afwegingen*. Den Haag: Rathenau Instituut;

(MHRA) voor twee erfelijke bloedziekten: sikkelcelziekte en transfusieafhankelijke bèta thalassemie.²⁷

Kader 1 Onderzoek Rathenau Instituut naar maatschappelijke betekenis van het gebruik en aanpassen van DNA

Het Rathenau Instituut heeft de afgelopen jaren binnen verschillende sociale velden onderzoek uitgevoerd naar de maatschappelijke en beleidsmatige uitdagingen die direct of indirect samenhangen met de opkomst van CRISPR-Cas9 en andere gene editing technieken.

Zo heeft de ontdekking van CRISPR-Cas9 geleid tot het heropenen van de discussie over kiembaanmodificatie: het vlak voor of tijdens in vitro fertilisatie aanpassen van erfelijke genen in embryo's, eicellen of zaadcellen. Dit is technisch in principe mogelijk, maar wettelijk is het niet toegestaan om dit toe te passen in onderzoek of de medische praktijk. In tegenstelling tot gentherapie, werkt de genetische aanpassing door in alle cellen van het embryo en kan deze worden doorgegeven aan het nageslacht. Kiembaanmodificatie kan erfelijke aandoeningen dus voor de geboorte al effectief repareren in embryo's. In 2018 heeft het Rathenau Instituut samen met tien andere organisaties, een brede maatschappelijke dialoog over kiembaanmodificatie opgezet,²⁸ uitgevoerd en gerapporteerd.²⁹

Daarnaast heeft de ontdekking van CRISPR-Cas9 een nieuwe impuls gegeven aan het debat over de huidige regulering van genetisch gemodificeerde gewassen in Europa.³⁰ Hierover schreef het Rathenau Instituut in 2019 een rapport waarin een voorzet werd gedaan voor een nieuwe beleids optie voor het veiligheidsbeleid in de biotechnologie. In 2023 verscheen een rapport over hoe burgers aankijken

²⁷ Sheridan, C. (2023) The world's first CRISPR therapy is approved: who will receive it? *Nature Biotechnology*, Nov 21, 2023; Bij 29 van de 30 patiënten met sikkelcelziekte werden geen pijnlijke ontstekingsaanvallen meer gevonden bij deze therapie. Deze kunnen voor ziekenhuisopnames zorgen. Echter, of de therapie ook beroertes en orgaanschade op de lange termijn zal verminderen, of het leven van patiënten zal verlengen, is nog niet duidelijk. Ook is nog niet duidelijk of het op de lange termijn veilig is.

²⁸ Baalen, S. van, J. Gouman en P. Verhoef (2019). In gesprek over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's – Lessen voor een maatschappelijke dialoog. Den Haag: Rathenau Instituut

²⁹ DNA-dialoog (2021). Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA.

³⁰ Habets, M., Hove, L. van en R. van Est (2019). *Genome editing bij planten en gewassen – Naar een modern biotechnologiebeleid met oog voor verschil in risico's en bredere afwegingen*. Den Haag: Rathenau Instituut;

tegen het gebruik van deze nieuwe gentechnieken in voedselgewassen.³¹

In 2021 publiceerden we een artikel over de ontwikkeling van gene drive technologie, ook mogelijk gemaakt door de CRISPR-Cas9 technologie; met behulp van deze technologie kunnen wetenschappers in de toekomst het genetisch materiaal van een natuurlijke populatie planten of dieren snel veranderen.³² Hierin benadrukten we dat toepassing van het voorzorgsprincipe in de ontwikkeling van gene drives belangrijk is vanwege de nieuwe, onbekende en onzekere risico's.

In 2023 begonnen we met een nieuw project binnen het bredere Epi-Guide-Edit consortium, waarin we de maatschappelijke aspecten van het gericht bewerken van het epigenoom gaan onderzoeken.³³ Het epigenoom is het besturingssysteem van ons genetisch materiaal. Met behulp van het CRISPR-Cas-systeem kunnen onderzoekers veranderingen aanbrengen aan het epigenoom, waarbij de bouwstenenvolgorde van het gen niet verandert. We gaan onderzoeken hoe men ervoor kan zorgen dat deze technologie op een maatschappelijk verantwoorde manier ontwikkeld wordt.

In de voor u liggende verkenning staat genterapie centraal. We kijken naar zowel onderzoek naar en ontwikkeling van genterapie, als naar de inbedding van deze therapie in het Nederlandse zorgsysteem. Ook in het genterapieveld heeft de komst van CRISPR-Cas9 een enorme invloed gehad. En hoewel de eerste genterapieën op de markt gebruikmaken van oudere *gene editing* technieken, heeft de ontdekking van CRISPR-Cas9 wel gezorgd voor een enorme versnelling in het internationale onderzoek, en voor hoge verwachtingen. Deze hooggespannen verwachtingen zorgen voor (internationale) aandacht en mobilisatie van financiële sponsors. Een dergelijk effect is ook te zien bij andere nieuwe, veelbelovende technologieën. Vaak blijken deze verwachtingen echter voorbij te gaan aan de vele bredere culturele, maatschappelijke en organisatorische factoren die van belang zijn voor het slagen van een technologie, en ook aan de kinderziekten die gepaard gaan met het inbedden van innovaties.³⁴

³¹ Rathenau Instituut (2023). Aanpassen onder voorwaarden – Hoe Nederlanders denken over nieuwe genomische technieken in voedingsgewassen. Den Haag. Auteurs: Habets, M., I. Pirson, P. Macnaghten en P. Verhoef

³² <https://www.rathenau.nl/nl/kennis-voor-transities/het-voorzorgsprincipe-en-de-ontwikkeling-van-gene-drive-technologie>

³³ <https://www.rathenau.nl/nl/nauwkeurig-en-gericht-bewerken-van-het-epigenoom>

³⁴ Nik Brown & Mike Michael (2003) A Sociology of Expectations: *Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects*, *Technology Analysis & Strategic Management*, 15:1, 3-18

1.4 Doel van deze verkenning

Het doel van deze verkenning is inzicht geven in een aantal randvoorwaarden die van belang zijn om de ontwikkeling van gentherapie op een maatschappelijk verantwoorde manier te stimuleren en om gentherapie verantwoord in te bedden in ons gezondheidszorgsysteem. Het Rathenau Instituut heeft eerder betoogd dat bij technologische vernieuwing maatschappelijke doelen centraal moeten staan.³⁵ Vroeg in het onderzoek- en ontwikkelproces dient er aandacht te zijn voor de economische, juridische en sociaal-culturele aspecten. Om te anticiperen op de wisselwerking met de maatschappelijke omgeving moeten belangen en perspectieven van alle relevante stakeholders uit de samenleving, zoals patiënten, wetenschappers, bedrijven en burgers tijdig worden betrokken.

De verkenning laat de complexiteit van het thema zien: een ontwikkeling van gentherapie die verantwoord is voor patiënt én maatschappij vraagt om een begrip van de vele factoren die invloed hebben op hoe onderzoeks-, innovatie- en prijsbeleid voor gentherapie uiteindelijk in de praktijk ten goede kan komen aan de patiënt. Die factoren variëren van het Europees stimuleringsbeleid voor onderzoek naar zeldzame ziekten en het geneesmiddelenbeleid tot de uitdagingen rondom de kosten van gentherapieën én de huidige werkwijze bij ontwerp, uitvoering en rapportage van (pre)klinische studies en de vervolgstudies die plaatsvinden nadat de therapie op de markt is gekomen. In ons onderzoek geven we tevens inzicht in het huidige innovatiebeleid in gentherapie en de LSH-sector, waarbij we onderzoeken hoe de drie doelen van het innovatiebeleid (het economische doel, het gezondheidsdoel en gezondheidszorgdoel) in verhouding staan tot elkaar.

1.5 Methodes

Deze verkenning is gebaseerd op literatuuronderzoek, workshops en verduidelijkende, anonieme gesprekken met een aantal belanghebbenden (drie beleidsmakers en vier belanghebbenden uit het veld). Die semi-gestructureerde gesprekken duurden ongeveer 60 minuten. De gesprekken zijn met toestemming opgenomen om er later een verslag van te maken.

Deze verkenning is niet bedoeld als uitputtend overzicht van factoren die van belang zijn bij de ontwikkeling van gentherapie, maar geeft een verdieping van een aantal belangrijke factoren voor de inbedding van gentherapie. Ook is de verkenning een reflectie op drijfveren van het beleid om gentherapie-ontwikkeling te stimuleren.

³⁵ Innovaties laten aansluiten bij de maatschappelijke praktijk: zo doe je dat | Rathenau Instituut

1.6 Leeswijzer

De verkenning bestaat uit drie delen. In het eerste deel geven we achtergrondinformatie over genterapie en beschrijven we het huidige onderzoeks- en innovatiebeleid gericht op het realiseren van economische groei in samenhang met het stimuleren van de beschikbaarheid, toegankelijkheid en betaalbaarheid van innovatieve therapieën, waaronder genterapie.³⁶

In het tweede deel reflecteren we op het onderzoeks- en innovatiebeleid en onderzoeken we tevens uitdagingen bij een verantwoorde inbedding van genterapie in de gezondheidszorg.

In het laatste deel geven we aanbevelingen voor politici en beleidsmakers om genterapie op een maatschappelijk verantwoorde manier te ontwikkelen en in te bedden in ons gezondheidssysteem.

Deel I. Ontwikkelingen in het genterapieveld

In hoofdstuk 2 bespreken we kort wat genterapie is, waarvoor het ontwikkeld wordt en voor welke aandoeningen er inmiddels therapieën op de Europese markt zijn. We bespreken ook de medisch-ethische uitdagingen bij genterapie-onderzoek.

In hoofdstuk 3 gaan we in op het beleid van de overheid dat is ingezet om onderzoek en innovatie naar genterapie in Nederland te stimuleren, waarbij we de nadruk leggen op het innovatiebeleid van de *Life Sciences & Health* sector. Daarnaast bespreken we de modernisering van de regelgeving rond genterapie-onderzoek, waarmee beoogd wordt om genterapie sneller van lab naar patiënt te krijgen.

Deel II. Analyse van groeiende ambities en maatschappelijke zorgen

In hoofdstuk 4 onderzoeken we de aanname dat het huidige stimuleringsbeleid van de overheid rond biotechnologie leidt tot economische voordelen voor de maatschappij. Ook bespreken we hoe bij beslissingen over stimuleringsbeleid het meenemen van een breed spectrum aan onderwerpen en perspectieven ervoor kan zorgen dat publieke investeringen in de LSH-sector ten goede komen aan het algemeen belang. We stellen dat genterapie in een breder perspectief dient te worden beschouwd om naast het economische doel ook het gezondheidsdoel (therapie sneller bij de patiënt) en gezondheidszorgdoel (betaalbare zorg) te dienen.

³⁶ Kamerstukken II 2020/2021, 29477, nr. 707

In zowel het politieke als maatschappelijke debat is er veel aandacht voor de prijs van genterapieën. De hoge kosten vormen een knelpunt bij de wens om genterapieën op een maatschappelijk verantwoorde wijze breed in te zetten in de gezondheidszorg. In hoofdstuk 5 bespreken we uitdagingen die de hoge kosten met zich meebrengen, en beschrijven we mogelijke oplossingen die veldspelers aandragen.

In hoofdstuk 6 bespreken we de rol van proefpersonen in de ontwikkeling van genterapie. Hun rol en hun belangen worden vaak over het hoofd gezien, terwijl zij aan hoge en vaak onomkeerbare risico's worden blootgesteld tijdens het testen van genterapieën voor toekomstige patiënten. We bespreken dat het waarmaken van de belofte aan patiënten van veel meer aspecten afhangt dan enkel het verbeteren van de uitvoeringspraktijk van de vergunningverlening voor genterapie-onderzoek, en het inzetten op Nederland als medische hub.

Deel III. Aanbevelingen voor verantwoorde genterapie-ontwikkeling

We concluderen in hoofdstuk 7, het afsluitende hoofdstuk, dat zonder het stellen van extra randvoorwaarden de keuzes die de overheid maakt in het onderzoeks- en innovatiebeleid én prijsbeleid van medicijnen niet noodzakelijkerwijs ten goede komen aan proefpersonen, patiënten en de maatschappij. Het economisch doel, gezondheidsdoel en gezondheidszorgdoel kunnen niet zonder meer worden bereikt met het technologie-gedreven onderzoeks- en innovatiebeleid en verruiming van regelgeving rond onderzoek en markttoelating. We geven aanbevelingen om de ontwikkeling van genterapie en gebruikname in de praktijk in goede banen te leiden.

Deel I. Ontwikkelingen in het gentherapieveld

2 Gentherapie in het kort

De ontwikkelingen op het gebied van gentherapie gaan snel. Na decennia aan onderzoek en beloften voor klinische toepassingen zijn de afgelopen jaren voor het eerst genetische behandelingen op de markt verschenen. In dit hoofdstuk bespreken we hoe genetische veranderingen tot ziekten kunnen leiden, wat gentherapie is, voor wie het wordt ontwikkeld, welke technieken eraan ten grondslag liggen, en welke gentherapieën er al op de markt zijn. Het doel van dit hoofdstuk is niet om een alomvattende samenvatting te geven van het veld. Hier lichten we in vogelvlucht de begrippen, technieken en regelgeving toe die belangrijk zijn om de ethische en maatschappelijke vraagstukken te begrijpen die worden besproken in de latere hoofdstukken.

2.1 De ontwikkeling van gentherapie

Gentherapie is de verzamelnaam van medische behandelingen die de genetische code (DNA) aanpassen. Daarmee is gentherapie allereerst een veelbelovende behandeling voor patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening. Deze aandoeningen manifesteren zich meestal snel na de geboorte en zijn het gevolg van een permanente verandering (mutatie) in een bepaald deel van het DNA. Een dergelijke DNA-verandering kan ervoor zorgen dat bij deze personen de cellen een eiwit niet aanmaken of dat het eiwit niet goed functioneert. Daardoor kan een lichaamsproces waarin het eiwit een rol speelt ontregeld zijn. Gentherapie repareert het DNA in lichaamscellen van een patiënt door een 'correct' gen toe te voegen, het gen te repareren of uit te schakelen. Er zijn op dit moment duizenden genetische aandoeningen bekend, waarvan de ernst verschilt van onschuldig tot zeer ernstig.

Een voorbeeld van een ernstige, monogenetische aandoening is Cystische Fibrose (CF), oftewel taaislijmziekte. Door een defect in het CF-gen wordt een defect CF-eiwit, of zelfs helemaal geen CF-eiwit gemaakt. Als dit eiwit niet correct werkt, ontstaat er slijm op verschillende plekken in het lichaam, zoals longen, maag en lever. Dit leidt tot verstoppingen en ontstekingen. Momenteel bestaat de medische behandeling van taaislijmziekte voornamelijk uit het bestrijden van deze klachten. Ook bestaan er voor sommige vormen van taaislijmziekte medicijnen om het disfunctionele eiwit beter te laten functioneren. Ondanks dat de levensverwachting van patiënten met taaislijmziekte is toegenomen de laatste decennia, halen veel patiënten hun 50^e levensjaar niet.³⁷

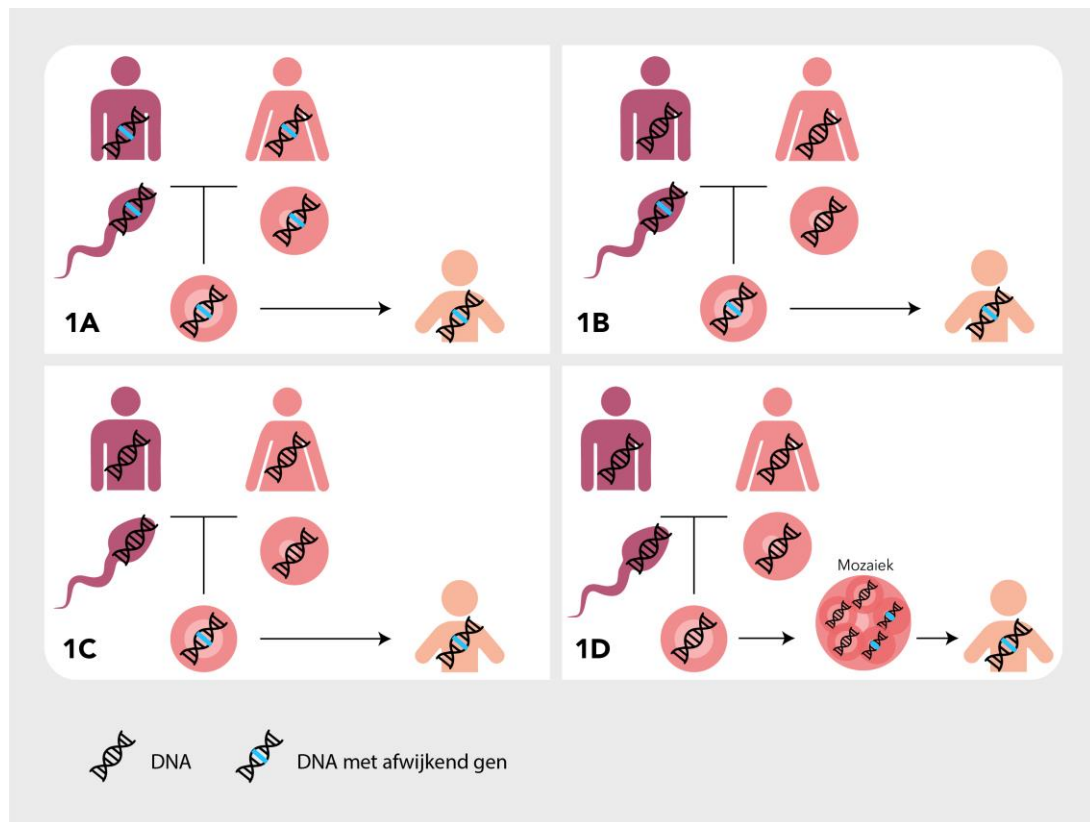
³⁷ <https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/cf-de-basis/>

Indien artsen het gendefect zouden kunnen herstellen door middel van genterapie, zou dit betekenen dat ze de ziekte zouden genezen.³⁸ Disfunctioneel CF-eiwit wordt dan functioneel eiwit. Langdurige medische behandelingen zouden dan niet meer nodig zijn. Als er in de toekomst een genterapie op de markt zou komen voor taaislijmziekte, zou dit het leven van mensen met CF radicaal veranderen. Het onderzoek hiernaar loopt, maar heeft tot nog toe geen therapie opgeleverd.

2.2 Ontstaan van mutaties in het DNA

De afwijkende genen die zorgen voor een genetische aandoening kunnen op verschillende manieren ontstaan. Bij een *erfelijke* aandoening, geven ouders een mutatie (afwijking in het DNA) door aan hun kinderen. Maar het is ook mogelijk dat er in de kiembaancellen (geslachtscellen en voorlopers daarvan) van de ouders een spontane mutatie in het erfelijk materiaal ontstaat, waardoor een kind een gendefect kan hebben dat niet bij de ouders aanwezig is. Daarnaast kunnen mutaties in het DNA ook spontaan bij nakomelingen optreden, soms al in het vroege embryo (*de novo* mutaties). Bij deze aangeboren aandoeningen is het dysfunctionele gen aanwezig in alle of een groot deel van de lichaamscellen. In dat laatste geval spreken we van mozaïek. Omdat een deel van de cellen in dit geval wel het goede gen bezit, is het verloop van de ziekte soms milder. Ook als één van de twee chromosomen in de lichaamscellen wél het correcte gen heeft kan dit het geval zijn (zie figuur 1).

³⁸ <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02111-z>



Figuur 1: ontstaan van afwijkende genen in het nageslacht.

1A. Een afwijkend gen kan in één of beide ouders aanwezig zijn, en wordt via geslachtscellen doorgegeven aan het kind. Of en hoe dit zich manifesteert in het kind hangt af van of één of beide ouders drager zijn en of deze afwijking dominant of recessief is. 1B. Ouders hebben beiden het functionele gen, maar in één van de gameten (spermacel of eicel) of voorlopers daarvan (kiembaancellen) ontstaat spontaan een mutatie in het gen. Het kind heeft hierdoor 1 chromosoom met het afwijkende gen en 1 chromosoom met het functionele gen. De functionele effecten hiervan zijn divers. 1C/D. De mutatie in het gen ontstaat de novo in het embryo. Als dit gelijk na bevruchting gebeurt (in het ééncellig stadium), zullen alle cellen het afwijkende gen hebben (1C). Als de mutatie gedurende de ontwikkeling van het embryo optreedt, zal een deel van de lichaamscellen van het kind het afwijkende gen hebben, andere cellen hebben het functionele gen (1D). Dit wordt mozaïcisme genoemd. In dat geval kan de aandoening een mildere vorm hebben.

2.3 Monogenetische en multifacteriële aandoeningen

Soms kan één afwijkend gen een genetische aandoening veroorzaken. De aandoening is dan monogenetisch. Maar het kan ook zo zijn dat er meerdere genen verantwoordelijk zijn, in combinatie met omgevingsfactoren zoals roken, voeding, infecties. Dan gaat het om polygenetische of multifactoriële aandoeningen.

Voorbeelden van multifactoriële aandoeningen zijn bijvoorbeeld alzheimer en schizofrenie. Voor deze aandoeningen is het ingewikkelder om gentherapieën te ontwikkelen. De gentherapieën die nu op de markt zijn richten zich daarom met name op monogenetische aandoeningen.

Naast afwijkingen in het DNA, kan een individu ook een afwijkend chromosoomaantal hebben. Een bekend voorbeeld van zo'n aandoening is het downsyndroom, waarbij kinderen in plaats van twee, drie kopieën van chromosoom 21 hebben. Ook kan er iets mis zijn met de bouw van een chromosoom. Voor aandoeningen veroorzaakt door chromosoomafwijkingen is gentherapie (vooralnog) geen oplossing. Hier gaan we dan ook niet verder op in. Ook voor polygenetische aandoeningen (veroorzaakt door DNA-mutaties in meerdere genen) is het ingewikkeld om gentherapieën te ontwikkelen. Ook deze laten we buiten beschouwing.

2.4 Genetische veranderingen tijdens het leven

Naast DNA-mutaties die al in de geslachtscellen of voorlopers daarvan bestaan of ontstaan, of spontaan in het embryo tijdens de zwangerschap ontstaan, zijn er ook mutaties die later in het leven van een individu optreden. Dit kan gebeuren onder invloed van omgevingsfactoren, zoals roken of blootstelling aan schadelijke stoffen. Maar ook de cellen zelf kunnen foutjes maken als ze zich vermenigvuldigen. Hoewel dit soort foutjes vaak optreden, blijven ze beperkt tot een aantal lichaamscellen. Ze leveren dan ook meestal geen problemen op. Dit is anders als de mutatie bijvoorbeeld optreedt in genen die betrokken zijn bij DNA-reparatie of de groei van cellen. Een cel met dergelijke mutaties kan sneller gaan delen dan andere lichaamscellen en samen kunnen de sneller groeiende cellen een tumor vormen. Ook hiervoor kan gentherapie als behandeling worden ingezet. In de volgende paragraaf gaan we hier dieper op in.

2.5 Behandelingsmogelijkheden van gentherapie

Een voorbeeld van een monogenetische aandoening waarvoor al een gentherapie bestaat is Spinale Musculaire Atrofie (SMA). SMA is een verzamelnaam voor een groep van zeldzame ziektes waarbij motorische zenuwcellen in het ruggenmerg niet goed functioneren door een afwijking in het *survival motor neuron* 1-gen (SMN1-gen). Hierdoor worden spieren niet goed aangestuurd. Het steeds zwakker worden van de spieren leidt uiteindelijk tot verlamming. Naar schatting zijn er in Nederland

ongeveer 600-750 patiënten met SMA.³⁹ Er zijn verschillende gradaties van ernst van deze aandoening.

*Kader 2 **Baby Jayme***

Toen baby Jayme zeven maanden oud was kreeg hij de diagnose Werdnig-Hoffmann,⁴⁰ oftewel SMA type 1. Gemiddeld worden kinderen met SMA type 1 niet ouder dan twee jaar. Maar voor Jayme was er de mogelijkheid om in het buitenland een veelbelovende behandeling te krijgen, Zolgensma. Dit is een therapie die de genetische afwijking kan repareren met een eenmalig infuus. Deze therapie was destijds nog niet beschikbaar in Nederland, en werd ook niet door de verzekering vergoed. Met een crowdfundingactie waaraan ook verschillende bekende Nederlanders mee deden, hebben de ouders van Jayme 2.2 miljoen euro opgehaald om de behandeling mogelijk te maken in Hongarije, waar Zolgensma wel werd aangeboden.⁴¹ Op 14 november 2020 kwam Jayme weer thuis met tekenen dat de behandeling aansloeg. Helaas overleed hij in 2021, vlak na zijn derde verjaardag.⁴²

De gentherapie Zolgensma repareert het SMN1-gen. Het doel is ervoor te zorgen dat spiercellen niet verder aftakelen. Voorbeelden van andere monogenetische aandoeningen waar gentherapie voor wordt ontwikkeld zijn hemofilie (problemen met bloedstolling), ziekte van Duchenne (aantasting van de spieren) en de ziekte van Gaucher (afwijkende stofwisseling).⁴³

Al decennia lang zijn onderzoekers bezig gentherapieën te ontwikkelen voor meestal zeldzame genetische aandoeningen.⁴⁴ In de afgelopen jaren bleek echter dat ook voor andere, veel vaker voorkomende aandoeningen gentherapie een oplossing zou kunnen zijn. Op dit moment ontwikkelen wetenschappers bijvoorbeeld gentherapieën voor de behandeling van diabetes type 1, ziekte van

³⁹ <https://www.spierfonds.nl/spierziekten/sma>

⁴⁰ <https://teamjayme.nl/zolgensma-voor-jayme/>

⁴¹ <https://www.ad.nl/voorne-putten/nu-is-het-echt-gelukt-met-ruim-2-1-miljoen-euro-kan-baby-jayme-1-in-hongarije-worden-behandeld~ae6d06fc/>

⁴² <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/na-de-crowdfunding-voor-de-zieke-jayme-in-die-anderhalf-jaar-extra-heeft-hij-zich-kunnen-ontwikkelen-tot-een-kind-met-een-persoonlijkheid~b4bc2884/>

⁴³ <https://www.biomaatschappij.nl/artikel/toepassingen-van-gentherapie-met-een-lentivirus/>

⁴⁴ Voor een overzicht van honderden erfelijke aandoeningen, zie: <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes-en-dan/overzicht-ziektes>

Parkinson, reuma en hiv. Maar voornamelijk voor bepaalde vormen van kanker zijn genterapieën in ontwikkeling, zoals sommige vormen van lymfomen en leukemie.⁴⁵

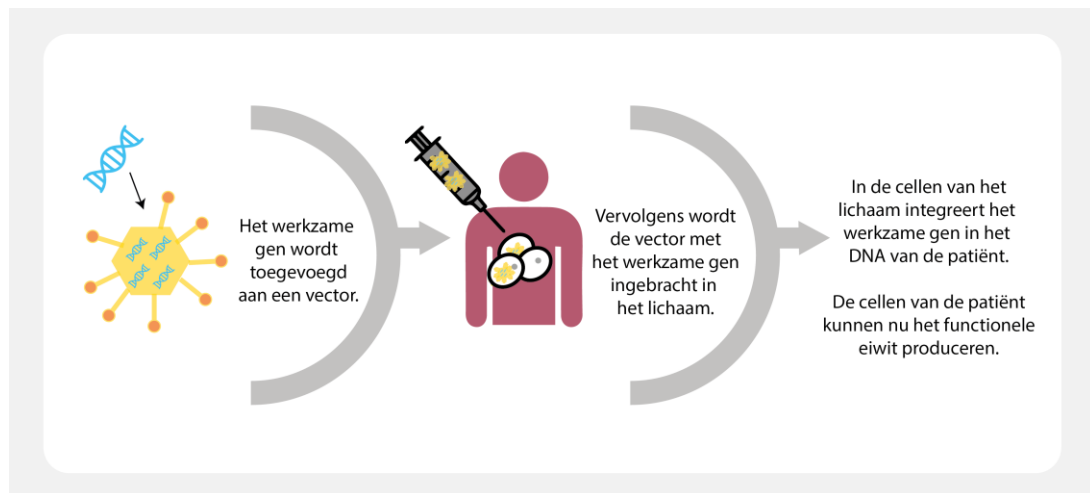
2.6 Genterapie voor de behandeling van kanker

De huidige genterapieën voor kankerpatiënten werken anders dan genterapie voor monogenetische aandoeningen. Het is namelijk niet zo dat de genen van kankercellen van de patiënt gemodificeerd worden. In plaats daarvan modificeren wetenschappers bepaalde immuuncellen: de witte bloedlichamen van de patiënt. Om dit te bewerkstelligen worden ze eerst geïsoleerd uit het lichaam, en in het lab door middel van genetische modificatie omgevormd tot *Chimere Antigen Receptor T*-cellen (CAR T-cellen). Terug in het lichaam van de patiënt, kunnen de miljoenen CAR-T cellen kwaadaardige cellen herkennen en opruimen.

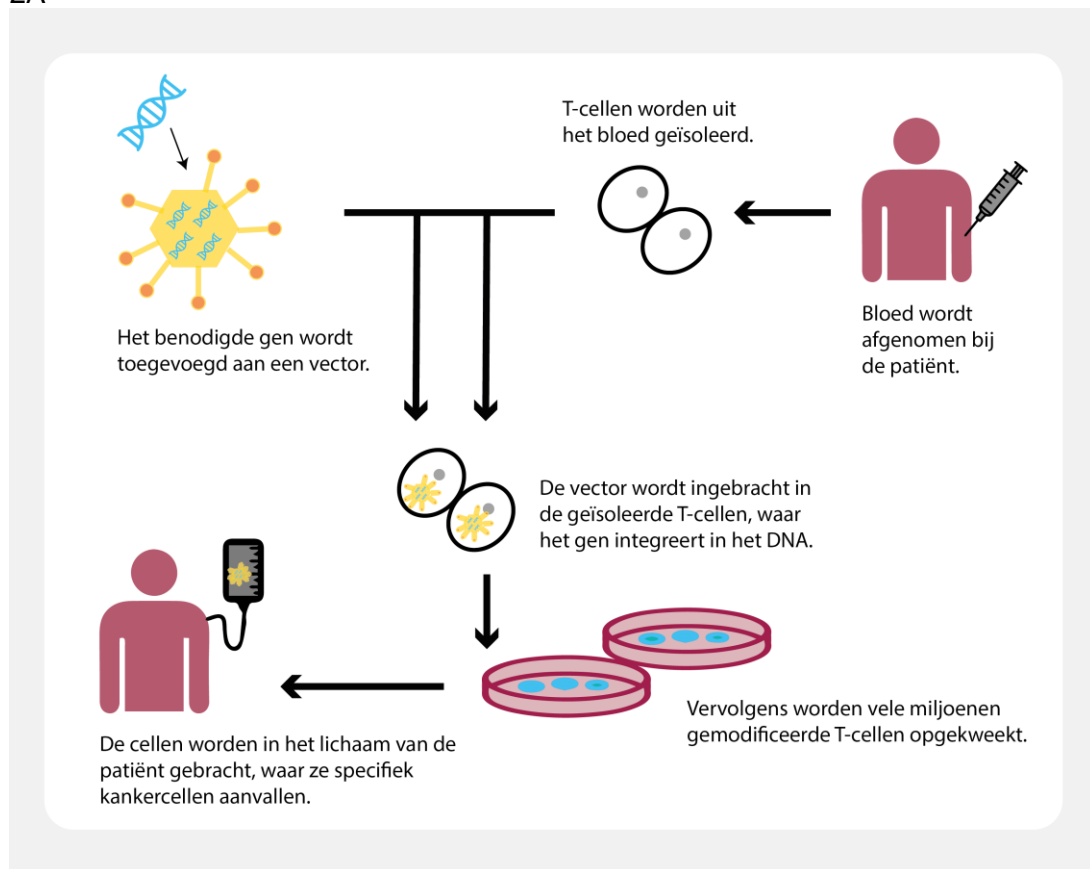
In deze toepassing voor de behandeling van kanker, wordt het DNA van de cel dus buiten het lichaam gemodificeerd om zo de functie van de (immuun)cel te beïnvloeden of te veranderen. Deze therapie wordt dan ook vaak gen-gebaseerde celtherapie genoemd. Het is een vorm van een ex-vivo therapie aangezien de aanpassing van het DNA buiten het lichaam plaatsvindt. Genterapie, daarentegen, verandert het DNA van een cel om de functie van het eiwit te herstellen, zoals bij SMA. Hierbij wordt het gen hersteld in het lichaam, oftewel in-vivo, zodat het weer het juiste eiwit aanmaakt. In figuur 2 geven we dit schematisch weer. In beide gevallen wordt het genetische materiaal van de lichaamscellen van patiënten gemodificeerd.

In deze verkenning hebben we ervoor gekozen om zowel genterapie als gen-gebaseerde celtherapieën te bespreken, aangezien de regelgeving en het maatschappelijke en politieke debat op dezelfde manier van toepassing zijn op beide soorten therapieën. We spreken vanaf nu over genterapieën, waarmee we beide aanduiden.

⁴⁵ Belete TM. (2021) The Current Status of Gene Therapy for the Treatment of Cancer. *Biologics*.18: 67-77



2A



2B

Figuur 2: Genterapie en gen-gebaseerde celtherapie

Figuur 2A is een afbeelding van een in-vivo genterapie. Met behulp van een transportmechanisme (ook wel vector genoemd) wordt een functioneel gen ingebracht in de lichaamscellen van de patiënt. Deze lokale cellen kunnen nu functioneel eiwit produceren.

Figuur 2B is een afbeelding van een gen-gebaseerde celtherapie: CAR-T behandeling. In de T-cellen van een patiënt wordt een gen ingebracht dat codeert voor een klein eiwit dat uiteindelijk ervoor zorgt dat kankercellen specifiek worden herkend en vervolgens opgeruimd.

Beide vormen van gentherapie vallen onder de noemer 'geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën' (in het Engels: *Advanced Therapy Medicinal Products*) ofwel ATMP's. ATMP's zijn een aparte groep geneesmiddelen die zijn gebaseerd op genen, weefsels of cellen. De meeste ATMP's zijn weesgeneesmiddelen en vallen daardoor onder specifieke wet- en regelgeving (zie kader 4 voor meer informatie over weesgeneesmiddelen).

2.7 Geschiedenis van gentherapie

Al in de jaren '60 van de vorige eeuw ontstond het idee dat artsen genetische ziekten konden behandelen door het repareren van defecte genen of toevoegen van gezonde genen. De eerste techniek hiervoor, recombinant DNA-technologie, werd in 1973 uitgevonden.⁴⁶ Toch duurde het nog twee decennia voordat artsen goedkeuring kregen voor een klinisch onderzoek. Hoewel sommige van de eerste gentherapie-onderzoeken succesvol bleken, werd ook al snel duidelijk dat er risico's aan verbonden waren. Zo ontwikkelden sommige patiënten na een paar jaar leukemie.⁴⁷ Aan de bloei van het gentherapieveld kwam bovendien abrupt een einde met de tragische dood van een 18-jarige proefpersoon, Jesse Gelsinger, in 1999. Hij overleed tijdens een klinische studie aan een immuunreactie veroorzaakt door het transportmechanisme (de vector) dat gebruikt werd om het DNA in de cellen te brengen (zie kader 3).

Kader 3 Jesse Gelsinger

Jesse Gelsinger deed in 1999 mee aan een klinisch onderzoek naar ornithine transcarbamylase deficiëntie, een metabole ziekte waarbij het lichaam geen ureum kan maken, waardoor een stapeling van ammoniak in het bloed voor schade zorgt. Hij had een milde vorm van de genetische aandoening. Hij overleed aan de gevolgen van een heftige immuunreactie op de vector die de gentechnologie en het DNA in zijn lichaam bracht. Uit het onderzoek dat ingesteld werd na zijn dood, kwam aan het licht dat veel dingen mis waren gegaan. De onderzoekers waren voor het risico van een

⁴⁶ Cohen S.N. *et al.* (1973) Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 70: 3240-4

⁴⁷ Cavazzana M, *et al.* (2016) Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency: Where Do We Stand? *Hum Gene Ther*. 27: 108-16

felle immuunreactie gewaarschuwd door een medisch-ethische commissie. Ook bij verschillende (dier)studies had zich dit namelijk al voorgedaan.⁴⁸ De dood van Jesse Gelsinger vestigde de aandacht op de problemen rondom de veiligheid van gentherapie en het toezicht daarop. Hierna lag de ontwikkeling van gentherapie jarenlang stil. Tot op de dag van vandaag is deze overreactie van het immuunsysteem problematisch bij het ontwikkelen van gentherapieën.

De twee decennia na deze tragische gebeurtenis stond het onderzoek op een lager pitje. Maar in 2009 kopte *Science*, één van de meest vooraanstaande academische tijdschriften, met 'de terugkeer van gentherapie'.⁴⁹ En *Time magazine* vroeg zich af of gentherapie eindelijk klaar was voor 'prime time', gezien de vele publicaties in hoog aangeschreven wetenschappelijke tijdschriften.⁵⁰ De ontdekking van CRISPR-Cas9, een nieuwe methode om genen te modificeren, bracht euforie in het veld. Deze techniek maakt het genetisch modificeren van DNA gemakkelijker, goedkoper, nauwkeuriger en sneller, en bracht hierdoor een revolutie te weeg in het laboratorium.

Een andere belangrijke ontwikkeling die heeft bijgedragen aan de recente successen van het gentherapieveld is de vooruitgang die is geboekt in het optimaliseren van het transportmechanisme dat de techniek om het DNA aan te passen (en het DNA als dat nodig is) in de cellen moet brengen (de vector).⁵¹ Onderzoekers gebruiken vaak onschadelijk gemaakte virussen omdat deze van nature in staat zijn genetisch materiaal naar binnen te transporteren in cellen. Voorbeelden hiervan zijn retrovirale, lentivirale en adeno-associated virus (AAV) vectoren.⁵² Maar er wordt ook onderzoek gedaan naar andere vectoren, zoals liposomen, die fuseren met het celmembraan en op deze manier technieken die het DNA in de cel aanpassen en eventueel het DNA de cel in kunnen brengen.

Gentherapie-onderzoek is in een stroomversnelling gekomen, maar is tegelijkertijd ook complex. Er is op dit moment maar een klein aantal gentherapieën op de markt. Wel zijn er vele gentherapieën in ontwikkeling. In het debat over gentherapie

⁴⁸ Wilson, R.F. (2010) The Death of Jesse Gelsinger: New Evidence of the Influence of Money and Prestige in Human Research. *Am. J. L. & Med.* 36: 295-325

⁴⁹ Luigi Naldini (2009) A Comeback for Gene Therapy. *Science* 326: 805-806

⁵⁰ <http://content.time.com/time/health/article/0,8599,1942862,00.html>

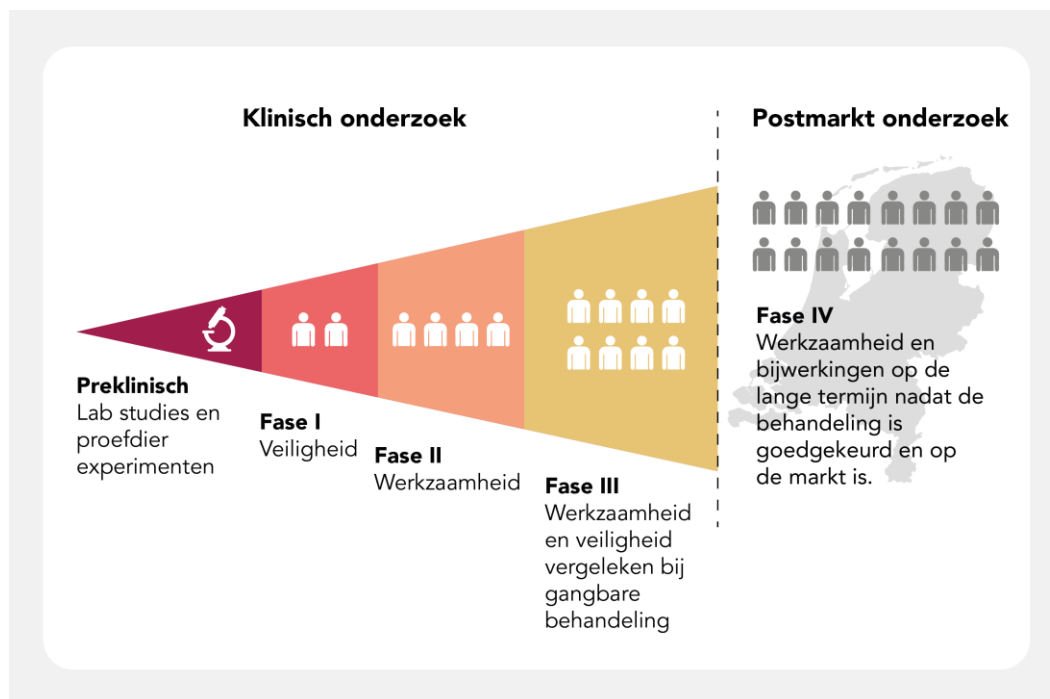
⁵¹ <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/gene-therapy-innovation-unlocking-the-promise-of-viral-vectors>

⁴⁹ Als artsen het gen willen repareren, dan zal de vector tevens een stuk DNA de cel inbrengen dat ofwel in het DNA van de cel integreert, ofwel als template dient als de cel zelf het DNA repareert nadat de techniek de DNA-strengen heeft doorgeknipt.

gaat het dus eigenlijk vaak over gentherapie-onderzoek, al wordt dit niet altijd expliciet gemaakt. We gaan in paragraaf 2.4 kort in op de uitdagingen van klinisch onderzoek naar gentherapie.

2.8 Uitdagingen van klinisch onderzoek naar gentherapie

Voordat een geneesmiddel op de markt komt, is er vaak een lange periode van onderzoek aan vooraf gegaan. Als een geneesmiddel in het lab veelbelovend is, testen wetenschappers het vervolgens op dieren. De laboratoriumfase en het dieronderzoek worden samen de preklinische fase genoemd. Als het geneesmiddel bij proefdieren werkzaam is en er geen ernstige bijwerkingen optreden, kunnen onderzoekers een aanvraag indienen bij een erkende Medische Ethische Toetsings Commissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) om het geneesmiddel of de therapie in proefpersonen te gaan testen. De METC (of in sommige gevallen de CCMO) voert op een zorgvuldige en onafhankelijke wijze een medisch-ethische toets uit om ervoor te zorgen dat de rechten, veiligheid en het welzijn van proefpersonen worden gewaarborgd. Als de goedkeuring wordt verleend, kunnen wetenschappers en artsen de werking en de bijwerkingen van het geneesmiddel bij mensen onderzoeken (zie fase I-III, figuur 3).



Figuur 3. Fases in een klinische studie.⁵³

In fase I wordt het geneesmiddel voor het eerst toegediend bij mensen, vaak gezonde proefpersonen. Voor risicovolle geneesmiddelen, zoals gentherapie, worden in fase I patiënten gebruikt. Onderzoekers proberen in deze fase te ontdekken hoe ze een medicijn het beste kunnen toedienen, en welke dosering veilig is. Vervolgens wordt in fase II gekeken naar de werkzaamheid en veiligheid in een grotere groep proefpersonen. In fase III vindt er onderzoek plaats bij een grote groep patiënten, met gerandomiseerde klinische onderzoeken, waarbij proefpersonen willekeurig in twee groepen worden ingedeeld (nieuwe behandeling versus standaardbehandeling/placebo). Als het geneesmiddel goedkeuring krijgt en op de markt komt, worden er soms veiligheidsstudies gedaan in de praktijk. Wanneer een grotere en meer heterogene groep van patiënten onder verschillende omstandigheden het geneesmiddel gaat gebruiken, kunnen meer risico's aan het licht komen. Deze veiligheidsstudies worden ofwel vrijwillig uitgevoerd of door de EMA opgelegd. Dit wordt vaak fase IV van klinisch onderzoek genoemd. Soms vraagt de EMA ook aan de fabrikant van de therapie om de werkzaamheid in de dagelijkse praktijk te onderzoeken- om de data ten tijde van het verlenen van de vergunning aan te vullen.

Bij klinisch onderzoek naar gentherapie zijn er tenminste drie grote uitdagingen: het risico op bijwerkingen, het kleine aantal proefpersonen dat kan participeren, en de complexiteit van dubbel-blind onderzoek. We lichten deze punten hier kort toe.

⁵³ Habets, M.G.J.L. (2016) Ethical challenges in translational pluripotent stem cell research. Justifying leaps of faith. Proefschrift UMCUtrecht.

2.8.1 Risico op bijwerkingen

De eerste uitdaging is dat het risico op negatieve bijwerkingen groter is voor gentherapie dan voor traditionele medicijnen. We benoemen een aantal factoren die hier mede verantwoordelijk voor zijn:

- Het klinisch interventie-onderzoek naar gentherapie is invasief: het lichaam wordt binnengedrongen. De ingreep zelf brengt daardoor risico's met zich mee.
- De medische ingreep is vaak onomkeerbaar aangezien deze blijvend DNA (of cellen met gemodificeerd DNA) toevoegt aan het lichaam of het aanpast. Als tijdens een klinisch onderzoek blijkt dat de therapie negatieve bijwerkingen heeft, kan de ingreep dus niet ongedaan worden gemaakt.
- De reactie, en dus ook bijwerkingen, zijn lastiger te voorspellen, onder andere omdat diermodellen bij gentherapie waarschijnlijk minder goed voorspellend zijn voor de mens dan bij traditionele geneesmiddelen.
- Bij gentherapie (en ook bij andere geavanceerde therapieën) is het, in tegenstelling tot traditionele geneesmiddelen, niet altijd zo dat de werkzaamheid en de toxiciteit beide toenemen bij hogere doseringen. De relatie tussen dosering-toxiciteit en dosering-werkzaamheid is niet noodzakelijk lineair. Daardoor is het lastiger te voorspellen wanneer een dosering te hoog is en te grote risico's met zich meebrengt. Het is daardoor ook moeilijker om de maximale getoleerde dosering te vinden in fase I studies.⁵⁴
- Er kunnen problemen ontstaan met de vector die gebruikt wordt bij gentherapie. Deze kan voor een overreactie van het immuumsysteem zorgen (zie kader 3). Daarnaast kan een vector op een verkeerde plek terechtkomen, waardoor het DNA op een onbedoelde locatie in het lichaam integreert. Dit kan leiden tot het ontwikkelen van kanker. In het verleden zijn vaker klinische trials stopgezet omdat proefpersonen kanker ontwikkelden.⁵⁵ Toch is er vooruitgang geboekt de afgelopen jaren, en wordt het gebruik van vectoren steeds veiliger.
- De genterapieën zijn zelf nog niet geoptimaliseerd. Ook hier is nog ruimte voor verbeteringen. De veelbelovende CRISPR-Cas9-techniek heeft bijvoorbeeld een aantal belemmeringen. Het Cas9 knipt vaak, behalve op de gewenste plek, ook op andere plekken. De cel herstelt dit zelf, maar op deze plekken kunnen kleine mutaties optreden in het DNA.⁵⁶ Afhankelijk van waar deze zogenaamde *off-target* mutaties optreden, kan dit gevolgen hebben voor

⁵⁴ Habets MGJL et al. (2016) One Size Fits All?: Ethical Considerations for Examining Efficacy in First-in-Human Pluripotent Stem Cell Studies. *Mol Ther* 24:2039-2042.

⁵⁵ Gene therapy needs a long-term approach. *Nat Med* 27, 563 (2021); Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008) Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 118: 3132-3142.

⁵⁶ Marx, V. (2014). Gene editing: how to stay on-target with CRISPR. *Nature Methods* 11: 1021-1025.

een patiënt. Maar ook kan het gebruik van CRISPR-Cas9 zorgen voor grote deleties ('wegknippen') en herschikkingen van stukken DNA.⁵⁷

Deze uitdagingen attenderen ons erop dat de techniek nog jong is, en kennis over risico's nog in ontwikkeling is. Voor de betrokken proefpersonen betekent dit dat deelname aan het onderzoek gepaard gaat met hoge risico's en onzekerheden. In tegenstelling tot klinische studies voor traditionele medicijnen, worden voor dit soort onderzoek dan ook geen gezonde vrijwilligers gebruikt, maar patiënten. Vaak zijn dit gecombineerde fase I/II studies, zodat er naast de risico's, ook wordt gekeken naar de werkzaamheid om zo het gebruik van proefpersonen te rechtvaardigen. Bovendien is wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen jonger dan 16 in principe verboden als de risico's hoog zijn, tenzij het onderzoek de proefpersoon zelf ten goede kan komen.⁵⁸

2.8.2 Beperkt aantal proefpersonen

Een tweede uitdaging in het klinisch onderzoek naar gentherapie, is dat er vaak niet genoeg patiënten beschikbaar zijn om het onderzoek goed uit te voeren. Zo kunnen bij een zeldzame aandoening met een zeer klein aantal patiënten soms geen grote studies worden gedaan. Om tegemoet te komen aan de ontwikkelaars en onderzoekers van therapieën van deze zeldzame aandoeningen, kunnen de EMA en het Zorginstituut voor marktgoedkeuring soms genoeg nemen met een lager niveau van bewijs voor werkzaamheid. Daarnaast wordt er met behulp van verschillende voorzieningen geprobeerd om de farmaceutische industrie tegemoet te komen in de ontwikkeling van deze therapieën voor kleine groepen patiënten. Een voorbeeld hiervan is het weesgeneesmiddelenbeleid om het rendabel te maken geneesmiddelen te ontwikkelen voor zeldzame aandoeningen (zie kader 4).

2.8.3 Dubbelblind onderzoek vaak niet mogelijk

Een derde uitdaging bij het klinisch onderzoek naar gentherapie is dat het vaak niet mogelijk is om een gerandomiseerde, dubbelblinde studie te doen in fase III. Niet alleen vanwege de lage patiënt-aantallen, maar ook vanwege de mogelijke risico's van een placebo-behandeling. Ook een placebo-behandeling brengt in dit geval

⁵⁷ Kosicki, M., Tomberg, K. & A. Bradley. (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology* 36: 765–771.

⁵⁸ <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/aanvullende-informatie-over-bepaalde-soorten-onderzoek/onderzoek-bij-proefpersonen-jonger-dan-16-jaar-kinderen>

risico's met zich mee. Zo moeten proefpersonen bijvoorbeeld vaak medicijnen slikken om hun immuunsysteem te onderdrukken. Vanwege deze risico's, maar ook vanwege het feit dat meedoen aan zo'n klinische studie vaak een laatste kans op redding is, worden vaak geen gerandomiseerde, dubbelblinde studies uitgevoerd.

Kader 4 Weesgeneesmiddelenbeleid van de Europese Unie

Weesgeneesmiddelen zijn bedoeld voor de diagnose, preventie of behandeling van levensbedreigende of zeer ernstige aandoeningen die niet meer dan 5 op de 10.000 mensen in de Europese Unie treffen. Ongeveer 80% van deze zeldzame aandoeningen heeft een genetische oorzaak.⁵⁹

Voor farmaceuten was het ontwikkelen van behandelingen voor zeldzame ziekten lange tijd niet interessant. Vanuit een winstoogmerk is investeren in medische behandelingen van veelvoorkomende, vaak chronische, ziekten interessanter. Het werd als niet commercieel rendabel gezien om onder normale marktomstandigheden weesgeneesmiddelen te ontwikkelen. De EU zocht daarom naar mogelijkheden om met beleid het ontwikkelen van weesgeneesmiddelen te stimuleren. Daartoe introduceerde de EU in 1999 de Verordening inzake weesgeneesmiddelen.⁶⁰ De meeste gentherapieën en andere ATMP's die nu op de markt zijn, zijn weesgeneesmiddelen.

Het Comité voor weesgeneesmiddelen (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP), opgericht door de EMA, evalueert potentiële weesgeneesmiddelen en adviseert de Europese Commissie (EC). De EC kan vervolgens de weesgeneesmiddelstatus toekennen. Met deze status kan een farmaceutisch bedrijf profiteren van de volgende stimulerende prikkels: 1) hulp van het EMA bij het ontwikkelen van een protocol voor de klinische studie voor een gereduceerd tarief, 2) lagere bewijslast voor effectiviteit omdat het door het geringe aantal patiënten lastiger is om onderzoeksresultaten te verzamelen, 3) tien jaar marktexclusiviteit, waarin

⁵⁹ <https://vsop.nl/voor-wie/genetische-aandoeningen/>

⁶⁰ Verordening (EG) Nr. 141/2000 van het Europees parlement en de raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen

geen andere vergunning wordt afgegeven voor soortgelijke geneesmiddelen met eenzelfde therapeutische indicatie.⁶¹

2.9 Gentherapieën op de Europese markt

In 2012 was Glybera van het Nederlandse biotechbedrijf UniQure de eerste gentherapie die werd goedgekeurd door de EMA. Deze gentherapie was bedoeld voor mensen met de zeer zeldzame genetische aandoening lipoproteïne lipase-deficiëntie (LPL-deficiëntie). Door een fout in een gen dat lipoproteïne lipase maakt, mist het lichaam dit enzym. Hierdoor kan voedingsvet niet goed worden afgebroken en is de concentratie van triglyceriden in het bloed hoog. Daarnaast wordt vet minder goed in vetcellen opgeslagen of geoxideerd door de spieren. Patiënten hebben veel buikpijn, soms ontsteking van de alveesklier en jeukende bultjes op de huid. Er is geen behandeling voor de ziekte behalve een dieet met weinig vet. Met Glybera werd een werkend LPL-gen aan cellen gegeven waardoor het lichaam zelf het enzym maakt om vet te metaboliseren.

Na goedkeuring van Glybera, volgden er snel goedkeuringen van andere gentherapieën. Voorbeelden hiervan zijn Luxturna in 2018, voor de behandeling van gezichtsverlies als gevolg van een genetische aandoening in het netvlies, en Zolgensma in 2020 voor de behandeling van de neuromusculaire aandoening SMA. Ook kwam er een aantal gen-gebaseerde celtherapieën op de markt, zoals Yescarta voor de behandeling van specifieke bloedkankers in 2018 en Abecma voor de behandeling van myeloom in 2021.

Van deze therapieën op de Europese markt is maar een deel opgenomen in het basispakket in Nederland. Een deel zit nog in de 'sluis', zoals bijvoorbeeld de CAR-T-behandeling Breyanzi (een gen-gebaseerde celtherapie) en Roctavian, een gentherapie voor hemofilie A (een aandoening waarbij patiënten een tekort hebben aan een specifiek stollingseiwit in het bloed, waardoor hun bloed niet goed stolt).

Opname in de sluis betekent dat de therapie (nog) niet in het basispakket is opgenomen in Nederland, en het Zorginstituut een advies over de vergoeding moet uitbrengen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Pas bij een positief advies, en vaak na prijsafspraken tussen het Bureau Financiële

⁶¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>

Arrangementen Geneesmiddelen van het ministerie van VWS en de fabrikant, wordt de therapie in het basispakket opgenomen en vervolgens dus vergoed (zie kader 5). De prijs van gentherapie kan namelijk hoog oplopen. Voor de eerste gentherapie, Glybera, vroeg Uniqure 1,1 miljoen euro per behandeling, Novartis vraagt 1,9 miljoen per behandeling voor Zolgensma,⁶² en de in 2022 door de EMA voorwaardelijk goedgekeurde Hemgenix-behandeling kost 3,3 miljoen euro.⁶³ Ook deze gentherapie voor de erfelijk bloedziekte hemofilie zit nog in de sluis.

Tot begin 2023 werden alle dure, medisch specialistische geneesmiddelen die zijn goedgekeurd door de EMA uiteindelijk opgenomen in het basispakket.⁶⁴ In het voorjaar van 2023 weerde de minister van VWS voor het eerst twee dure geneesmiddelen voor zeldzame ziekten die in de sluis zaten, waaronder de gentherapie Libmeldy.⁶⁵ Dit is een eenmalige gentherapie voor een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. De reden om de gentherapie niet in het basispakket op te nemen is omdat de prijs 'uitermate hoog, de langetermijneffecten onzeker en de kosteneffectiviteit ongunstig' zijn.⁶⁶ Mocht de fabrikant de prijs, die nu € 2,9 miljoen per patiënt is, omlaag brengen, zal de minister opnieuw overwegen of de gentherapie alsnog in het basispakket kan worden opgenomen.

Met het weren van medicijnen die te duur zijn voor de gezondheidswinst die ze opleveren, wil de minister de trend doorbreken dat farmaceutische bedrijven steeds hogere prijzen vragen voor geneesmiddelen voor zeldzame ziekten. Met de stijgende kosten in de zorg en een toename van dure geneesmiddelen is het waarschijnlijk dat dit in de toekomst vaker zal gebeuren. Of alle gentherapieën dus vergoed zullen worden, is nog maar de vraag.⁶⁷ En zelfs als gentherapieën in het basispakket zijn opgenomen, is het geenszins zeker dat toekomstige patiënten er gebruik van kunnen maken. Een aantal gentherapieën, waaronder de eerste

⁶² In november 2021 is er, na advies van het Zorginstituut om de prijs te verlagen, besloten om Zolgensma op te nemen in het basispakket.⁶² Aangezien de prijsafspraken tussen de minister van VWS en farmaceutische bedrijven geheim zijn, is de huidige prijs in Nederland niet bekend; <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgesondheid-welzijn-en-sport/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma>

⁶³ De daadwerkelijke prijs is niet bekend, omdat de prijsafspraken die de minister maakt met de fabrikant van een geneesmiddel dat in de sluis zit, geheim zijn.

⁶⁴ Algemene rekenkamer (2020) Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen.

⁶⁵ Pol, M. *Deze minister houdt poot wél stijf inonderhandelingen over duregeneesmiddelen*. FD, 16 april 2023

⁶⁶ <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2023/04/12/geneesmiddel-libmeldy-niet-in-verzekerd-pakket>

⁶⁷ https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/

gentherapie Glybera⁶⁸ en Zynteglo⁶⁹, is alweer van de Europese markt gehaald door de fabrikanten, onder andere omdat de therapieën niet commercieel levensvatbaar waren. Marktoegang en vergoeding in het basispakket geven dus nog geen garanties dat toekomstige patiënten toegang hebben tot de therapie.

Kader 5 Opname in het basispakket

De meeste nieuwe geneesmiddelen goedgekeurd voor behandelingen in het ziekenhuis (intramurale zorg) komen zonder prijsafspraken in het basispakket. Voor dure geneesmiddelen kan de minister van Medische Zorg echter besluiten het geneesmiddel in de zogenaamde 'sluis voor dure geneesmiddelen' te plaatsen. De minister vraagt dan het Zorginstituut om een pakketadvies. Want hoewel de EMA kijkt of een geneesmiddel werkzaam en veilig is, kijkt het niet naar de meerwaarde van het geneesmiddel ten opzichte van de standaardzorg. Het Zorginstituut beoordeelt bij een pakketadvies de werkzaamheid en de kosteneffectiviteit en adviseert over mogelijke prijsonderhandelingen.

Een geneesmiddel is kandidaat voor de sluis als het meer dan € 20 miljoen per jaar kost om het medicijn in heel Nederland te gebruiken bij nieuwe indicaties. Of als de kosten voor gebruik per patiënt per jaar hoger zijn dan € 50.000 én het totaal per jaar oploopt tot € 10 miljoen of meer.

Het Zorginstituut beoordeelt geneesmiddelen op vier criteria. Allereerst kijkt het instituut naar de noodzakelijkheid van het opnemen van het

⁶⁸ Glybera is van de markt gehaald nadat de Food and Drug Administration (FDA) geen goedkeuring verleende voor gebruik in de Verenigde Staten. Bovendien bleek dat er niet genoeg patiënten waren om dit geneesmiddel bij LPL-deficiëntie commercieel levensvatbaar te maken. LPL-deficiëntie is namelijk erg zeldzaam: 1 á 2 op de 1 miljoen mensen heeft LPL-deficiëntie. Naast de patiënten die tijdens de klinische studies waren behandeld, is er maar 1 patiënt behandeld in de paar jaar dat het geneesmiddel op de Europese markt was. Bovendien vereiste de EMA dat behandelde patiënten langdurig werden gevolgd. Het was te duur om de therapie op de Europese markt te houden.

⁶⁹ Ook de marktgoedkeuring van Zynteglo, voor beta thalassaemia patiënten, trok de producent drie jaar na een voorwaardelijke marktgoedkeuring van de EMA de handelsvergunning in maart 2022 weer in. In een persbericht schrijft het bedrijf dat de "beslissing van bluebird om zich te concentreren op de Amerikaanse markt wordt ingegeven door de uitdagingen van het bereiken van passende waardeherkenning en markttoegang voor Zynteglo in Europa". (<https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-reports-second-quarter-financial-results-and>); De FDA keurde Zynteglo goed in augustus 2022. In de Verenigde Staten vraagt producent Bluebird 2,8 miljoen dollar voor de gentherapie, tegenover 1,7 miljoen euro in Europa.

geneesmiddel in het basispakket. Hoe hoog is de ziektelast? Is de prijs zodanig dat iemand het zelf kan betalen? Een tweede criterium is de werkzaamheid van het middel. Is het middel bewezen effectief? En is het minstens even werkzaam als de standaardbehandeling? Een derde vraag is of de verhouding tussen de kosten en wat het de patiënt oplevert acceptabel is (kosteneffectiviteit). Als laatste kijkt het Zorginstituut naar de uitvoerbaarheid. Is het in de praktijk mogelijk de behandeling te realiseren?⁷⁰

2.10 Samenvatting

De eerste genterapieën zijn op de markt en de komende jaren worden vele nieuwe therapieën verwacht. Deze bevinden zich nu in de (pre)klinische fase, waar wetenschappers de werkzaamheid en de bijwerkingen onderzoeken bij proefpersonen. Genterapie kan het veld van de geneeskunde veranderen door patiënten te genezen in plaats van langdurig te behandelen. Voordat het zover is, moeten wetenschappers een aantal technische uitdagingen oplossen. Vooral nog is de techniek risicovol en er bestaat nog onduidelijkheid over de werkzaamheid van genterapieën in ontwikkeling, maar soms ook van genterapieën die al op de markt zijn. Ook is er onzekerheid of dure genterapieën straks allemaal vergoed (kunnen) worden. Bovendien geeft marktoegang en vergoeding in het basispakket geen garanties voor toekomstige patiënten, aangezien genterapieën commercieel kunnen falen.

Toch zijn de verwachtingen van genterapie enorm hoog. Genterapie-onderzoek is een miljardenindustrie en grote farmaceutische bedrijven en de Nederlandse overheid investeren in een klimaat waarin het bevorderlijk is om genterapieën te ontwikkelen.

⁷⁰ VIG 'Vergoedingsprocedure sluis'; ZIN, 2016, 2018

3 Beleid ter bevordering van genterapieën

Ondanks het beperkte aantal goedgekeurde genterapieën, trekken genterapiebedrijven een groeiend aandeel particuliere en publieke investeringen aan in het veld van geneesmiddelenontwikkeling. Tussen 2010 en 2021 groeide *private equity* (investeringen in privébedrijven) en durfkapitaal investeringen voor het genterapieveld maar liefst met 59%.⁷¹ Wereldwijd werd er in 2021 meer dan 70 miljard dollar geïnvesteerd in het celtherapie- en genterapieveld volgens Kalorama Information.⁷² De markt voor klinische studies in cel- en genterapie bedroeg wereldwijd meer dan 10 miljard dollar in 2022.⁷³

Het is dan ook niet vreemd dat er veel aandacht is voor het versterken van het Nederlands vestigingsklimaat voor farmaceutische en biotechbedrijven. Ook de komst van de EMA naar Amsterdam heeft een nieuwe impuls gegeven, en verschillende ministeries zetten in op een leidende rol van Nederland op het terrein van Life Sciences & Health (LSH).⁷⁴ De overheid stimuleert o.a. via het missiegedreven topsectoren- en innovatiebeleid, genterapie-ontwikkeling op verschillende manieren. De hoop is dat door de ontwikkeling van deze sector in Nederland patiënten tijdig toegang krijgen tot (innovatieve) effectieve geneesmiddelen tegen aanvaardbare kosten, én dat het economische klimaat wordt versterkt.⁷⁵ Hierbij is de vooronderstelling dat het gezondheidsdoel, gezondheidszorgdoel en economisch doel met eenzelfde beleid kan worden gestimuleerd.

In dit hoofdstuk beschrijven we manieren waarop de overheid genterapie-ontwikkeling stimuleert. We bespreken allereerst de modernisering van de regelgeving om klinisch onderzoek met genterapie te versnellen. Daarnaast bespreken we de overheidsinvesteringen in de LSH-sector, waaronder genterapie-onderzoek. In hoofdstuk vier beschrijven we vervolgens de analyse van het Rathenau Instituut over de effectiviteit van dit beleid als het gaat om het bereiken van het gezondheidsdoel, gezondheidszorgdoel en economisch doel.

⁷¹ <https://www.cellandgene.com/doc/cell-gene-therapies-investment-outlook-in-beyond-0001>

⁷² <https://kaloramainformation.com/product/cell-and-gene-therapy-deals-analysis/>

⁷³ <https://www.precedenceresearch.com/cell-and-gene-therapy-clinical-trials-market>

⁷⁴ Kamerstukken II, 2020/2021. 29477. Nr 707

⁷⁵ Van Nieuwenhuizen versnelt vergunningprocedure genterapie | Nieuwsbericht | 23-12-2020; kamerbrief-over-kabinetsreactie-rapporten-fast-en-actieprogramma-nieuwe-kansen-topsector-lsh.pdf

3.1 Modernisering van regelgeving

Uit de *Trendanalyse Biotechnologie* van 2016 bleek dat de wet- en regelgeving in Europa achterbleef op de biotechnologische ontwikkelingen, waardoor Europa minder aantrekkelijk is voor biotechnologiebedrijven om zich te vestigen.⁷⁶ Specifiek voor genterapie stelde de Trendanalyse dat de Nederlandse regelgeving soms het uitvoeren van klinisch onderzoek bij mensen onnodig belemmert en bedrijven stellen dat ze daarom uitwijken naar andere Europese landen. In een reactie op deze trendanalyse besloot het kabinet dat een modernisering van het veiligheidsbeleid voor biotechnologie nodig was.⁷⁷ Het regelgevend kader is voor de concurrentiepositie van de industrie immers van groot belang.⁷⁸

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft de afgelopen jaren samen met verschillende ministeries, zoals van Infrastructuur en Waterstaat (IenW), Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS), Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en Economische Zaken en Klimaat (EZK) en verschillende veldpartijen (universiteiten, biotechbedrijven en farmaceuten) een maatregelenpakket tot stand gebracht (het *Verbeterplan Genterapie*).⁷⁹ Met dit pakket aan maatregelen is ingezet op het verwijderen van knelpunten bij de milieuwetgeving.⁸⁰ Hierbij gaat het voornamelijk om het vereenvoudigen en inkorten van het proces en doorlooptijd van milieuvergunningaanvragen voor medische toepassingen van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bij de mens. Dit zonder in te boeten op de waarborging van de veiligheid van mens en milieu. Van belang hierbij is dat de vergunningsaanvraag in Nederland zo veel mogelijk aansluit bij die van andere Europese landen. Bovendien kunnen door de introductie van een lerend systeem van vergunningverlening in de toekomst verdere aanpassingen en verbeteringen plaatsvinden.⁸¹

In Nederland is de duur van de aanvraag voor een milieuvergunning nu gelijk aan, of soms korter dan, in andere Europese landen. De voorheen lange doorlooptijd van de aanvraag zal bedrijven niet meer afschrikken en doen kiezen voor andere landen. Hoewel veldpartijen blij zijn met de stappen die zijn gezet door de overheid, wensen zij een verdere modernisering om het vestigingsklimaat voor biotechnologiebedrijven en farmaceuten in Nederland te bevorderen.⁸² Zo zouden

⁷⁶ Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2016. Trendanalyse biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld. COGEM ; Bilthoven.

⁷⁷ Kamerstukken II, 2016–2017, 27 428, nr. 335

⁷⁸ Kamerstukken II, 2020/2021, 29477, nr. 707

⁷⁹ Kamerstukken II, 2019/2020, 21 8321

⁸⁰ Verbeterplan genterapie. Opgesteld door Bureau GGO. Versie 31 oktober 2019

⁸¹ kamerbrief-over-kabinetsreactie-rapporten-fast-en-actieprogramma-nieuwe-kansen-topsector-lsh.pdf

⁸² Toelichting versnelde vergunningprocedure genterapie 4 februari 2021, HollandBio (event)

ze graag zien dat Nederland bij klinisch genterapie-onderzoek uitgaat van de EU-richtlijn voor 'ingeperkt gebruik' ('ggo's komen niet in milieu terecht'), in plaats van de richtlijn voor 'introductie in het milieu', omdat dit de milieuvergunningsaanvraag zou verkorten en vereenvoudigen.⁸³ Omdat patiënten in potentie via speeksel, aerosolen, wondvocht, urine of ontlasting het ggo kunnen overdragen aan andere personen, zoals medisch personeel of familieleden, volstaat de risicobeoordeling van ingeperkt gebruik echter niet altijd.⁸⁴ Daarnaast hebben veldpartijen de wens dat het gebruik van bepaalde nieuwe gentechnologieën, zoals CRISPR-Cas9, onder minder strenge ggo-regelgeving valt.⁸⁵

Naast de versnelling van de milieuvergunning, is er ook de wens vanuit het veld om de medisch-ethische toetsingsprocedure te versnellen. De nieuwe Europese Verordening betreffende klinische proeven eist van medisch-ethische commissies om klinische studies met standaard toepassingen binnen 45 dagen te toetsen.⁸⁶ Dit is meer dan de 28 dagen die nu voor sommige milieuvergunningen nodig is. Ook een geïntegreerde beoordeling door één overheidsinstantie van de medisch-ethische toetsing én de milieuvergunning bij klinisch onderzoek staat op het verlanglijstje van de veldpartijen.⁸⁷

De Nederlandse overheid heeft de afgelopen jaren ingezet op het wegnemen van knelpunten in de milieuvergunning-procedure. Hierdoor is de doorlooptijd van de aanvraag voor klinische studies met genterapie enorm omlaag gegaan. De ministers van IenW en VWS blijven zich inzetten voor het optimaliseren van de wet- en regelgeving.⁸⁸ Daarnaast stimuleert de overheid genterapie-onderzoek ook door financiële investeringen, om zo meerwaarde te creëren voor patiënten, het bedrijfsleven, de wetenschap en de gezondheidszorg.⁸⁹ Hierop gaan we in de volgende paragraaf verder in.

⁸³ In Europa zijn er twee belangrijke verordeningen voor het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen (GGO). Richtlijn 2009/41/EC geeft het kader voor het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen voor proeven in laboratoria (ingeperkt gebruik). De tweede richtlijn, Richtlijn 2001/18/EG is van belang wanneer genetisch gemodificeerde organismen doelbewust geïntroduceerd worden in het milieu.

⁸⁴ Bijlage bij Kst. 27 428, nr. 355. Er bestaat overigens geen formele belemmering om in Nederland een vergunning voor genterapie onder ingeperkt gebruik aan te vragen, mits afdoende kan worden onderbouwd dat het gebruikte ggo niet in het milieu terecht kan komen.

⁸⁵ CRISPR-Cas9 en vergelijkbare gentechnologieën zijn in staat om genetisch materiaal te veranderen *zonder* DNA toe te voegen in een cel. (zie Hoofdstuk 1).

⁸⁶ VERORDENING (EU) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik; Hoewel de verordening op 16 juni 2014 in werking trad, werd pas de oude Richtlijn 2001/20/EG inzake klinische proeven pas op 31 januari 2023 ingetrokken door de Verordening.

⁸⁷ Toelichting versnelde vergunningprocedure genterapie 4 februari 2021, HollandBio (event)

⁸⁸ Kamerstukken II, 29477, nr. 696.

⁸⁹ <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29477-693.html>

3.2 Overheidsinvesteringen in de Life Sciences & Health-sector

De overheidsfinanciering van geneesmiddelenontwikkeling verloopt langs verschillende geldstromen van verschillende ministeries, elk met een eigen doelstelling.⁹⁰ In bredere zin (en dus niet beperkt tot het financieren van een bepaald geneesmiddel) is deze bijdrage aanzienlijk. Vooral bij hoger onderwijsinstellingen (inclusief de universitair medische centra) en bij research instellingen wordt door de overheid gefinancierd onderzoek gedaan.⁹¹ Het Nederlands hoger onderwijs besteedt, vergeleken met andere landen, een relatief groot deel van de R&D-uitgaven aan de medische wetenschappen.⁹²

Een van de geldstromen voor geneesmiddelenonderzoek komt van het ministerie van OCW. Dit ministerie financiert bijvoorbeeld de eerste geldstroom aan universiteiten en subsidieert daarnaast medisch wetenschappelijk onderzoek via de KNAW en NWO.⁹³ Het ministerie van VWS investeert o.a. in onderzoek aan universitaire medische centra en geeft via ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, subsidies voor translationeel onderzoek. Het ministerie van EZK investeert via o.a. Health-Holland (Topsector LSH), TNO en het Nationaal Groeifonds in geneesmiddelenontwikkeling.

Naast het financieren van fundamenteel en translationeel onderzoek, stimuleert de overheid ook toegepast biomedisch onderzoek door belastingvoordelen voor bedrijven en investeringen in vele publieke kapitaal-investeringsfondsen, venture fondsen (investeringsfondsen gericht op risicovolle investeringen in innovatieve en/of snelgroeiende bedrijven) en andere fondsen. Ook zijn er regionale ontwikkelingsmaatschappijen die investeren in start- en scale-ups in de biotech-industrie.⁹⁴

We bespreken hieronder een aantal belangrijke initiatieven die de ontwikkeling van genterapie stimuleren. Deze initiatieven zijn soms specifiek gericht op genterapie, in andere gevallen omvatten ze het bredere spectrum van de *Life Sciences & Health* (LSH) sector (bijvoorbeeld regeneratieve geneeskunde of medicijnontwikkeling in zijn geheel). We beginnen met de beschrijving van een aantal programma's voor translationeel onderzoek. Daarna beschrijven we drie relevante programma's uit het missiegedreven topsectorenbeleid van de LSH-sector.

⁹⁰ Kamerstukken II, 2018/2019, 29 477

⁹¹ R&D-uitgaven en -capaciteit naar wetenschapsgebied | Rathenau Instituut

⁹² R&D-uitgaven en -capaciteit naar wetenschapsgebied | Rathenau Instituut

⁹³ Bijlage bij Kamerstukken II, 2018/2019, 29 477

⁹⁴ Schipper, I., de Haan, E. en R. Cowan. (2019) Overpriced Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO

3.2.1 (Gentherapeutisch) translationeel onderzoek

Tussen 2003 en 2016 liep bij ZonMw het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek (budget van 15,8 miljoen euro), gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Hoofddoel van dit programma was het stimuleren van klinisch onderzoek op het terrein van gentherapie. Het huidige programma Translationeel Onderzoek 2 van ZonMw heeft als doel het versnellen van de overgang van preklinisch naar klinisch onderzoek, waardoor wetenschappelijke kennis eerder leidt tot verbeteringen voor patiënten en verlaging van de ziektekosten.⁹⁵ Hier is tot nu toe in ieder geval één gentherapieproject gehonoreerd.

Dit geldt ook voor het Nederlandse Wetenschaps Agenda (NWA)-programma *Onderzoek op Routes door Consortia* van NWO. Deze laatste heeft als doel interdisciplinair onderzoek en innovatie mogelijk te maken waarmee wetenschappelijke en maatschappelijke doorbraken binnen bereik komen.⁹⁶ Ook de routes *Regeneratieve geneeskunde: gamechanger op weg naar brede toepassing*, en *Personalized Medicine: uitgaan van het individu* zetten in op het maken van een vertaalslag van wetenschappelijke kennis naar brede toepassing in de praktijk.

Daarnaast heeft het UMCG 30 miljoen euro ontvangen van het Zorginstituut en ZonMw via de regeling Veelbelovende Zorg, voor onderzoek naar de werking van 'in huis'-geproduceerde CAR T-cellen:⁹⁷ Dat houdt in dat T-cellen, nadat ze uit het bloed van patiënten zijn geïsoleerd, niet naar commerciële laboratoria (in het buitenland) worden gevlogen, om daar te worden bewerkt. In plaats daarvan worden de T-cellen in Nederlandse academische centra bewerkt. Op deze manier kan de behandeling sneller beschikbaar komen voor een veel lagere prijs. Op dit moment lopen er ook binnen het PSIDER-programma van ZonMw enkele projecten gericht op het ontwikkelen van kennis over ziektemechanismen en de behandeling (waaronder gentherapie) van ernstige erfelijke aandoeningen.⁹⁸

Daarnaast zijn er Europese initiatieven, zoals het *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD), waarvan ZonMw een partner is. Dit vijfjarige programma heeft een budget van 100 miljoen euro. Daarnaast doet Nederland ook mee aan het *Important Project of Common European Interest* (IPCEI), een programma om het innovatiebeleid in Europa te stimuleren. De doelstelling van IPCEI Health is dat er meer medische producten in Europa geproduceerd gaan worden en relevante

⁹⁵ Programma Translationeel Onderzoek 2 - ZonMw

⁹⁶ NWO | Onderzoek op Routes door Consortia (ORC)

⁹⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2020/09/24/car-t-cellen-veelbelovende-zorg#:~:text=Het%20UMCG%2Donderzoek%20naar%20de, via%20de%20regeling%20veelbelovende%20zorg.>

⁹⁸ Pluripotent Stem cells for Inherited Diseases and Embryonic Research (PSIDER) - ZonMw

productietechnologieën beschikbaar komen in Europa.⁹⁹ In Nederland is 41,8 miljoen euro beschikbaar gesteld voor projecten binnen drie thematieken, waarvan één thematiek de ontwikkeling is van cel- en gentherapieën, inclusief productieprocessen en productietechnologieën.¹⁰⁰

3.2.2 Health~Holland: missiegedreven topsectoren beleid

De *Life Sciences & Health* (LSH)-sector is al jaren een 'topsector': een sector waarin wordt geïnvesteerd om de innovatiekracht van Nederland te bevorderen. Er zijn allerlei initiatieven om deze topsector te stimuleren, bijvoorbeeld door het wegnemen van belemmeringen (zie paragraaf 3.1), of door financiële investeringen.¹⁰¹ De LSH-sector biedt kansen voor Nederland. 'Gezondheidszorg is een sector van wereldformaat: met omvang van circa 7.000 miljard euro, één van de grootste die wij kennen', zeiden de minister voor Medische Zorg en de staatssecretaris van Economische Zaken en Klimaat in een brief aan de Tweede Kamer in het jaar 2021.¹⁰² De Nederlandse overheid ziet de komst van EMA als een enorme kans om Nederland te ontwikkelen tot een internationale hub voor de sector *Life Sciences & Health*.¹⁰³ Hiertoe is er een aantal programma's opgesteld, relevant voor gentherapie-onderzoek, die we hieronder kort bespreken.

3.2.3 Het Nationaal Groeifonds

In de Miljoenennota 2020 kondigden de ministers van Financiën en Economische Zaken en Klimaat het Nationaal Groeifonds aan,¹⁰⁴ dat gericht is op eenmalige publieke investeringen die bijdragen aan het verdienvermogen (structureel bbp) van Nederland.¹⁰⁵ Zo kende het Nationaal groeifonds een bedrag van maximaal 56 miljoen euro toe aan RegMed XB¹⁰⁶ (Regenerative Medicine Crossing Borders, een virtueel instituut) voor het investeren in de regeneratieve gezondheidszorg. Hiervan gaat 17 miljoen euro naar het Nederlands Centrum voor Klinische Ontwikkeling van Stamcel- en Gentherapie (NecstGen) en het stamcel- en orgaan-op-chip-hotel (iPSC & OoC) van het LUMC. NecstGen is een in Leiden gevestigde faciliteit die

⁹⁹ Publicatie Staatscourant Subsidiereregeling IPCEI Health (8 juli 2022)

¹⁰⁰ <https://www.rvo.nl/subsidies-financiering/subsidiereregeling-ipcei-health#meer-weten%3F>

¹⁰¹ <https://www.topsectoren.nl/publicaties/brochures/2016/02/25/hoe-en-waarom-topsectoren>

¹⁰² Kamerstukken II, 2020/2021, 29, 477 nr. 707

¹⁰³ Kamerbrief over voortgang nationaal actieprogramma Nieuwe kansen voor topsector Life Sciences & Health; Kamerstukken II, 2018/2019: 29 477, 540; Kamerstukken 2019/2020, 32637 nr. 415; Kamerstukken II, 2020/2021, Aanbieden Actieprogramma en advies Future Affordable Sustainable Therapies; 29 477 Geneesmiddelenbeleid 33 009 Innovatiebeleid. Nr 540

¹⁰⁴ kamerstuk 35 300, nrs. 1 en 2

¹⁰⁵ Kamerstukken II, 2020/2021, 35 300, nr 83

¹⁰⁶ Home - RegMed XB | Regenerative Medicine Crossing Borders

gericht is op het ondersteunen van de ontwikkeling, productie en commercialisering van cel- en genterapieën voor zowel academische centra als kleine en grote industriële therapieontwikkelaars. Het is de grootste non-profit stamcel- en genterapiefaciliteit van Nederland, en één van de grootste faciliteiten in Europa.¹⁰⁷ Ook werd er 50 miljoen euro voor de periode 2022-2024 (plus 196 miljoen euro voorwaardelijk voor de periode vanaf 2025) vrijgemaakt vanuit het Nationaal Groeifonds voor *Biotech Booster*, een coalitie van publieke en private spelers, die biotechnologische kennis beter en efficiënter wil omzetten in bedrijvigheid en waardevolle innovaties.¹⁰⁸ Een deel van de financiering gaat naar het naar de markt brengen van medische biotechnologische producten.¹⁰⁹

3.2.4 Het Versnellingsfonds

Het *Invest in Holland*-LSH-team en de regionale ontwikkelingsmaatschappijen hebben de laboratoriumbehoefte (ruimte en faciliteiten) van buitenlandse bedrijven in Nederland geïnventariseerd.¹¹⁰ Om buitenlandse bedrijven sneller naar Nederland te halen zijn er onderzoeks- en medische laboratoria nodig.¹¹¹ De ontwikkeling hiervan blijft echter achter omdat ontwikkelaars en beleggers liever investeren in de ontwikkeling van laboratoria als er contracten met eindgebruikers zijn getekend. Deze willen vaak niet tekenen voor een laboratoriumruimte die pas twee tot drie jaar later gerealiseerd is.¹¹² De gezamenlijke regionale ontwikkelingsmaatschappijen willen nu het risico van investeerders verlagen, door een fonds op te richten, van waaruit investeerders vergoed worden, mocht het laboratorium de eerste jaren leegstaan. Het idee is dat lokale en nationale overheden dit Versnellingsfonds vullen.¹¹³ Het ministerie van IenW heeft toegezegd dat voor de bouw van bedrijven en laboratoria die medicijnen en vaccins willen testen met ggo's, de vergunningsprocedure versneld wordt.¹¹⁴

3.2.5 Actieprogramma en FAST

Om de kansen te realiseren die de komst van de EMA naar Nederland oplevert, hebben de ministeries van EZK en VWS het Actieprogramma *Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health* ingesteld. Dit programma is erop gericht

¹⁰⁷ <https://necstgen.com>

¹⁰⁸ <https://www.nationaalgroeifonds.nl/projecten-ronde-2/biotech-booster>

¹⁰⁹ <https://www.nationaalgroeifonds.nl/projecten-ronde-2/biotech-booster>

¹¹⁰ Kamerstukken II, 2020/2021, 29477, nr. 707

¹¹¹ Kamerstukken II, 2020/2021, 29477, nr. 707

¹¹² 28 mei 2021 Betreft Kabinetsreactie rapporten FAST en actieprogramma "nieuwe kansen topsector LSH"

¹¹³ Actieprogramma Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health.

¹¹⁴ Actieprogramma Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health.

samenwerking te stimuleren tussen regionale LSH-clusters zodat Nederland zich internationaal met één samenhangende propositie profileert. Daartoe heeft de ambassadeur van het Actieprogramma met de relevante partijen in het LSH-ecosysteem gesproken om te komen tot zeven thema's die als belangrijkste sterktes naar voren komen. Regeneratieve geneeskunde en (stam)celtherapie is één van de zeven sterktes. Samen met *Invest in Holland LSH-team*, Topteam LSH, Health~Holland en regionale partijen en stakeholders wil de ambassadeur het vestigingsklimaat verbeteren.

Daarnaast heeft de overheid (ministeries van VWS en EZK) het nationale centrum *Future Affordable and Sustainable Therapies* (FAST) opgericht, dat eraan moet bijdragen dat publieke middelen gericht en in betere samenhang ingezet worden om zo betaalbaarheid en innovatie hand in hand te laten gaan. Regeneratieve geneeskunde, waaronder gentherapie valt, is één van de drie speerpunten waar FAST zich op richt. Hierin is een belangrijke rol weggelegd voor de doorfinanciering van kansrijke ontwikkelingen, dus voorbij het lab. Zo kan de overheid met dit initiatief bewust de kosten van geneesmiddelenontwikkeling op zich nemen '*om de cost of capital bij therapieontwikkeling te drukken of de cost of failure in sommige gevallen op zich te nemen*'. FAST heeft ook de taak regulatoire knelpunten te signaleren.

Initiatieven zoals FAST en het Actieprogramma passen binnen de missiegedreven strategie van de Topsector Life Sciences & Health (LSH) (Health~Holland) om multidisciplinaire publiek-private partnerships te initiëren en te stimuleren en om het benodigde investeringsklimaat te versterken.

3.3 Samenvatting

Het technologie-gedreven onderzoeks- en innovatiebeleid en de modernisering van regelgeving voor (klinisch) onderzoek, beschreven in dit hoofdstuk, zouden de voorwaarden creëren om medische producten in Nederland te laten ontwikkelen, valideren, opschalen en introduceren door bedrijven die ze vervolgens wereldwijd exporteren.¹¹⁵ De aanname is dat de Nederlandse overheid investeringen in deze sector terugverdient onder andere door economische groei, buitenlandse investeringen en het creëren van banen. In het volgende hoofdstuk analyseren we deze aanname.

¹¹⁵ Kamerstukken II, 2020/2021

Deel II. Groeiende ambities en maatschappelijke zorgen

4 Effecten van innovatiebeleid om genterapie te stimuleren

In het vorige hoofdstuk beschreven we hoe de ontwikkeling van genterapie bevordert wordt op twee manieren: optimaliseren van het wet -en regelgevend kader en stimuleren van onderzoek en innovatie, zoals het translationeel onderzoek van ZonMw en de initiatieven van FAST en het Actieprogramma. De laatstgenoemde initiatieven sluiten aan bij de missiegedreven strategie van de Topsector Life Sciences & Health (LSH) om het benodigde investeringsklimaat te versterken en de gezondheid van Nederlanders te bevorderen. Het past ook binnen de bredere acquisitiestrategie van het kabinet om buitenlandse bedrijven die bijdragen aan innovatie, digitalisering en verduurzaming aan te trekken.¹¹⁶ De aanname van het stimuleringsbeleid is dat de Nederlandse overheid investeringen in deze sector terugverdient onder andere door financieel rendement, economische groei, investeringen vanuit het buitenland en het creëren van banen (economisch doel). Daarnaast gaat de overheid ervan uit dat het stimuleringsbeleid ook zal leiden tot tijdige toegang van Nederlandse patiënten tot (innovatieve) effectieve geneesmiddelen (gezondheidsdoel) tegen aanvaardbare kosten (gezondheidszorg doel).

In dit hoofdstuk reflecteren we op deze aanname, waarbij we voornamelijk onderzoeken of het huidige stimuleringsbeleid, en dus de huidige toename in overheidsfinanciering in de LSH-sector, economisch profijt gaat opleveren (economisch doel).

4.1 Doeltreffendheid van innovatiebeleid

Het huidige missiegedreven Topsectoren en innovatiebeleid is gestoeld op de aanname dat Nederland economisch kan profiteren van de publieke investeringen in de biofarmaceutische sector. Volgens de overheid en belangenorganisaties heeft de Nederlandse Life Sciences & Health sector een sterke groei doorgemaakt.¹¹⁷ We zochten verificatie hiervan op basis van recente – maar wel vrij beperkte – informatie over het aantal bedrijven, het aantal banen en R&D-investeringen en opbrengsten. Daarna reflecteren we hierop.

¹¹⁶ Kamerstukken II, 2019/2020, 32637 nr. 415

¹¹⁷ <https://www.health-holland.com/news/2021/04/nrc-groeit-nederland-uit-tot-de-medicijnhub-van-europa>

4.1.1 Aantal bedrijven en banen als maat voor economisch profijt

Uit een onderzoek van Technopolis group (2019) blijkt dat het aantal bedrijven dat zich bezighoudt met medisch-biotechnologisch en voedingsonderzoek tussen 2015 en 2019 is gegroeid van 180 naar 320, waarbij de grootste groei plaatvond in bedrijven waar maar één persoon werkzaam is. Het kan om spin-off-bedrijven van academici gaan, of om bedrijven die uitsluitend een postadres hebben. Ondanks deze toename in het aantal bedrijven in de sector, is de werkgelegenheid in die sector in 2016 lager dan in 2010. De grootste daling in het aantal banen is volgens Technopolis group te vinden in de farmaceutische industrie, wellicht veroorzaakt door reorganisaties bij de grotere farmaceutische bedrijven.¹¹⁸

Technopolis group concludeert dat het lastig is om een actueel en compleet beeld te hebben van het LSH-ecosysteem: het geheel aan organisaties die werkzaam zijn in de Life Sciences & Health sector in Nederland. Dit komt omdat (geanalyseerde) bronnen onvoldoende expliciet zijn over waar ze precies betrekking op hebben en bronnen blijken andere indelingen te hanteren waardoor onderling vergelijken lastig is.¹¹⁹

4.1.2 R&D-productiviteit als maat voor economisch profijt

R&D-productiviteit drukt de efficiëntie uit waarmee R&D economische waarde creëert door nieuwe producten en processen. Er blijkt de afgelopen decennia een daling te zijn van het rendement op investeringen in biomedisch onderzoek voor bedrijven.¹²⁰ Tevens is er een lichte daling te zien van het aantal farmaceutische patenten in Nederland en omringende landen.¹²¹ Deze observaties doen bij ons de twijfel rijzen of de huidige toenemende overheidsinvesteringen in biotechnologieontwikkeling wel zullen leiden tot hogere productiviteit in R&D. In de vorige paragraaf zagen we dat de werkgelegenheid in de sector gedaald is, waardoor er ook getwijfeld kan worden over de verwachte hogere economische groei (naast R&D-productiviteit) door de huidige investeringen.

Mogelijk kan de dalende trend in R&D-opbrengst voor de industrie worden gekeerd door het gebruik van technologie, zoals kunstmatige intelligentie en automatisering.

¹¹⁸ Technopolis group. (2019) Desk studie sector Life Sciences and Health. In opdracht van het Ministerie van Economische Zaken en Klimaat

¹¹⁹ Idem.

¹²⁰ Deloitte, (2018) "Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018", by the Deloitte Centre for Health Solutions, November 2018; Ten years on. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019. The Deloitte Centre for Health Solutions & GlobalData

¹²¹ Technopolis group. (2019) Desk studie sector Life Sciences and Health. In opdracht van het Ministerie van Economische Zaken en Klimaat

Zo kan *machine learning* bijvoorbeeld worden gebruikt om het ontwerp van klinische studies te ondersteunen en te verbeteren,¹²² en kan kunstmatige intelligentie wellicht voorspellen welke medicijnen succesvol zullen zijn. Desondanks kan de vraag gesteld worden of het überhaupt een goed idee is om de *life sciences* te zien als een industriële sector. Leidt dit bijvoorbeeld niet tot een focus op de ontwikkeling van innovatieve biotechnologische therapieën, in plaats van op wellicht meer kosteneffectieve maatregelen in de zorg?

4.1.3 Afnemende private investeringen in farmacie en biotechnologie

Onder andere vanwege lagere rendementen zijn farmaceutische bedrijven minder gaan investeren in R&D van geneesmiddelen, vooral in vroege, maar ook in latere fasen van onderzoek.¹²³ De Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen (SOMO) onderzocht de veranderende strategie van grote farmaceutische bedrijven van een in-house R&D naar een 'scout-systeem', waarbij ze investeren in samenwerkingen met academische centra en startups.¹²⁴ Bedrijven als Merck, Pfizer, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline en Bayer hebben allemaal vestigingen in bioscience parken waar academische centra en kleine bedrijven geconcentreerd zijn. Zo beperken deze bedrijven hun R&D kosten en de financiële risico's die horen bij medicijnontwikkeling. Desondanks concludeerde SOMO dat deze strategie gepaard gaat met enorme kosten voor de farmaceutische bedrijven vanwege fusies, overnames en het verkrijgen van patenten.

Ook in het genterapieeveld vonden de afgelopen jaren vele overnames en fusies plaats. Zo nam Novartis in 2018 AveXis Inc. over voor 8,7 miljard dollar om zijn positie als leider op het gebied van genterapie uit te breiden met Zolgensma.¹²⁵ Roche betaalde 4,3 miljard dollar voor de aankoop van Spark Therapeutics, voor Luxturna, een genterapie voor een erfelijke netvliesandoening die blindheid veroorzaakt.¹²⁶ Celgene Corp betaalde 9 miljard dollar voor Juno Therapeutics Inc. in 2018, dat een Car-T-geneesmiddel ontwikkelde.¹²⁷ Celgene werd vervolgens in 2019 overgenomen door Bristol-Myers Squibb Company voor een bedrag van 74

¹²² Deloitte, (2018) "Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018", by the Deloitte Centre for Health Solutions, November 2018

¹²³ Jones, R. and J. Wilsdon (2018) The Biomedical Bubble: Why UK research and innovation needs a greater diversity of priorities, politics, places and people; Arora, A., Belenzon, S., and A. Pataconi (2015) Killing the Golden Goose? The Decline of Science in Corporate R&D NBER Working Paper No. w20902.

¹²⁴ Schipper, I., de Haan, E. en R. Cowan. (2019) Overpriced Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO

¹²⁵ <https://www.biospace.com/article/novartis-sma-gene-therapy-is-on-the-fast-track-for-approval/>

¹²⁶ https://www.nieuwsblad.be/cnt/dmf20190225_04205401

¹²⁷ <https://www.businesswire.com/news/home/20180306005858/en/Celgene-Completes-Acquisition-of-Juno-Therapeutics-Inc.-Advancing-Global-Leadership-in-Cellular-Immunotherapy>

miljard dollar.¹²⁸ De overnameprijs is mede zo hoog omdat patenten de eigenaar een tijdelijk monopolie geven, waardoor deze hogere prijzen kan rekenen voor zijn medicijnen.

4.2 De maatschappij draagt steeds meer financiële risico's

De private investeringen in medicijnontwikkeling nemen af, o.a. vanwege de lage rendementen.¹²⁹ De Nederlandse overheid wilt daarentegen meer investeren in medicijnonderzoek, zoals we zagen in hoofdstuk 3. Dit betekent dat de maatschappij in toenemende mate financieel bijdraagt aan, en in toenemende mate de financiële risico's draagt van, geneesmiddelenontwikkeling waaronder ook getherapie-ontwikkeling. Tegelijkertijd is het dus niet duidelijk of deze toename inderdaad gaat leiden tot de beloofde economische groei of groei in R&D-productiviteit.

Daarnaast wijzen het CBP en de Raad voor de Leefomgeving en Infrastructuur erop dat een focus op economische groei, door middel van groei van het bruto binnenlands product (bbp), een te eenzijdig richtsnoer is, omdat het weinig richtinggevend is als het gaat om welke ontwikkelingen vanuit maatschappelijk oogpunt wenselijk zijn. Juist in een complex landschap zoals de zorg, is het wenselijk om allereerst samen vast te stellen wat het maatschappelijk doel is. Pas dan kan gekeken worden hoe dit doel het beste bereikt kan worden.

Het innovatiebeleid van het ministerie van EZK heeft recentelijk een ontwikkeling doorgemaakt van primair marktgericht naar transitiegericht (missiegedreven innovatiebeleid)¹³⁰. Daarmee wordt vooral getracht het maatschappelijk rendement van investeringen in R&D te vergroten. In de onderliggende beleidstheorieën staan nog steeds het bedrijfsleven en de economische groei centraal.

Het Rathenau Instituut stelde al eerder dat voor het aanpakken van maatschappelijke opgaven een nieuw genre innovatiebeleid nodig is waarin een

¹²⁸ <https://www.biopharmadive.com/news/bristol-myers-buys-celgene-deal-dive-awards/566244/>; Begin 2021, gaf de FDA-goedkeuring aan de eenheid Juno Therapeutics Inc. van Bristol-Myers Squibb voor de cel-gebaseerde getherapie Breyanzi, voor de behandeling voor een bepaalde type kanker. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>

¹²⁹ Jones, R. and J. Wilsdon (2018) The Biomedical Bubble: Why UK research and innovation needs a greater diversity of priorities, politics, places and people; Arora, A., Belenzon, S., and A. Pataconi (2015) Killing the Golden Goose? The Decline of Science in Corporate R&D NBER Working Paper No. w20902.

; Schipper, I., de Haan, E. en R. Cowan. (2019) Overpriced Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO Overpriced: Drugs developed with Dutch public funding.

¹³⁰ Doeltreffendheid en doelmatigheid instrumenten bedrijvenbeleid: Een overzicht op basis van de meeste recente evaluaties. Beleidsdoorlichting artikel 2 en 3 van de EZK begroting.

integrale, brede aanpak centraal staat; een opgavegericht innovatiebeleid.¹³¹ Zo'n beleid start met het samen beantwoorden van de vraag: hoe ziet toekomstbestendige zorg en welzijn voor burgers er eigenlijk uit? Na het vaststellen van het doel, is een analyse van het systeem belangrijk. Pas daarna kan worden gekeken welke technische én sociale innovaties nodig zijn om het gezamenlijke doel zo efficiënt mogelijk te bereiken. Daarentegen wordt de *Life Sciences*-sector in het huidige innovatiebeleid nog gezien als een industriële sector die kan zorgen voor economische groei.

Of de toename in publieke investeringen leidt tot lagere medicijnkosten, en dus het gezondheidszorgdoel wordt bereikt, staat ook ter discussie. Immers, de prijs van geneesmiddelen en therapieën daalt niet, maar stijgt daarentegen de laatste jaren (zie hoofdstuk 5). Het geldt dat de overheid investeert, vloeit dus niet automatisch terug de maatschappij in. Al in 2016 waarschuwde toenmalig minister van VWS, Edith Schippers, dat vaak publiek geld is gemoeid met de succesvolle geneesmiddelen-initiatieven, die vervolgens leiden tot producten met hoge prijzen waardoor de burger in feite twee keer betaalt.

4.3 Evalueer het innovatiebeleid

Het is van belang dat er een evaluatie kan plaatsvinden van de effectiviteit van investeringen in genterapie op R&D-productiviteit én economische groei. Dit zal lastig zijn wegens het gebrek aan transparantie op verschillende vlakken: er is een gebrek aan transparantie over het totale bedrag aan publieke financiering van geneesmiddelenontwikkeling in Nederland aangezien er geen overzicht is op de aanzienlijke hoeveelheid geld voor verschillende regelingen (bijvoorbeeld diverse regelingen voor start-ups, publieke durfkapitaalfondsen en fiscale stimuleringsmaatregelen).¹³² Ook zagen we dat geen eenduidig beeld kan worden gegeven van de *Life Sciences & Health*-sector. Het is gewenst dat er transparantie en duidelijkheid komt in de geldstromen in deze sector. Alleen dan kan geëvalueerd worden of er inderdaad economische groei plaatsvindt.

4.4 Het belang van passend innovatiebeleid voor de patiënt

Op dit moment lijkt het erop dat voor vele programma's de economische doelen leidend zijn. Zo kijkt het Actieprogramma Nieuwe kansen voor Topsector Life

¹³¹ Rathenau Instituut (2021) Oud maar niet vergeten Toekomstbestendig wonen en zorg voor ouderen vraagt om innovaties op alle fronten. Bericht aan het Parlement

¹³² Schipper, I., de Haan, E. en R. Cowan. (2019) Overpriced Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO

Sciences & Health naar manieren om te komen tot een bepaald aantal nationale sterktes voor één Nederlandse propositie. Deze propositie kan het internationale visitekaartje van de Nederlandse LSH-sector zijn op basis waarvan bedrijven kunnen besluiten zich in Nederland te vestigen.” Ook zijn de kwartiermakers van het Actieprogramma en FAST voornamelijk geïnteresseerd in de doorfinanciering van kansrijke ontwikkelingen op weg van lab naar de patiënt. Hoe wordt ervoor gezorgd dat niet alleen wordt geïnvesteerd in gebieden waar de farmaceutische industrie interesse in heeft, en dus gebieden die commercieel interessant zijn? Wellicht alleen therapieën met de hoogst verwachte betalingsbereidheid?

Beleid gericht op het stimuleren van de economie kan daardoor ook nadelig uitpakken voor bepaalde patiëntengroepen waar behandelingen niet commercieel aantrekkelijk zullen zijn. Zo blijkt dat veel gentherapie-onderzoek wordt gedaan naar medische aandoeningen waar al behandelingen voor zijn, of veel andere behandelingen voor worden ontwikkeld, de zogenoemde *crowded areas*. Het gaat daarbij om onderzoek naar een aantal aandoeningen waarin de industrie, vanwege commerciële overwegingen, geïnteresseerd is.

Oncologie blijkt bijvoorbeeld het meest actieve therapeutische onderzoeksgebied. Dit is commercieel gezien een aantrekkelijk gebied om in te investeren, omdat het aantal patiënten hoger is dan bij de zeldzame genetische aandoeningen. Bovendien kan bij oncologische aandoeningen vaak de *salami-slicing*-methode worden gebruikt. Fabrikanten ontwikkelen een gentherapie voor een bepaalde zeldzame kanker, maar weten dat ze het naar alle waarschijnlijkheid ook voor andere kankersoorten kunnen gebruiken. Hierdoor kunnen ze aan de ene kant gebruikmaken van de voordelen van het Europees weesgeneesmiddelenbeleid, en hebben ze aan de andere kant toch een grotere doelgroep van patiënten (en dus een grotere afzetmarkt).

Ook het stimuleren van publiek-private samenwerkingen, een onderdeel van het op de economie gerichte innovatiebeleid, zoals het topsectorenbeleid, kan zorgen voor een focus op het ontwikkelen van commercieel interessante behandelingen. Immers, een voorwaarde voor onderzoeksfinanciering binnen bepaalde programma's, is cofinanciering van bedrijven. Dit leidt ertoe dat alleen projecten met interesse van vermogende private partijen gesubsidieerd worden. Een gevolg hiervan kan zijn dat het veelal de gevestigde, invloedrijke (private) partijen zijn die gebruik kunnen maken van innovatiesubsidies. Begrijpelijk, omdat deze partijen meer expertise en financiële middelen hebben om te innoveren. Maar met deze sterke vertegenwoordiging van gevestigde belangen binnen bestaande innovatieregelingen, is er een reëel risico dat wordt ingezet op commercieel interessante behandelingen van een beperkt aantal aandoeningen. En dat gaat mogelijk te koste van patiënten met zeldzame erfelijke ziekten waar private partijen sowieso niet op zouden inzetten en waarvoor publiek geld nodig is.

Hoe kan de Nederlandse overheid ervoor zorgen dat genterapie wordt ontwikkeld voor specifieke patiëntengroepen, buiten de 'crowded areas', die wellicht niet, of minder rendabel zijn voor de industrie? Over deze vragen moet worden nagedacht. De economische doelen, gezondheidszorgdoelen en gezondheidsdoelen hoeven niet in elkaars verlengde te liggen. Daarom dient elke keer de vraag op tafel te liggen welk doel centraal staat bij beleidskeuzes en welke consequenties dit heeft voor de andere doelen, en dus ook welke consequenties dit kan hebben voor (bepaalde) patiëntengroepen. Hoe kan de beleidstheorie van het ministerie van EZK gericht op de economische groei, gecombineerd worden met de beleidstheorie vanuit het ministerie van VWS om gezondheid te bevorderen?

4.4.1 Factoren die innovatiesnelheid beïnvloeden

Bij zo'n nieuwe beleidstheorie moet rekening worden gehouden dat ook andere factoren een (grote) invloed kunnen hebben op de innovatiesnelheid, en dus op de snelheid waarmee nieuwe therapieën bij de patient komen (gezondheidsdoel). In hoofdstuk 6 bespreken we gebreken in (pre) klinisch onderzoek die mogelijk een negatief effect hebben op de innovatiesnelheid. Zo kan een gebrek aan transparantie over resultaten van onderzoek de innovatiesnelheid vertragen, omdat wetenschappers niet kunnen voortbouwen op elkaars werk. Ook het kwalitatief niet goed uitvoeren en rapporteren van dierexperimenten zal de innovatiesnelheid vertragen. Het kan namelijk zijn dat de resultaten minder goed de werkzaamheid en veiligheid bij proefpersonen voorspellen, waardoor overbodig klinisch onderzoek kan plaatsvinden.

Het is denkbaar dat de huidige gebreken in sommige (pre)klinische onderzoeken en het gebrek aan transparantie oorzaak zijn voor een grotere vertraging dan de vertraging veroorzaakt door de aanvraag van een milieuvergunning. Immers, als meer kennis beschikbaar is, zouden vele klinische onderzoeken die uiteindelijk falen wellicht nooit zijn opgezet, waardoor het geld, het personeel en de proefpersonen voor kwalitatief betere studies beschikbaar zijn. Minder verspilling door betere kwaliteit kan uiteindelijk leiden tot een versnelling van innovatie in de LSH-sector. Mogelijk kan in de toekomst kunstmatige intelligentie worden ingezet om beter te voorspellen welke geneesmiddelen werkzaam en veilig zullen zijn.

Huidige rechtszaken in de Verenigde Staten suggereren bovendien dat het farmaceutisch patentensysteem bedrijven kan stimuleren om innovatie te vertragen. Uit interne documenten blijkt dat Gilead de ontwikkeling van een nieuwe en veiligere versie van hun hiv-medicijn heeft uitgesteld, omdat deze nieuwe versie

dreigde te concurreren met hun bestaande medicijnen.¹³³ Door de nieuwe, veiligere versie pas op de markt te brengen kort voordat het patent op hun blockbuster zou verlopen, zou Gilead patiënten laten overstappen op het nieuwe medicijn net voordat goedkope generieke medicijnen op de markt zouden komen. Zo verlengde het bedrijf de periode waarin het patent beschermde hiv-behandelingen in handen had. Zo'n 26.000 patiënten zijn betrokken bij verschillende rechtszaken en claimen dat deze bedrijfsstrategie om winsten te maximaliseren heeft geleid tot onnodige nier- en botproblemen bij patiënten. Het nieuwe medicijn, dat volgens aanklagers bewust vertraagd op de markt kwam, was namelijk veiliger voor nieren en botten.

4.5 Conclusie & aanbevelingen

De maatschappij gaat relatief steeds meer bijdragen aan geneesmiddelenontwikkeling. Hierbij is de vooronderstelling dat dit ten goede komt aan de maatschappij vanwege de economische groei, een verlaging van de zorgkosten en een versnelling van het brengen van medicijnen naar de (Nederlandse) patiënt. In dit hoofdstuk onderzochten we de aanname dat de investeringen in onderzoek en innovatie van de Nederlandse overheid gaan bijdragen aan economische groei in Nederland. Op basis van de beperkte hoeveelheid gegevens is het lastig gebleken om dit te onderzoeken.

Het is van belang dat er een evaluatie kan plaatsvinden van de effectiviteit van investeringen in getherapie op R&D-productiviteit en economische groei. Dit kan alleen als er meer transparantie komt over het totale bedrag aan publieke financiering van geneesmiddelenontwikkeling in Nederland en er een eenduidig beeld is van de *Life Sciences & Health*-sector, dat vooralsnog ontbreekt.

Het Rathenau Instituut signaleert bovendien dat het huidige innovatiebeleid in de *Life Science & Health*-sector gecentreerd is rondom economische belangen. Het gezondheidsdoel (en het gezondheidszorgdoel) komen minder aan bod. En hoewel de vooronderstelling van het economisch-gefocusd beleid is dat het tevens zal leiden tot een verbetering van genezingskansen en verbetering van kwaliteit van leven van diverse groepen patiënten én dat de kosten van de zorg zullen dalen, is dit nog maar de vraag. Beleidsmakers zouden kunnen nagaan hoe de verschillende doelen wél met eenzelfde beleidstheorie kunnen worden gestimuleerd. Wellicht is vernieuwing nodig op andere gebieden, zoals verdienmodellen, productieprocessen en reguleringen.

Hieronder noemen we een aantal aanbevelingen:

¹³³ Robbins, R. and S.G Stolberg. *How a Drugmaker Profited by Slow-Walking a Promising H.I.V. Therapy*, New York Times, July 24, 2023

- Reflecteer op de gevolgen van het huidige innovatiebeleid, dat ervoor zorgt dat de financiële risico's van gentherapieontwikkeling in toenemende mate bij de samenleving liggen. Dit terwijl de farmaceutische industrie enorme financiële winsten maakt.
- Zorg voor meer transparantie van farmaceutische bedrijven over hun R&D-strategieën en doelen bij publiek-private samenwerkingen.
- Reflecteer op de huidige beleidstheorieën die ten grondslag liggen aan de verschillende doelen (economische doelen en gezondheids(zorg)doelen) van het innovatiebeleid van EZK en het innovatiebeleid van VWS, en ontwikkel een nieuwe beleidstheorie die de basis kan vormen voor innovatiebeleid dat bedrijven stimuleert om niet alleen te focussen op winsten en economische groei, maar dat tevens zorgt dat bedrijven bijdragen aan de maatschappelijke uitdagingen in de gezondheids(zorg). Hierbij werken beleidsvelden sterker samen, is de inbreng van burgers belangrijk, en is er ruimte voor vernieuwing in verdienmodellen en aanpassing van wetgeving en reguleringen.
- Zo'n nieuwe beleidstheorie kan ervoor zorgen dat overheidsinvesteringen niet alleen naar de zogenaamde *crowded areas* gaan (onderzoek naar aandoeningen waar vele behandelingen voor zijn of worden ontwikkeld, omdat de fabrikanten verwachten dat deze behandelingen commercieel het meest aantrekkelijk zijn). In het belang van Nederlandse patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen is het belangrijk dat ook bij de uitwerking van het FAST-programma en het actieprogramma *Nieuwe kansen voor Topsector LSH* wordt uitgegaan van zo'n nieuwe beleidstheorie.

5 Gentherapieën en de betaalbaarheid van de zorg

Gentherapieën zijn de duurste geneesmiddelen die ooit op de Europese markt zijn toegelaten.¹³⁴ Met het dure Zolgensma kwam producent Novartis in opspraak, vooral toen het honderd therapieën ging verloten onder gezinnen met een kind die deze behandeling nodig heeft.¹³⁵ Dit werd door velen als ethisch uiterst discutabel beschouwd. Het wakkerde het maatschappelijke debat over hoge geneesmiddelenprijzen opnieuw aan.

In dit hoofdstuk reflecteren we op de inbedding van gentherapie in de maatschappij en op de betaalbaarheid. We bespreken de hoge kosten van gentherapieën in de context van de bredere politieke en maatschappelijke discussie over de stijgende kosten in de gezondheidszorg. De hoge prijs van gentherapieën is zorgelijk, omdat het een verantwoorde inbedding van gentherapie in de gezondheidszorg zal belemmeren. Ook zijn er vragen over welke andere zorg wellicht verdrongen wordt.

We bespreken in dit hoofdstuk een aantal voorstellen van o.a. de belangenvereniging van geneesmiddelenbedrijven, maatschappelijke organisaties en overheidsinstellingen, die gericht zijn op het betaalbaar houden van de gezondheidszorg in de toekomst én die Nederlandse patiënten toegang geven tot innovatieve, werkzame geneesmiddelen en behandelingen, waaronder gentherapieën.

5.1 Toenemende zorgkosten door dure geneesmiddelen

De hoge prijs van nieuwe gentherapieën kan worden gezien binnen de bredere politieke discussie over dure geneesmiddelen die al jaren wordt gevoerd. De invoering van de gereguleerde marktwerking in de zorg in 2006 kwam o.a. voort uit de stijgende zorgkosten die niet beheersbaar bleken.¹³⁶ Zorgverzekeraars kregen

¹³⁴ <https://www.zorgwijzer.nl/zorgverzekering-2022/duurste-medicijn-ter-wereld-straks-vergoed-door-zorgverzekering#:~:text=Zolgensma%2C%20dat%20is%20ontwikkeld%20door,de%20Europese%20markt%20is%20toegelaten.>

¹³⁵ <https://www.ad.nl/gezond/duurste-medicijn-ter-wereld-verloot-onder-100-baby-s-met-dodelijke-spierziekte~aa50cba3/>

¹³⁶ Bertens, R. en Palamar, J. (2021) Het Nederlandse zorgbeleid in historisch perspectief 1941-2017. Working Paper. WRR

de verantwoordelijkheid de zorg betaalbaar te houden door hen onderling te laten concurreren voor de gunst van de burger. Ook werd van hen verwacht scherp in te kopen bij zorgaanbieders, wat ook de kosten zou drukken.¹³⁷ De overheid bleef een rol spelen via de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Deze moet ervoor zorgen dat zorgverzekeraars ruimte hebben, en benutten, om met elkaar te concurreren. Effectieve concurrentie tussen zorgverzekeraars is van belang om de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg te realiseren.¹³⁸

Sinds 2012 maken dure geneesmiddelen een steeds groter deel uit van de Nederlandse zorgbegroting. Meestal gaat het hierbij om geneesmiddelen die door ziekenhuizen en niet door apotheken worden verstrekt, zogenaamde intramurale geneesmiddelen. Vaak zijn deze dure geneesmiddelen ontwikkeld voor de behandeling van kanker.¹³⁹ Waar dure geneesmiddelen in 2012 nog 1,4 miljard euro van de begroting van de medisch-specialistische zorgbegroting uitmaakten (6,8%), was dit in 2021 ongeveer 2,6 miljard euro (10,5%).¹⁴⁰

De aanname is dat de zorgkosten blijven stijgen, o.a. omdat dure (wees)geneesmiddelen, waaronder gentherapieën, steeds breder beschikbaar komen.¹⁴¹ De uitgaven aan geneesmiddelen stijgen zo hard dat verwacht wordt dat andere medisch-specialistische zorg wordt verdrongen. Als de kostenstijging niet afvlakt, zullen we als maatschappij ongeveer één miljard euro extra betalen voor dure geneesmiddelen in 2026 vergeleken bij 2021.¹⁴²

De NZa, het Zorginstituut en de Algemene Rekenkamer maken zich dan ook zorgen over de betaalbaarheid van de geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg.¹⁴³ Te meer omdat de langetermijneffectiviteit van deze weesgeneesmiddelen lang niet altijd bewezen is.¹⁴⁴

Dát de stijgende kosten in de zorg om een oplossing vragen is duidelijk voor alle partijen, maar ze denken verschillend over waar die oplossing gezocht moet worden. Alvorens de voorgestelde oplossingen te bespreken, gaan we allereerst in op de vraag of de hoge kosten van geneesmiddelen in algemene zin te rechtvaardigen zijn (paragraaf 5.1.1). Daarna bespreken we de vraag of de hoge kosten van *gentherapieën* te rechtvaardigen zijn (paragraaf 5.1.2).

¹³⁷ Idem.

¹³⁸ Rapport Ruimte voor onderscheid tussen zorgverzekeraars. (2017) NZa en Autoriteit Consument & Markt

¹³⁹ <https://www.vektis.nl/intelligence/publicaties/factsheet-dure-geneesmiddelen>

¹⁴⁰ Monitor Medisch Specialistische Zorg 2022; <https://www.nza.nl/zorgsectoren/medisch-specialistische-zorg/kerncijfers-msz>

¹⁴¹ https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/

¹⁴² SiRM, Een steeds groter stuk van de taart - Prognose uitgaven add-on geneesmiddelen 2022- 2026, juli 2022.

¹⁴³ Algemene Rekenkamer (2020) Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen; Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020, NZa.

¹⁴⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2020/12/10/aantal-nieuwe-dure-geneesmiddelen-en-uitgaven-stijgen-snel>

5.1.1 Zijn de hoge kosten van geneesmiddelen te rechtvaardigen?

De farmaceutische industrie stelt dat de hoge prijzen van geneesmiddelen gerechtvaardigd zijn om de ontwikkeling van geneesmiddelen te bekostigen. Het ontwikkelen van geneesmiddelen is een langdurig traject, waarbij het grootste deel van de geneesmiddelen uiteindelijk de markt niet haalt. Volgens fabrikanten is een hoge prijs dan ook de enige manier om de kosten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen terug te verdienen.

Vele maatschappelijke organisaties twijfelen aan deze rechtvaardiging door de industrie.¹⁴⁵ Niet alleen blijkt uit hun schattingen dat de ontwikkelingskosten veel lager liggen dan de schattingen van de industrie,¹⁴⁶ ook heeft de farmaceutische industrie één van de grootste winstmarges van alle grote industriële sectoren,¹⁴⁷ en hierbij zijn de ontwikkelingskosten uiteraard meegenomen. De farmaceutische industrie heeft het hoogste bedrijfsresultaat als percentage van de omzet en is met 17,5 % zelfs drie keer zo hoog als het gemiddelde van de totale industrie (5,8 % van de omzet).¹⁴⁸

Hoeveel fabrikanten precies uitgeven aan geneesmiddelenontwikkeling is lastig te bepalen.¹⁴⁹ Dit komt omdat zij geen transparantie geven in de prijsopbouw van hun geneesmiddelen.¹⁵⁰ Dit doen zij onder andere omdat ze vrezen dat het openbaar maken van prijzen hen zwakker doet staan in onderhandelingen met verschillende landen en met andere bedrijven.¹⁵¹ Tijdens de 72^{ste} *World Health Assembly* werd onderhandeld over de transparantieresolutie van de WHO, waarin openbaarheid van de kosten van alle klinische onderzoeken werd voorgesteld.¹⁵² Als alle kosten openbaar zijn, inclusief de kosten van mislukte klinische studies, kan berekend

¹⁴⁵ <https://www.publiceye.ch/en/topics/medicines/patents-and-access-to-med/transparency>;

¹⁴⁶ Gagnon, M.A. (2015) Welke prijs betalen we voor nieuwe geneesmiddelen? *Ge-Bu* 49; 135-142

¹⁴⁷ Bedrijfsresultaat hoogst in farmaceutische industrie (cbs.nl) Ledley FD, McCoy SS, Vaughan G, Cleary EG. Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. *JAMA*. 2020 Mar 3;323(9):834-843. doi: 10.1001/jama.2020.0442. PMID: 32125401; PMCID: PMC7054843; Deangelis, C.D. (2016) Big Pharma Profits and the Public Loses. *The Milbank Quarterly*, Vol. 94, No. 1, 2016 (pp. 30-33); Forbes, "The Most Profitable Industries In 2016", <<https://www.forbes.com/sites/liyanchen/2015/12/21/the-most-profitable-industries-in-2016/>> (16 April 2019);<https://www.forbes.com/sites/eriksherman/2019/02/19/the-top-most-profitable-industries-and-their-impact-on-low-income-people/?sh=387b8797a9c6>

¹⁴⁸ Bedrijfsresultaat hoogst in farmaceutische industrie (cbs.nl)

¹⁴⁹ Morgana, S. (2011) The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*, 100 (1), 4-17

¹⁵⁰ De farmaceutische industrie is tegen openbaarheid van deze kosten. Ze claimt dat openbaarheid een stimulans zal zijn voor farmaceutische bedrijven om buitensporig veel aan R&D te gaan besteden; immers, hoe hoger de kosten van de ontwikkeling van een geneesmiddel zijn, hoe hoger de prijs van het geneesmiddel mag zijn, redeneren ze. Op deze manier zouden inefficiënte bedrijven profiteren van zo'n maatregel. James Love, de directeur van Knowledge Ecology International (KEI) betwist dit, gezien de verfijnde analyses van experts en stakeholders. Transparantie van kosten is volgens hem dé manier voor overheden om de hoge prijs van geneesmiddelen te betwisten.

¹⁵¹ <https://www.trouw.nl/zorg/hoe-kan-minister-bruins-de-hoge-medicijnprijzen-naar-beneden-krijgen-b23f220c/?referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>

¹⁵² BIO memo opposing transparency of drug development costs, sales, prices, and clinical trial outcomes (keionline.org)

worden hoeveel de ontwikkeling van een bepaalde therapie daadwerkelijk heeft gekost. Dit element van de resolutie haalde het niet en dus blijft onduidelijk wat de werkelijke ontwikkelingskosten zijn voor bedrijven.

Een rapport uit 2022 van het Comité voor Toezicht en Hervorming van het Amerikaanse Huis van Afgevaardigden concludeert dat toonaangevende farmaceutische bedrijven meer uitgeven aan het inkopen van eigen aandelen (*stock buybacks*)¹⁵³, het uitkeren van dividend aan investeerders én het belonen van bestuurders samen, dan aan ontwikkelingskosten.¹⁵⁴ Daarmee is de claim dat een gedwongen prijsmatiging van geneesmiddelen innovatie zou remmen, overdreven volgens deze commissie: *'zelfs als de farmaceutische industrie minder inkomsten zou verkrijgen als gevolg van prijshervormingen, zouden ze hun huidige R&D-uitgaven kunnen handhaven of zelfs overtreffen als ze hun uitgaven van stock buybacks en dividend zouden reduceren.'*¹⁵⁵

5.1.2 Zijn de hoge kosten van *gentherapieën* te rechtvaardigen?

Voor gentherapieën en andere weesgeneesmiddelen stelt de farmaceutische industrie dat de hoge prijzen gerechtvaardigd zijn, omdat de ontwikkeling onder normale marktomstandigheden niet rendabel zou zijn. De patiëntenpopulatie is immers klein. Bij deze argumentatie zetten maatschappelijke organisaties en overheidsinstellingen vraagtekens. Want juist omdat het niet rendabel was, voerde de EU het weesgeneesmiddelenbeleid in. Dit beleid stimuleerde fabrikanten onderzoek te doen naar weesgeneesmiddelen, via subsidies, snellere registratie, marktexclusiviteit en een lagere bewijslast voor de werkzaamheid van de therapie. Door dit weesgeneesmiddelenbeleid vindt de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen dus juist *niet* plaats onder normale marktomstandigheden.

Uit de evaluatie van de Europese Verordening Weesgeneesmiddelen blijkt dat het weesgeneesmiddelenbeleid in veel opzichten succesvol is geweest. Het heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor zeldzame ziekten en het verbeteren van de toegang van deze behandelingen in de EU.¹⁵⁶ Toch wordt er ook een aantal kanttekeningen geplaatst. Zo blijkt dat soms kan worden

¹⁵³ Stock buybacks is het opkopen van eigen aandelen waardoor de vraag, en daarmee ook de prijs, van de aandelen omhoog gaat. Dit is voornamelijk gunstig voor de aandeelhouders.

¹⁵⁴ Drug Pricing Investigation. Industry Spending on Buybacks, Dividends, and Executive Compensation. (2021) Staff Report Committee on Oversight and Reform. U.S. House of Representatives; Fernandez, R & Klinge, T (2020). Private gains we can ill afford: The financialisation of Big Pharma. SOMO, Amsterdam

¹⁵⁵ Idem.

¹⁵⁶ Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation (2019) Technopolis Group; 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. European Commission

getwijfeld aan de rechtvaardiging van de marktexclusiviteit. Slechts 35% van de weesgeneesmiddelen op de markt zijn behandelingen met een prevalentie van minder dan 5 op 100.000 (de Europese standaard voor een zeldzame ziekte).¹⁵⁷ In de praktijk blijken farmaceuten namelijk geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen te ontwikkelen waarvan ze verwachten dat deze ook werken tegen andere aandoeningen, waardoor de patiëntenpopulatie veel groter wordt.

Ook is het voor vele weesgeneesmiddelen niet zo dat er geen grote winsten worden gemaakt, een andere reden waarom de EU het weesgeneesmiddelenbeleid ontwikkelde. Zo blijkt uit de evaluatie dat 15% van de weesgeneesmiddelen een jaarlijkse omzet van meer dan 100 miljoen euro hebben.¹⁵⁸ Deze medicijnen zouden zonder de regeling waarschijnlijk ook zijn ontwikkeld. De evaluatie concludeert zelfs dat slechts 20% van de weesgeneesmiddelen die op de markt zijn gekomen, er zonder de regeling niet zouden zijn geweest.¹⁵⁹ Daarnaast slaagt het beleid er maar deels in om geneesmiddelen voor patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen op de markt te krijgen waar nog geen behandelingen voor zijn.¹⁶⁰

In *NRC* vertelt patentrechtexpert Ellen 't Hoen dat farmaceuten de zogenoemde *salami slicing*-methode toepassen. 'Salami slicing' verwijst naar de praktijk om bepaalde veel voorkomende ziekten op te splitsen in vele kunstmatige subgroepen. Elk van deze subgroepen kan dan worden beschouwd als een zeldzame ziekte. '[Farmaceuten] vragen bijvoorbeeld marktbescherming aan voor een medicijn voor een hele specifieke vorm van kanker. Ze weten echter dat het ook werkt tegen andere, minder zeldzame kankers, waardoor ze toch een winstgevend product hebben.'¹⁶¹ Er zijn voorbeelden van weesgeneesmiddelen waarbij de prijzen zelfs stegen met de toename van indicaties waarvoor het middel op de markt kwam, zoals Imatinib, één van de eerste geregistreerde weesgeneesmiddelen.¹⁶²

Maatschappelijke organisaties geven twee argumenten waarom de claim van hoge ontwikkelkosten voor gentherapie niet juist zou zijn. Ten eerste zijn de klinische studies naar gentherapie klein.¹⁶³ Zo schat *Knowledge Ecology International* de totale kosten van de klinische studies naar de gentherapie Kymriah op minder dan 9,2 miljoen euro (150.000 dollar per patiënt),¹⁶⁴ terwijl Novartis claimt dat de prijs

¹⁵⁷ Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation (2019) Technopolis Group

¹⁵⁹ Idem.

¹⁶⁰ <https://www.technopolis-group.com/20-years-on-did-the-eu-orphan-regulation-deliver-on-its-promises/>

¹⁶¹ <https://www.nrc.nl/nieuws/2020/08/12/europese-regels-om-medicijnen-tegen-zeldzame-ziekten-te-stimuleren-voldoen-niet-a4008642>

¹⁶² In eerste instantie was het verkrijgbaar voor 1 indicatie, maar nu voor 12 indicaties, terwijl de prijs omhoogging van \$2200 per maand in 2001 naar \$10620 in 2018. (Flynn & Gerriets, 2019).

¹⁶³ Darrow, J.J. (2019) Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today*, 24; 949- 954

¹⁶⁴ <https://www.keionline.org/30814>; Kymriah, the Novartis \$475,000 CAR T treatment, received 50 percent Orphan Drug tax credit on trials (keionline.org)

van ongeveer 320 000 euro voor de behandeling van één patiënt gerechtvaardigd is.¹⁶⁵ In 2022, vijf jaar nadat de therapie op de markt kwam, zijn er meer dan 6.900 patiënten behandeld met Kymriah.¹⁶⁶

Ten tweede zijn gentherapieën vaak (deels) ontwikkeld met publiek geld. Zo is de eerste gentherapie op de Europese markt, Glybera, ontwikkeld met behulp van een ZonMw-subsidie in het programma Translationaal Gentherapeutisch Onderzoek.¹⁶⁷ Ook Zolgensma is in eerste instantie ontwikkeld met door publiek geld gefinancierd Frans onderzoek. Pas na verdere ontwikkeling door een start-up werd het in 2018, precies één jaar voordat de behandeling werd goedgekeurd voor gebruik in de VS, overgenomen door Novartis. Uit onderzoek blijkt dat alle 210 nieuwe innovatieve geneesmiddelen goedgekeurd door de U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) tussen 2010 en 2016, deels zijn ontwikkeld met publiek geld.¹⁶⁸

5.2 Gentherapieën beschikbaar maken en de zorg betaalbaar houden

Of de hoge prijs ook in de toekomst een maatschappelijk probleem zal zijn, hangt ervan af of gentherapie haar belofte waarmaakt. Als deze therapieën succesvol blijken, dan zouden ze kostenbesparend kunnen zijn. Immers, de kosten voor behandeling van erfelijke ziekten kunnen enorm oplopen door de levenslang benodigde zorg en behandeling van symptomen. De aanpassingen in woon- en werkomgeving komen hier nog bovenop.¹⁶⁹ Een genezende therapie voor een patiënt met een erfelijke zeldzame aandoening zou dus, ondanks hoge kosten binnen een kort tijdsbestek, de totale kosten per patiënt kunnen verlagen. Omdat de werkzaamheid van bestaande gentherapieën soms nog tegenvalt, is van kostenbesparing op dit moment niet altijd sprake.

Veldpartijen (zoals zorgverzekeraars en de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)) en maatschappelijke organisaties zoeken naar manieren om patiënten toegang te geven tot weesgeneesmiddelen, maar ook de zorg

¹⁶⁵ <https://www.keionline.org/30814>

¹⁶⁶ <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-five-year-kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-children-and-young-adults-advanced-b-cell-all#:~:text=We%20have%20made%20strong%20progress,to%20more%20than%206%2C900%20patients.>

¹⁶⁷ <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/innovatie-in-de-zorg/programmas/programma-detail/translationeel-gentherapeutisch-onderzoek/>

¹⁶⁸ Galkina Clearya, E. et al. (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS* 115: 2329–2334

betaalbaar te houden. We bespreken hier een aantal van deze oplossingen. Sommige oplossingen grijpen in aan het einde van de ontwikkelingsketen van geneesmiddelen. Hierbij wordt vaak gekeken hoe de maatschappij de hoge kosten van de vele genterapiebehandelingen kan dragen. Andere oplossingen grijpen in aan het begin van de keten. Deze zoeken vaak naar manieren om de prijs van genterapieën te laten dalen.

5.3 Oplossingen aan het einde van de ontwikkelingsketen

Veldpartijen hebben de afgelopen jaren een aantal mogelijke oplossingen voorgedragen om genterapieën betaalbaar te maken voor de maatschappij. Hieronder lichten we de volgende oplossingen toe: het *pay for performance*-model, transparantie tijdens de prijsonderhandelingen, en ingrijpen via het Europees mededingingsrecht en dwanglicenties.

5.3.1 *Pay for performance*

Eén oplossing voor de betaalbaarheid van genterapieën zou het concept *pay for performance* zijn: werkt het medicijn niet, dan hoeft de verzekeraar in principe niet te betalen.¹⁷⁰ De hoge prijs zelf staat dan niet ter discussie. Deze oplossing wordt genoemd door de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), de belangenvereniging van geneesmiddelenbedrijven. Minister Kuipers van het ministerie van VWS gaf in april 2022 aan op dit *pay for performance*-model te willen inzetten bij geavanceerde therapieën, zoals genterapie.¹⁷¹

Een voorbeeld van een *pay for performance*-model is het *DRUG Access Protocol*. Dit is ontwikkeld om toegang te versnellen tot nieuwe medicatie, waarvan de effectiviteit nog niet is aangetoond.¹⁷² Dit is een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Antoni van Leeuwenhoek, Zorginstituut Nederland (ZiNL) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Zoals we eerder zagen, komen dure geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid onvoldoende bewezen is, in de sluis (zie kader 5). Hierdoor kan het lang duren voordat patiënten in Nederland in aanmerking komen voor een geneesmiddel. Het

¹⁷⁰ Vrees dat duur medicijn vastloopt bij Zorginstituut. Farma wil vergoeding genterapie uitsmeren. De telegraaf, 4 juni 2019.

¹⁷¹ Bijlage bij de Kamerbrief AMTPs:
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2022/04/01/kamerbrief-over-stand-van-zaken-geavanceerde-therapieen>

¹⁷² <https://www.nvmo.org/2021/01/drug-access-protocol-gestart/>

nieuwe protocol moet hier verandering in brengen door een aanzienlijk aantal nieuwe geneesmiddelen vrijwel direct beschikbaar te maken, terwijl ondertussen prijsafspraken worden gemaakt met de fabrikant. Het is de bedoeling dat artsen die dit geneesmiddel voorschrijven tevens de werkzaamheid onderzoeken. Als blijkt dat het geneesmiddel werkt, wordt er achteraf voor betaald.¹⁷³

Het *Drug Access Protocol* werd als eerste getest op het oncologische geneesmiddel Cemiplimab. De verwachte kosten zijn 91.000 euro per patiënt, waarbij het voorlopig nog onduidelijk is of de therapie van toegevoegde waarde is voor patiënten.¹⁷⁴ Dit medicijn wordt vier maanden kosteloos verstrekt. Als na die vier maanden de tumor gekrompen is, of gelijk in omvang is gebleven, worden alle kosten vanuit de basisverzekering vergoed.¹⁷⁵ Maar een verkleining van tumorgrootte hoeft in de praktijk niet te leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt of levensverlenging. De werkzaamheid wordt in het geval van Cemiplimab dus beoordeeld op een farmacologisch effect (surrogaat eindpunt), niet aan een verbetering in het welzijn of levensverlenging voor de patiënt (klinisch eindpunt). Desondanks zal de verzekering bij stagnatie of reductie van de tumorgroei de gentherapie betalen. En uiteindelijk komen deze kosten via verhoogde verzekeringspremies bij de maatschappij te liggen. Overigens is het kiezen van klinische eindpunten niet alleen belangrijk bij *pay for performance* (Kader 6).

Kader 6 Het belang van fase-IV-onderzoek

Als de kwaliteit van het bewijs niet voldoet aan de standaard, wat bij weesgeneesmiddelen vaak het geval is, verlangt de EMA van fabrikanten dat deze de onvolledige data aanvullen door vervolgstudies te doen met patiënten die de therapie krijgen als deze op de markt komt. Zo'n langdurig fase-IV-onderzoek (ook wel praktijkonderzoek genoemd) kan een accurate evaluatie van de werkzaamheid van een gentherapie in de praktijk opleveren, en mogelijke kennis over langetermijnrisico's verschaffen. Deze kennis is noodzakelijk om de belangen van de nu behandelde patiënten en toekomstige patiënten te waarborgen, maar ook de belangen van de maatschappij. Als bijvoorbeeld blijkt dat de gentherapie Zolgensma maar

¹⁷³ <https://www.nvmo.org/2021/01/drug-access-protocol-gestart/>; Vooralsnog nemen vijf ziekenhuizen deel aan het protocol: Antoni van Leeuwenhoek, Erasmus MC, Maastricht UMC+, Radboudumc en het UMC Groningen

¹⁷⁴ Cemiplimab | Horizonscan geneesmiddelen (6 juni 2023); <https://www.horizoncangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/cemiplimab-oncologie-longkanker%5B2%5D/versie4>

¹⁷⁵ <https://www.ad.nl/binnenland/peperdure-kankermedicijnen-voortaan-veel-sneller-beschikbaar~a9aa9367/>

een aantal jaar werkzaam is, en patiënten daarna moeten overstappen op andere behandelingen, zoals Spinraza, dan is een hernieuwde onderhandeling over de hoge prijs van de gentherapie gewenst.

Het ministerie van VWS erkent de noodzaak van verder onderzoek om doelmatige zorg te verzekeren.¹⁷⁶ De minister van VWS verkent samen met het Zorginstituut mogelijkheden om instrumenten te ontwikkelen die (bindende) voorwaarden kunnen stellen bij pakkettoelating.¹⁷⁷ Zo kan de minister goede afspraken maken over o.a. vervolgonderzoek, maar ook over dataverzameling en kwaliteit van zorg bij toelating tot het basispakket. Een randvoorwaarde hierbij is een goed werkend register. Het Zorginstituut werkt hieraan in het project *Regie op Registers Dure Geneesmiddelen*.¹⁷⁸

Bij fase-IV-onderzoek is het belangrijk dat de groep patiënten die wordt gevolgd representatief is voor de patiëntenpopulatie, en dat wordt gekozen voor klinische eindpunten (verbetering van kwaliteit van leven) in plaats van farmacologische effecten (surrogaat eindpunten of medische eindpunten).

Naast deze voorstellen vanuit de farmaceutische industrie, die de hoge prijs niet ter discussie stellen, zijn er ook voorstellen vanuit andere partijen om juist de prijs zélf omlaag te krijgen. We bespreken een aantal voorstellen hieronder.

5.3.2 Transparantie tijdens onderhandelingen over de prijs

De Algemene Rekenkamer stelt in haar rapport uit 2020 dat ondanks de positieve bijdrage van prijsonderhandelingen tussen 2012-2018 aan de beheersing van de zorguitgaven, deze beperkt zijn geslaagd in het realiseren van kosteneffectieve

¹⁷⁶ Voortgangsbrief algemeen geneesmiddelenbeleid 2021

¹⁷⁷ Kamerstukken II, 2021/2022. *Stand van zakenbrief geavanceerde therapieën*

¹⁷⁸ Bijlage bij Kamerbrief 2368844-1009837-GMT dd. 7 juni 2021: 'Aanbiedingsbrief bij ZINL-brief Stand van zaken Toekomstbestendig Pakketbeheer geneesmiddelen'.

zorg.¹⁷⁹ Daarom raadt de Rekenkamer het ministerie van VWS aan om scherper in te zetten op de prijsonderhandelingen. Ook zou de minister het parlement kunnen inlichten of de onderhandelingen daadwerkelijk geleid hebben tot de adviesprijs van het Zorginstituut Nederland. En mogelijk kan ook het uitbreiden van de huidige samenwerking tussen gezondheidsdiensten van Nederland, België, Luxemburg, Oostenrijk en Ierland (BeNeLuxA), de landen die samen hebben onderhandeld over de prijs van Zolgensma, leiden tot betere prijsafspraken.¹⁸⁰ Hoe meer landen samen onderhandelen, hoe groter de kans dat de fabrikant de medicijnprijs verlaagt. Ook patiëntenorganisaties pleiten voor meer samenwerking: zo hebben KWF Kankerbestrijding en andere Europese kankerorganisaties uit ruim tien verschillende landen het *European Fair Pricing Network* (EFPN) opgericht, een Europees samenwerkingscollectief. Dit collectief streeft naar eerlijke en inzichtelijke prijzen en een transparante markt voor nieuwe en dure kankermedicijnen.¹⁸¹

5.3.3 Het Europees mededingingsrecht en dwanglicenties

In 2018 schreven drie leden van de Autoriteit Consument en Markt (ACM) op persoonlijke titel een artikel waarin ze hun mening verdedigen dat met het Europese mededingingsrecht kan worden ingegrepen op een te hoge prijs van geneesmiddelen. Hierbij kan rekening worden gehouden met de prikkels voor innovatie.¹⁸² Ze schrijven dat als het verschil tussen de kosten van de ontwikkeling en de prijs onredelijk groot is, de prijs mogelijk excessief is. In dat geval kan een mededingingsautoriteit optreden. Ook als er (nog) een patent op het geneesmiddel zit. Een hoge prijs hoeft op zich niet buitensporig te zijn, maar kán dat zijn afhankelijk van de investering – waarbij rekening gehouden wordt met mislukte ontwikkelingen van geneesmiddelen. Echter, zoals we in paragraaf 5.1.1. zagen, weigeren fabrikanten transparantie over de ontwikkelprijs. Dat maakt het lastig om op deze manier via het mededingingsrecht in te grijpen.

Een andere manier om hoge prijzen tegen te gaan, is het inzetten van dwanglicenties. Hiermee dwingt de overheid de fabrikant van een medicijn waarop een patent rust om één of meerdere andere bedrijven de mogelijkheid te bieden om het medicijn te produceren, tegen betaling van licentiekosten. Hier werd veel over

¹⁷⁹ Algemene Rekenkamer. Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen. 2020

¹⁸⁰ <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma>

¹⁸¹ <https://www.avl.nl/nieuwsberichten/2020/europese-netwerk-voor-eerlijke-prijzen-van-dure-kankergeneesmiddelen/>

¹⁸² <https://www.acm.nl/sites/default/files/documents/2018-03/mededingingsrecht-ook-van-toepassing-op-medicijnen-onder-patent-2018-03-07.pdf>

gesproken in het debat over de COVID-19-vaccinaties.¹⁸³ Elk land heeft de wettelijke mogelijkheid een dwanglicentie in te zetten, om misbruik van fabrikanten en tekorten aan vaccins of medicijnen te voorkomen. In het geval van genterapieën zou de overheid dwanglicenties kunnen opleggen om de machtspositie op de markt van een enkele farmaceut te verzwakken en zo de prijs te drukken. Juist omdat een groot deel van de genterapieën met overheidsgeld is ontwikkeld, zou hier een basis voor kunnen zijn. De vrees is echter dat dit een negatief effect heeft op het vestigingsklimaat en dat het een rem zet op innovatie.¹⁸⁴ Deze aanpak ligt daarom politiek uiterst gevoelig en zal in de praktijk niet snel een oplossing zijn.

De Raad voor Volksgezondheid en Samenleving en de Algemene Rekenkamer stellen dat de overheid daarnaast ook apotheekbereiding en productie van *biosimilars* kan stimuleren. *Biosimilars* zijn soortgelijke versies van bestaande biologische geneesmiddelen¹⁸⁵ waarvan het patent en de marktexclusiviteit is verlopen (generieke geneesmiddelen voor biologische geneesmiddelen). Het blijkt namelijk dat de prijzen van weesgeneesmiddelen niet of nauwelijks dalen na afloop van de periode van marktexclusiviteit, omdat vaak geen generiek geneesmiddel op de markt komt. De prijs blijkt in de praktijk gemiddeld maar 1,5% te dalen.¹⁸⁶ Het maken van *biosimilars* zou een oplossing kunnen zijn als genterapieën van hun patenten afkomen.

5.4 Oplossingen aan het begin van de ontwikkelingsketen

De meeste hierboven besproken voorstellen om de geneesmiddelenprijs omlaag te brengen, doen dit door druk uit te oefenen op het einde van de keten van de therapie-ontwikkeling. *Licence to Heal*, een initiatief van acht grote politieke jongerenpartijen, stelt dat dit de overheid een zwakke positie geeft. Voor

¹⁸³ Voorstel van rijkswet van de leden Ellemeet en Ploumen tot wijziging van de Rijksocrooiwet 1995 in verband met de introductie van een bevoegdheid van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om ter bescherming van de volksgezondheid in een noodsituatie of crisis een dwanglicentie te kunnen verlenen voor een farmaceutisch product, een medisch hulpmiddel of een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (Rijkswet dwanglicenties farmaceutische producten en medische hulpmiddelen): https://www.eerstekamer.nl/wetsvoorstel/35809_initiatiefvoorstel_ellemeet

¹⁸⁴ <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/themas/innovatie/dwanglicenties>

¹⁸⁵ Biologische zijn medicijnen die geheel of gedeeltelijk uit dierlijk of menselijk eiwit bestaan. Insuline is een voorbeeld. Door de complexe structuur van eiwitten zijn biologische medicijnen minder makkelijk na te maken dan chemische medicijnen.

¹⁸⁶ Zorginstituut. Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2020. Zorginstituut. Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2020: "Voor slechts 7 van de 29 unieke middelen zijn er generieke geneesmiddelen op de markt gekomen. Met name de middelen waarvoor een generiek op de markt is gekomen hebben een prijsdaling teweeg gebracht van gemiddeld 24%. Voor de overige middelen is er sprake van een prijsstijging van gemiddeld 5,5%". Brief aan de de minister voor Medische Zorg en Sport. 7 december 2020

bewindspersonen zal het immers altijd lastig zijn om patiënten een geneesmiddel te ontzeggen als het al op de markt is. *Licence to Heal* en anderen pleiten ervoor om juist vroeg in de keten voorwaarden te stellen. Dit lichten we hieronder verder toe.

Het blijkt dat voor het succes van innovatieve geneesmiddelen, waaronder weesgeneesmiddelen, publiek gefinancierd onderzoek van groot belang is.¹⁸⁷ Van gentherapieën die nu op de markt zijn, zijn vele ten dele ontwikkeld met publiek geld van ngo's (non-gouvernementele organisaties) en overheidsinstanties zoals ZonMw. Zo zijn de therapieën Zolengsma, Glybera en Luxturna met honderden miljoenen euro's en dollars publiek geld ontwikkeld. Dit betekent ook dat de overheid vroeg kán ingrijpen in de keten om hoge prijzen te voorkomen. Er kunnen immers voorwaarden worden gesteld aan publieke financiering van deze projecten.

5.4.1 Maatschappelijk verantwoord licentiëren: poging tot voorwaarden

Het ontwikkelen van beleid dat genoeg prikkels geeft voor innovatie en tegelijkertijd zorgt voor beheersing van de zorgkosten is lastig. Vanuit de politiek zijn er al diverse pogingen gedaan om voorwaarden te stellen aan publieke investeringen in geneesmiddelenontwikkeling.¹⁸⁸ Zo stimuleerde toenmalig minister Bruins de ontwikkeling van maatschappelijk verantwoord licentiëren. Daarvoor werd een toolkit ontwikkeld. In 2020 presenteerde de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en de Vereniging van Universiteiten (VSNU) deze leidraad Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (MVL-toolkit). Deze toolkit helpt voorwaarden te stellen aan bedrijven over toekomstig gebruik van hun geïntellectuele kennis.¹⁸⁹ Daarbij hoort ook de zorg voor licenties die bevorderen dat de prijsstelling van uiteindelijke producten en/of diensten de toegankelijkheid niet in gevaar brengt.

Op de website van de NFU staat dat de MVL-toolkit een basis voor een gesprek biedt. '*Zo kan de vertaalslag van academische kennis naar waardevolle producten en diensten vlot verlopen.*'¹⁹⁰ Maar maatschappelijke organisaties beschouwen deze toolkit als te vrijblijvend, en hebben hun handtekening er uiteindelijk niet onder gezet.¹⁹¹ Wat van oorsprong bedoeld was als een ontwikkeling om geneesmiddelen betaalbaar en toegankelijk te maken, en moest zorgen voor meer transparantie,

¹⁸⁷ Kamerstukken II, 2018/2019, 29477-522; Cleary *et al.* (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS*, 15: 2329-2334; Kassir Z. *et al* (2020) Sponsorship and Funding for Gene Therapy Trials in the United States. *JAMA* 323: 890–891.

¹⁸⁸ Rijksoverheid, "Kamerbrief over visie op geneesmiddelen", 29-01-2016

¹⁸⁹ <https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentieren>

¹⁹⁰ <https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentieren>

¹⁹¹ Ark, van, E. Plan voor toegankelijke, betaalbare medicijnen doodgepolderd in werkgroep. 13 oktober 2020 FTM

resulteerde in hun ogen in een toolkit waarin de juridische bepalingen over transparante prijsopbouw, verantwoorde prijsstelling en beschikbaarheid, en inzage in kostenopbouw niet duidelijk zijn opgenomen.¹⁹²

License to Heal, één van de betrokken maatschappelijke organisaties, noemt het MVL-project een gemiste kans. *'Het MVL-project is een manier om een ander systeem van geneesmiddelenontwikkeling te krijgen, waarbij publieke en private partijen elkaar aanvullen, en belangen van beiden worden gewaarborgd. MVL kan laten zien dat dit mogelijk is, maar maatschappelijk verantwoord licentiëren is niet maatschappelijk verantwoord zonder inzichten in de kostenopbouw en verantwoordelijke prijsstelling'*, aldus woordvoerders van License to Heal.¹⁹³

Daarentegen is de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen geen voorstander van verregaande voorwaarden: *'[De] ontwikkelingen in cel- en genterapie gaan erg snel, wat ook betekent dat wet-en regelgeving snel mee moet veranderen. Daar wordt nu op Europees niveau over nagedacht. Het is wel belangrijk dat Nederland niet te veel uit de pas gaat lopen met extra regelgeving, omdat het daarmee minder aantrekkelijk kan worden voor bedrijven om hier producten te ontwikkelen en licentieren. Dat zou kunnen betekenen dat Nederlandse kennis blijft liggen en niet verder ontwikkeld wordt tot nieuwe therapieën. Dat is niet alleen jammer voor de BV Nederland, maar met name voor Nederlandse patiënten en onderzoekers.'*¹⁹⁴

Het ministerie van EZK lijkt bij de investeringen in genterapie-onderzoek te vertrouwen op de belofte van de kwartiermakers van Future Affordable and Sustainable Therapies: *'Publieke middelen kunnen zo gericht en in betere samenhang ingezet worden, waardoor innovatie én betaalbaarheid van therapieën hand in hand kunnen gaan'*.¹⁹⁵ Maar de kwartiermakers steunen hierbij volledig op de MVL-toolkit. Ook het Actieprogramma *Nieuwe kansen voor Topsector Life Sciences & Health* ziet de MVL-toolkit als dé manier om in de toekomst te zorgen voor duurzame geneesmiddelenontwikkeling. Maar aangezien de toolkit geen voorwaarden stelt over verantwoorde prijsstelling, lijkt het onwaarschijnlijk dat de prijs van genterapieën en andere dure geneesmiddelen in de toekomst, zonder verder ingrijpen, omlaag gaat.

¹⁹² Kamerstukken 2020/2021. Antwoord op vragen van het lid Raemakers over gebrekkige afspraken over betaalbaarheid, transparantie en toegankelijkheid van geneesmiddelen in de toolkit Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren.

¹⁹³ Mondelinge toelichting van woordvoerders van License to Heal.

¹⁹⁴ Persoonlijke communicatie VIG - Rathenau Instituut

¹⁹⁵ kamerbrief-over-kabinetsreactie-rapporten-fast-en-actieprogramma-nieuwe-kansen-topsector-lsh.pdf

5.5 Conclusie & aanbevelingen

In het maatschappelijke en politieke debat is er aandacht voor de hoge kosten van getherapieën. Dure geneesmiddelen maken een steeds groter deel uit van de kosten in de gezondheidszorg, die sterk oplopen door een vergrijzende bevolking. Met de komst van vele nieuwe getherapieën – juist ook voor ziekten als kanker en neurodegeneratieve ziekten – zal de betaalbaarheid hiervan een uitdaging zijn. De farmaceutische industrie stelt dat de hoge kosten gerechtvaardigd zijn, maar wil tegelijkertijd geen transparantie geven over de kostenopbouw die deze rechtvaardiging zou kunnen onderbouwen. Maatschappelijke organisaties concluderen dat deze hoge kosten *niet* gerechtvaardigd zijn, aangezien zij concluderen dat de prijzen van klinische studies lager zijn dan de farmaceutische industrie doet voorkomen, het weesgeneesmiddelenbeleid al allerlei (prijs)voordeel biedt en winsten van bedrijven voornamelijk gaan naar aandeelhouders, *stock buybacks* en marketing en niet naar investeringen in R&D.

Vanuit het veld zijn er ideeën over hoe de kosten kunnen worden verlaagd of hoe de hoge kosten toch maatschappelijk gedragen kunnen worden. We lieten zien dat er oplossingen aan de voorkant en oplossingen aan het einde van de ontwikkelingsketen zijn.

We concluderen dat oplossingen aan de voorkant effectiever zullen zijn omdat op deze manier de overheid een gelijkwaardigere positie krijgt ten opzichte van de farmaceutische industrie. Als een geneesmiddel eenmaal goedgekeurd is door de EMA, heeft de overheid een zwakkere onderhandelingspositie. Om een betere prijsstelling te realiseren, lijkt het verstandig dat de overheid inzet op het stellen van voorwaarden bij publieke investeringen in geneesmiddelenontwikkeling. Publieke investeringen zouden niet moeten leiden tot dure therapieën waarmee de farmaceutische industrie enorme winsten zal maken. Innovatie én betaalbaarheid van therapieën kunnen hand in hand gaan, maar alleen als hier actief op wordt ingezet. De MVL-toolkit is in de huidige vorm onvoldoende geschikt om aan de voorkant prijseffect te bewerkstelligen.

Om ervoor te zorgen dat getherapie een duurzame rol gaat spelen in onze publieke gezondheidszorg, doen we een aantal aanbevelingen:

- Het is gewenst dat er kritisch wordt gekeken, zowel vóóraf als achteraf, voor welke geneesmiddelen het weesgeneesmiddelenbeleid van de EU gerechtvaardigd is. Er wordt verwacht dat tegen 2026 de verkoop van

weesgeneesmiddelen 20% zal uitmaken van alle verkoop van geneesmiddelen op recept.¹⁹⁶

- Het verleden wijst uit dat het weesgeneesmiddelenbeleid van de EU ook de ontwikkeling van geneesmiddelen heeft gestimuleerd die ook zonder de subsidies, marktexclusiviteit en andere voordelen op de markt waren gekomen. In samenspraak met andere Europese landen kan de overheid bijvoorbeeld afspraken maken over welke geneesmiddelen voor het weesgeneesmiddelenbeleid in aanmerking komen en wat voor die selecte groep een acceptabele winstmarge is.
- De MVL- toolkit moet worden aangescherpt, zodat in ieder geval transparantie van kosten en maximalisatie van winst of prijs wordt besproken, zo niet geëist. Zonder voorwaarden kan een farmaceut immers na een late overname van een met publiek geld ontwikkelde gentherapie zelf zijn prijs bepalen. Doordat de overheid inzet op een toename in investeringen in de LHS-sector, is het gewenst dat er zo snel mogelijk voorwaarden kunnen worden gesteld bij deze overnames. De overheid kan hierin een actieve rol spelen in plaats van het overlaten aan de bedrijven en universiteiten. Voor commerciële bedrijven met aandeelhouders kan het lastig zijn hun maatschappelijke taak meer prioriteit te geven dan hun eigen economisch belang, zeker als de marktcompetitie hoog is. De overheid dient zich hiervan bewust te zijn.
- De overheid zou voorwaarden kunnen stellen bij opname van gentherapieën in het basispakket. Bij het opstellen van betalingsregelingen van gentherapieën in de sluis, is het van belang dat de kosten voor de éénmalige gentherapie behandeling worden verspreid over een langere periode. Alleen zo blijven gentherapieën betaalbaar voor de maatschappij én kunnen tevens voorwaarden gesteld worden aan de langetermijnwerkzaamheid. Hierbij is het van belang dat de werkzaamheid wordt geëvalueerd in termen van een verbetering van kwaliteit van leven van de patiënt, of levensverlenging. Immers, als alleen surrogaat-eindpunten (bijvoorbeeld stagnatie of reductie van tumorgroei) geëvalueerd worden, betaalt de maatschappij mee aan dure gentherapieën die niet noodzakelijk het leven van patiënten verbeteren. Hiermee zou de minister van VWS rekening kunnen houden bij zijn voornemen in te gaan zetten op *pay for performance*.¹⁹⁷

¹⁹⁶ <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/170946/orphan-drug-sector-continues-to-experience-rapid-growth/>

¹⁹⁷ Bijlage bij Kamerstukken II, 2021/2022. Stand van zakenbrief geavanceerde therapieën

Tot slot

We zagen in dit hoofdstuk dat het waarmaken van de belofte aan patiënten (het gezondheidsdoel van de overheidsinvesteringen LSH-sector) en een reductie van zorgkosten afhangt van de betaalbaarheid van genterapieën. Die hoge kosten zijn een duidelijk onderwerp van debat als het om genterapieën gaat. In de volgende hoofdstukken bespreken we meerdere aspecten van genterapie-onderzoek die onderbelicht zijn in het politieke debat, maar die ook van belang zijn om op een verantwoorde wijze genterapieën te ontwikkelen.

6 De patiënt als proefpersoon is onderbelicht in het debat

In een brief over het geneesmiddelenbeleid en innovatiebeleid schrijven de staatssecretaris van Economische Zaken en Klimaat en de minister voor Medische Zorg: *‘Wij zullen ons inzetten om zo meerwaarde te creëren voor het bedrijfsleven, de wetenschap, en goede en betaalbare gezondheidszorg en bovenal de patiënt.’*¹⁹⁸ Maar hoe staat het met de aandacht voor de proefpersonen in deze innovatiestrategie?

Door het financieren van (klinisch) genterapieonderzoek en het optimaliseren van de vergunningsverlening,¹⁹⁹ streeft men naar een toename van klinisch genterapie-onderzoek. Hierdoor zullen er in de toekomst ook meer proefpersonen deelnemen aan genterapiestudies in Nederland. Het aantal beoordeelde genterapie- (en ggo-)studies nam toe van negen naar zeventien tussen 2016 en 2020. De verwachting is dat deze stijgende lijn zal doorzetten. Het is daarom belangrijk om de rol van de proefpersoon te belichten. In dit hoofdstuk bespreken we een drietal kwesties met betrekking tot proefpersonen die van belang zijn als Nederland op een verantwoorde manier voorop wil lopen in genterapie-onderzoek. Het Rathenau Instituut wil deze kwesties inzichtelijk maken voor politici en beleidsmakers.

6.1 Onderscheid tussen klinisch onderzoek en medische behandeling

In het politieke debat rondom genterapie heeft men de proefpersonen vaak onvoldoende in het vizier. Dit is een gevolg van het niet goed onderscheiden van *behandeling met genterapie* en *onderzoek naar genterapie*.²⁰⁰ Klinisch onderzoek is geen medische behandeling. We leggen hieronder uit waarom het van belang is om dit onderscheid scherp te hebben in de discussie en beleidsvorming.

Om genterapie van het lab naar de praktijk van medische behandeling te kunnen brengen, zijn er proefpersonen nodig die – omwille van toekomstige patiënten –

¹⁹⁸ <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29477-693.html>

¹⁹⁹ Het Verbeterplan Genterapie heeft het proces voor vergunningverlening voor klinisch onderzoek in Nederland geoptimaliseerd; Verbeterplan genterapie. Opgesteld door Bureau GGO. Versie 31 oktober 2019

²⁰⁰ Bericht Aan het Parlement. Genterapie. Integraal beleid nodig voor faciliteren genterapie. (2020) Den Haag: Rathenau Instituut

meedoen aan onderzoek. In klinische studies worden patiënten dus formeel niet *behandeld*: het zijn experimenten met proefpersonen om de veiligheid en werkzaamheid van een therapie of geneesmiddel te testen.

Dat er in het debat rond genterapie – dat zich vooral concentreert op de hoge prijs en (te) langzame ontwikkeling – geen nadrukkelijk onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten en proefpersonen is niet vreemd. Er worden in deze klinische studies namelijk al vanaf fase I (toetsen van veiligheid) geen gezonde vrijwilligers gebruikt, zoals bij veel traditionele medicijnen, maar patiënten. Er kleven namelijk te veel risico's aan genterapie om veiligheid te testen bij gezonde personen. Voor genterapieën (en andere soortgelijke geavanceerde therapieën) worden daarom vaak fase I en fase II studies gecombineerd, waarmee naast risico's ook meteen naar werkzaamheid wordt gekeken (zie hoofdstuk 2, figuur 3). Maar de patiënt in deze studies blijft een proefpersoon. Niet de medische behandeling van de patiënt staat centraal, maar het onderzoek naar de nieuwe behandeling.

In de praktijk worden deze klinische studies vaak gezien als laatste redmiddel, vooral bij aandoeningen waar nog geen behandeling voor bestaat. Bij genterapie komt daar nog bij dat als de therapie werkzaam blijkt, participatie aan onderzoek tevens genezing inhoudt. Het is in theorie namelijk een eenmalige interventie. Dit kan bij proefpersonen leiden tot de zogenoemde 'therapeutische misconceptie', wat het onderzoek ethisch complex maakt (zie kader 7).²⁰¹

Kader 7 De therapeutische misconceptie

Wanneer patiënten participeren in medisch-wetenschappelijk onderzoek, is het niet altijd gemakkelijk om onderscheid te maken tussen medische behandeling en klinisch onderzoek, vooral als participatie kan leiden tot een verbetering in de gezondheid van de patiënt. De proefpersoon kan het klinisch onderzoek naar de risico's en werkzaamheid van de therapie zien als persoonlijke medische zorg. Dit wordt de therapeutische misconceptie genoemd. Een groot verschil is dat bij medische zorg de patiënt ingecalculerde, bekende risico's loopt die gerechtvaardigd zijn omdat de behandeling bewezen persoonlijke winst kan opleveren. Maar bij het

²⁰¹ Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep.* 1987;17:20-4.

helpen ontwikkelen van medische behandelingen, kan een proefpersoon schade oplopen voor toekomstige patiënten. Er is in het geval van klinisch onderzoek dan ook geen sprake van een arts-patiëntrelatie, maar van een onderzoeker-proefpersoon relatie.

Vanwege deze therapeutische misconceptie, is het ook moeilijker om goed geïnformeerde toestemming te verkrijgen. Immers, om geïnformeerde toestemming te geven moet de proefpersoon goed op de hoogte zijn dat niet zijn gezondheid, maar die van de toekomstige patiënt centraal staat. Als de grenzen tussen medisch wetenschappelijk onderzoek en de klinische praktijk vervagen kan er twijfel ontstaan bij de legitimiteit van de toestemming van de proefpersoon.

6.2 Proefpersonen nemen grote risico's

In hoofdstuk 2 zagen we dat de risico's voor proefpersonen groter zijn bij gentherapie-onderzoek dan bij onderzoek met traditionele geneesmiddelen. Bovendien is de therapie vaak onomkeerbaar. Ook zijn er uitdagingen met het gebruik van de vector bij gentherapie.

Recent kwam opnieuw het risico van deelname aan gentherapie-onderzoek aan het licht. Zo stopte Bluebird Bio in 2021 een klinisch onderzoek naar gentherapie voor sikkelcelziekte, omdat twee proefpersonen kanker kregen.²⁰² Waarschijnlijk is de vector niet de oorzaak hiervan, maar dit kan nog niet worden uitgesloten. In oktober 2021 meldde Astellas Pharma dat een vierde proefpersoon overleden is tijdens een klinische studie naar een gentherapie voor patiënten met myotubulaire myopathie, een zeer zeldzame spierziekte.²⁰³ De doodsoorzaak van de proefpersoon wordt

²⁰² Gene therapy needs a long-term approach. *Nat Med* **27**, 563 (2021).

²⁰³ Philippidi, A. (2021) Fourth Boy Dies in Clinical Trial of Astellas' AT132. *Human Gene Therapy* 32:19-20, 1008-1010

onderzocht. Astella gaat nu een significant lagere dosis gebruiken om genen in patiënten te krijgen, hopen dat hiermee de risico's afnemen.²⁰⁴

In het verleden zijn er vaker proefpersonen geweest die een vorm van kanker ontwikkelden vanwege de vector die het DNA inbrengt in de cel. Zo ontwikkelden vier van tien proefpersonen in een klinische genterapiestudie naar X-linked SCID, een ernstige erfelijke aandoening van het immuunsysteem, na 31-68 maanden leukemie.²⁰⁵ Vanwege de vertraagde bijwerkingen van genterapie-onderzoek zijn de richtlijnen voor follow-up studies gewijzigd.²⁰⁶ De duur van follow-up studies hangt af van het type genterapie en de gebruikte vectoren. In de VS en de EU varieert deze tussen de vijf en vijftien jaar.

6.3 Overige uitdagingen bij klinisch onderzoek

Naast de blootstelling aan risico's, is er een grote kans dat een proefpersoon participeert in een fase I-studie van een (wat later blijkt) niet-werkzame therapie. Ongeveer 8% van alle medicijnen en therapieën getest in fase I komt uiteindelijk op de markt.²⁰⁷ En van het kleine deel dat markttoelating krijgt, wordt geschat dat minder dan 8% een groter therapeutisch effect heeft dan reeds bestaande therapieën.²⁰⁸

Er zijn tot nu toe geen redenen dat deze verwachting anders is bij klinisch onderzoek naar genterapie. Dit betekent dus dat het overgrote deel van proefpersonen bij het – risicovolle – genterapie-onderzoek geen directe bijdrage levert aan een werkzame therapie voor toekomstige patiënten. Bovendien blijkt 'de laatste strohalp die zij vasthouden', maar sporadisch ook echt te werken.

Het is uiteraard niet vreemd dat sommige geneesmiddelen die hoopvol lijken uiteindelijk niet werkzaam zijn of niet veilig genoeg. Toch zou dit percentage niet zo laag hoeven liggen. We noemen hier kort een aantal oorzaken die mede zorgen dat veel geneesmiddelen en therapieën stranden tijdens de klinische fase. Hoewel deze niet specifiek zijn voor klinisch onderzoek naar genterapie, zullen ze ook in dit veld (gaan) spelen. Omdat Nederland inzet op het aantrekken van klinisch onderzoek naar ons land, is het belangrijk om zo snel mogelijk naar oplossingen

²⁰⁴ <https://www.biospace.com/article/-astellas-partners-with-kate-tx-in-gene-therapy-after-four-patient-deaths-in-previous-trials/>

²⁰⁵ Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008) Insertional oncogenesis in 4 patiënten after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest*, 118: 3132-3142.

²⁰⁶ Gene therapy needs a long-term approach. *Nat Med* 27, 563 (2021)

²⁰⁷ Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. Report. © BIO | QLS Advisors | Informa UK Ltd 2021

²⁰⁸ Light, D.W. et al. (2013) Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs *J. Law Med. Ethics* 14: 590-610

hiervoor te zoeken. Het is zaak om ervoor te zorgen dat alleen die klinische studies worden uitgevoerd waarvan er een grote kans is dat ze leiden tot een veilige en werkzame behandeling. Anders is het niet te rechtvaardigen naar proefpersonen om hen te vragen deel te nemen aan de klinische studies. Zeker omdat proefpersonen bij gentherapie blootgesteld zijn aan hoge risico's.

6.3.1 Kwaliteit van preklinisch onderzoek

Ten eerste blijkt uit studies dat preklinisch onderzoek, inclusief proefdieronderzoek, soms ontoereikend is.²⁰⁹ Freedman, Cockburn en Simcoe (2015) schatten bijvoorbeeld in dat meer dan 50% van alle preklinische studies in de Verenigde Staten niet reproduceerbaar zijn.²¹⁰ Als gevolg kan er geen cumulatieve kennisproductie plaatsvinden, wat vertraging veroorzaakt in medicijnontwikkeling. Ook worden er soms verkeerde diermodellen gebruikt: zo kan er bijvoorbeeld dieronderzoek naar een therapie voor een chronische ziekte bij de mens worden uitgevoerd bij een acuut gewond dier. Dit kan ertoe leiden dat onderzoekers de risico's en werkzaamheid bij fase I studies verkeerd inschatten.²¹¹

Als er niet genoeg bewijs is voor werkzaamheid, worden proefpersonen dus blootgesteld aan mogelijke risico's, terwijl dit voorkomen had kunnen worden. Om goedkeuring te krijgen voor een fase-I-studie, is bewijs van mogelijke werkzaamheid van de therapie (preklinisch) bovendien geen vereiste. Alleen een evaluatie van veiligheid is vereist, tenzij de proefpersonen jonger dan 16 jaar zijn. In dat laatste geval moet het wetenschappelijk onderzoek ook therapeutisch zijn - al is het enorm lastig te voorspellen of het onderzoek ook daadwerkelijk de proefpersoon zelf ten goede kan komen, juist omdat het niet eerder op mensen is getest.²¹²

De onderzoeksopzet, uitvoering en rapportage van dierstudies kunnen worden verbeterd, zodat diergegevens optimaal helpen om de meest veelbelovende behandelingsstrategieën te selecteren voor klinische proeven bij mensen.²¹³

²⁰⁹McGonigle, P. and Ruggeri, B. (2014) Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem. Pharmacol.* 87: 162–17120; Kilkeny, C. *et al.* (2009) Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS ONE* 4, e7; Worp, B. *et al.* (2010) Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.*, 7, p. e1000245

²¹⁰Freedman L.P., Cockburn I.M. and T.S. Simcoe (2015) The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. *PLoS Biol* 13: e1002165.

²¹¹Yarborough, M. (2021) Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them. *Journal of Medical Ethics* 47:572-579

²¹²Idem.; Kimmelman J., and C. Federico (2017) Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature* 542:25–7

²¹³Konstantinos K. T. *et al.* (2013) Evaluation of Excess Significance Bias in Animal Studies of Neurological Diseases. *PLOS Biology* 11: e1001609.

Systematische reviews van deze preklinische dierstudies dragen bij aan het vergroten van de transparantie en kwaliteit van dieronderzoek.²¹⁴ ZonMw financiert sinds 2012 dit soort onderzoek. De transitie naar dierproefvrije preklinische studies zal ook gevolgen hebben voor preklinisch onderzoek naar gentherapieën en andere geavanceerde technologieën. Dit ligt echter buiten de scope van de verkenning in dit rapport.

Kader 8 Knelpunten in ons wetenschapssysteem

Sommige knelpunten bij een verantwoorde ontwikkeling van gentherapie zijn het gevolg van ons huidige wetenschapssysteem. Het ligt niet in de reikwijdte van deze verkenning om diep in te gaan op het wetenschapssysteem, maar we bespreken kort twee voorbeelden.

Dat soms jarenlang eenzelfde diermodel wordt gebruikt door vele onderzoeksgroepen, ondanks dat het geen goede voorspelling geeft van de werking en veiligheid van het geneesmiddel bij mensen, is mede het gevolg van het huidige wetenschapssysteem. Overgaan op een ander diermodel of alternatief (zoals *organoids* of *organs-on-a-chip*) neemt veel tijd in beslag voor een onderzoeksgroep. Wetenschappers moeten namelijk de praktische en theoretische kennis, nodig voor het werken met een nieuw (dier)model, opbouwen in de onderzoeksgroep en wellicht ook in het onderzoeksveld. Tijd die wetenschappers vaak niet hebben vanwege de enorme publicatiedruk en de kortetermijnaanstellingen van PhD-studenten en *postgraduate doctorale associates*. Deze kortetermijncontracten in combinatie met publicatiedruk, zouden dus indirect mogelijk een negatief effect kunnen hebben op de innovatiesnelheid.

Ook het repliceren van onderzoek is niet ideaal voor de carrière van wetenschappers. Financiers vragen juist om innovatief en baanbrekend onderzoek, en wetenschappelijke tijdschriften zijn ook voornamelijk geïnteresseerd in innovatieve studies. Maar replicatieonderzoek zal de

²¹⁴ Menon, J.M.L. *et al.* (2021) The impact of conducting preclinical systematic reviews on researchers and their research: A mixed method case study. *PLOS ONE* 16: e0260619.

kwaliteit van resultaten verbeteren, en zo ook ten goede komen aan de innovatiesnelheid. De belangen van individuele onderzoekers en onderzoeksgroepen botsen dus met het belang van het onderzoeksveld en patiënten. NWO erkent het belang van replicatieonderzoek op de kwaliteit van onderzoek en financierde tussen 2016 en 2022 replicatiestudies (<https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/replicatiestudies>).

Deze uitdagingen in het wetenschapssysteem zijn al jaren bekend. Er zijn dan ook vele initiatieven die het wetenschapssysteem willen verbeteren, zoals *Science in Transition*, het Leidenmanifesto en *open science* als standaard voor Horizon 2020.

6.3.2 Farmacologische eindpunten in plaats van klinische

Onderzoek toont aan dat in sommige klinische studies waarden worden gemeten die minder relevant zijn voor patiëntenzorg.²¹⁵ Als dit het geval is, dan wordt er niet optimaal geselecteerd voor een werkzame behandeling. Soms kan zo'n studie zelfs onvoldoende maatschappelijke waarde hebben.²¹⁶ Er wordt in deze studies gekozen voor het meten van een farmacologisch eindpunt: een biomarker bedoeld ter vervanging van een klinisch eindpunt. Een biomarker is een meetbare indicator van een biologische toestand of aandoening. Biomarkers worden gemeten om op een objectieve manier de biologische processen of farmacologische reacties op de therapeutische interventie te onderzoeken. Farmacologische eindpunten zijn echter niet noodzakelijk gerelateerd aan een klinisch eindpunt, een meting die aangeeft of de overlevingskansen of de kwaliteit van leven toeneemt voor een patiënt.²¹⁷ Als er naast de farmacologische eindpunten ook wordt gekeken naar kwaliteit van leven,

²¹⁵ Heneghan, C., Goldacre, B. & K.R. Mahtani (2017) Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials* 18, 122

²¹⁶ Yarborough, M. (2021) Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them. *Journal of Medical Ethics* 47:572-579

²¹⁷ Habets MGJL, van Delden JJM, Bredenoord AL. (2017) The unique status of first-in-human studies: strengthening the social value requirement. *Drug Discov Today*. 22:471-475

is het mogelijk om al tijdens de klinische fase van een onderzoek te ontdekken dat de behandeling wellicht niet, of minder succesvol zal worden.

Uit documenten van de FDA blijkt bijvoorbeeld dat de geprezen gentherapie Luxturna, goedgekeurd voor een zeldzame erfelijke blindheid, minder heil brengt dan wordt geclaimd in bijvoorbeeld de media.²¹⁸ Naar verwachting zal het gezichtsvermogen niet herstellen tot het normale niveau. Tijdens de klinische studie bereikte ongeveer de helft van de proefpersonen een verbetering in gezichtsvermogen die door hen als 'betekenisvol' werd benoemd, waarbij niet duidelijk is of de verbetering blijvend is.²¹⁹ Echter, in deze studie werd niet gekozen voor de meest gebruikelijke maatstaf voor de visuele functie. Er werd gekozen voor een andere uitkomstmaat, die minder voorspellend is voor de kwaliteit van leven van patiënten. Het medicijn was bovendien niet zonder risico: twee patiënten verloren hun, tot dan nog beperkte, zicht volledig tijdens de studie.²²⁰

6.3.3 Beperkte omvang testgroep

Een andere tekortkoming van sommige klinische studies, die bij uitstek bij klinische studies naar gentherapie vaak voorkomt, is het testen op kleine groepen patiënten. Hierdoor kan ook een vertekend beeld ontstaan van de werkzaamheid en/of risico's. Dit kan tot gevolg hebben dat een therapie niet op de markt komt, of geen echte verbetering brengt voor de patiënt.

Soms worden voor studies zelfs proefpersonen geselecteerd, die niet representatief zijn voor de groep patiënten, omdat de proefpersonen bijvoorbeeld een betere uitgangspositie hebben vergeleken met de algemene patiëntenpopulatie. In dat geval kunnen de uitkomsten ook minder representatief zijn voor de algemene patiëntenpopulatie.

Zo is het bijvoorbeeld lastig om te beoordelen of patiënten met de spierziekte SMA meer baat hebben bij de gentherapie Zolgensma, dan bij Spinraza, een innovatieve therapie die al eerder op de markt was. Dit komt omdat de proefpersonen die meededen aan het onderzoek met Spinraza er slechter aan toe waren aan het begin van de studie dan de proefpersonen die meededen aan de Zolgensma-studies. Er kan daarom nog niet met zekerheid gezegd worden dat Zolgensma

²¹⁸ Darrow, J.J. (2019) Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today* 24: 949- 954; <https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2362920-ook-peperdure-gentherapie-tegen-oogaandoening-in-het-basispakket>; <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/04/02/virus-draagt-gen-over-waarmee-patiënt-weer-kan-zien-a4038340>

²¹⁹ Darrow, J.J. (2019) Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today* 24: 949- 954

effectiever is dan Spinraza. Een recentere studie concludeert bijvoorbeeld dat het toevoegen van een Zolgensma behandeling nadat de Spinraza behandeling is gestart, geen aanvullende voordelen lijkt te bieden voor de motorische functie of ademhaling.²²¹ Belangrijker is het vroeg starten van behandelingen. Maar ook hier gaat het enkel om een tweejarige studie met dertien patiënten.

6.3.4 Onderrapportage resultaten klinische studies

Er is een onderrapportage van de resultaten van klinische studies - vooral die klinische studies die negatieve resultaten hebben opgeleverd.²²² Een studie uit 2018 rapporteerde dat in de EU 89% van de klinische studies, gesponsord door academische instituten, niet binnen een jaar openbaar worden gemaakt.²²³ Van de door industrie-gesponsorde studies wordt 32% niet gepubliceerd binnen het jaar. Opvallend is dat in Nederland het percentage van gepubliceerde klinische studies erg laag is ten opzichte van andere Europese landen. 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 Koninkrijk.²²⁴ Hierdoor hebben artsen en toezichthouders minder inzichten in de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die in Nederland getest worden.

Het niet rapporteren van onderzoeksresultaten kan onethisch genoemd worden. Het doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek is immers kennis vergaren die ten bate kan komen van toekomstige patiënten. Door resultaten niet openbaar te maken, leidt de klinische studie niet tot een vooruitgang in kennis. Als de proefpersonen zelf geen baat hebben bij onderzoek - wat vaak het geval is, zoals we hierboven zagen - betekent dit dat het onderzoek geen maatschappelijk nut heeft gehad. Bovendien, kan het niet-rapporteren leiden tot het onnodig opnieuw testen van een al bewezen, maar niet gerapporteerd, ineffectief, en mogelijk onveilig middel. Alleen door het delen en openbaar maken van data, ook de negatieve data, kan voorkomen worden dat proefpersonen deelnemen aan onnodig dubbel onderzoek, of blootstaan aan al bekende, maar niet openbaar gemaakte risico's.

²²¹ Mirea, A. *et al.* (2021) Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I. *J. Clin.*, 10, 5540.

²²² Chalmers, I. and Glasziou, P. (2009) Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *The Lancet*, 374; 86-89; Wolfenden L. *et al.* (2015) Reducing research waste and improving research impact. *Aust N Z J Public Health*.39:303-4

²²³ Goldacre, B. *et al.* (2018) *Br. Med. J.* 362, k3218

²²⁴ TransparidMED (2020) clinical trial transparency in the netherlands. Mapping Unreported Drug Trials. Health Action International

Het belang van transparantie van onderzoeksresultaten wordt onderschreven door de EU. In de nieuwe EU-verordening geneesmiddelenonderzoek, sinds 31 januari 2022 van kracht, is de registratie van de onderzoeksresultaten voor geneesmiddelenonderzoek in het Europese onderzoeksportaal (EudraCT), en daarmee publicatie in het openbare register, een wettelijke verplichting.²²⁵ De implementatie van de nieuwe wet wordt uitgevoerd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en alle betrokken partijen. Dit is een goede stap voorwaarts om de transparantie van onderzoeksresultaten in Nederland te verbeteren. Onderzoekers worden er actief aan herinnerd hun onderzoeksresultaten te publiceren als ze dit nog niet gedaan hebben. Helaas zijn er echter geen handhavingsinstrumenten. Vooralsnog lijkt het dus slechts een aanmoediging resultaten te publiceren.

Concluderend zijn er verbeteringen mogelijk in de kwaliteit van (pre)klinisch onderzoek.²²⁶ Hier is gelukkig in toenemende mate aandacht voor. Vanwege de hogere risico's, de therapeutische misconceptie, en in sommige gevallen de twijfel aan de toereikendheid van preklinisch onderzoek, pleiten sommige bioethici voor een versterking van medisch-ethische commissies, zodat zij hun poortwachterfunctie bij gentherapie-onderzoek beter kunnen uitvoeren. Er zijn bijvoorbeeld suggesties in de academische literatuur aan medisch-ethische onderzoekscommissies om de wetenschappelijke kwaliteit en waarde van zowel preklinische als klinische studies beter te kunnen beoordelen.²²⁷

6.4 Conclusies & aanbevelingen

In een toekomst waarin gentherapie-ontwikkeling in toenemende mate in Nederland zal plaatsvinden, spelen proefpersonen een belangrijke rol. Gezien de risico's die de proefpersonen lopen én de relatief kleine kans op therapeutische winst in fase I-onderzoeken, is het van belang dat de overheid, bedrijven en de medische sector hierbij stilstaan. Ondanks dat er wetten zijn om proefpersonen te beschermen,

²²⁵ <https://www.ccmo.nl/over-de-ccmo/nieuws/2020/08/24/reactie-ccmo-op-artikelen-nrc-over-openbaarmaking-resultaten-geneesmiddelenonderzoek>

²²⁶ Ioannidis J.P.A. (2005) Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2: e124; Glasziou P, and I. Chalmers (2018) Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers *BMJ*: 363:k464; Heneghan, C., Goldacre, B. & K.R. Mahtani (2017) Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials* 18: 122

²²⁷ Yarborough, M. (2021) Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them. *Journal of Medical Ethics* 47:572-579; Kimmelman J., Mogil J.S., Dirnagl, U. (2014) Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biol* 12:e1001863; Binik A. , Hey, S.P. (2019) A framework for assessing scientific merit in ethical review of clinical research. *Ethics Hum Res*: 41:2–13

vinden er (nog steeds) klinische studies plaats die geen robuuste nieuwe medische kennis opleveren,²²⁸ bijvoorbeeld omdat ze niet goed zijn opgezet of omdat de resultaten niet zijn gepubliceerd.²²⁹ Nederland zou zich kunnen inzetten dit te voorkomen. Als Nederland een gunstig economisch klimaat voor genterapie-onderzoek creëert, is het tevens belangrijk dat ook de belangen van de proefpersoon worden gewaarborgd. Een aantal stappen is hiervoor gewenst:

- Het is van belang dat in het debat een helder onderscheid wordt gemaakt tussen genterapie-onderzoek en genterapie als marktproduct of medische behandeling. Daarmee is ook duidelijk wanneer tevens de belangen van de proefpersoon in het debat aan de orde moeten zijn, naast de economische belangen, de belangen van de toekomstige patiënt en van de maatschappij als geheel.
- Het is belangrijk dat optimaal geselecteerd kan worden op toekomstige succesvolle therapieën tijdens de klinische en preklinische fase. In dit hoofdstuk doen we een aantal aanzetten hiervoor.
 - a. De onderzoeksopzet, uitvoering en rapportage van dierstudies kunnen worden verbeterd, zodat diergegevens beter de werkzaamheid en risico's voorspellen. Daarnaast is een inzet op het betrouwbaar maken van dierproefvrije onderzoeksresultaten van belang.
 - b. Naast farmacologische eindpunten kan ook worden gekeken naar een verbetering in kwaliteit van leven van de proefpersoon, zodat sommige therapieën wellicht eerder als niet-succesvol kunnen worden aangeduid.
- Een versterking van medisch-ethische commissies kan wenselijk zijn, zodat zij hun poortwachtersfunctie beter kunnen uitvoeren bij onderzoek naar genterapie. Dit kan op gespannen voet staan met een verkorte duur van het verkrijgen van een medisch-ethische vergunning, zoals het veld voorstelt (zie hoofdstuk 3).

²²⁸ Kim, D., Hasford, J. (2020) Redundant trials can be prevented, if the EU clinical trial regulation is applied duly. *BMC Med Ethics* 21: 107; Clarke, M., Brice, A., Chalmers, I. (2014) Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLoS ONE* 9: e102670; Yarborough, M. (2021) Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them. *Journal of Medical Ethics* 47:572-579

²²⁹ Flohr, C., Weidinger, S. (2016) Research waste in atopic eczema trials-just the tip of the iceberg. *J Invest Dermatol.*;136:1930-3. Jones, C. W. *et al.* (2013) Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis: *BMJ* :347:f6104

Tot slot

De omvang van de wereldwijde markt voor genterapie is enorm: naar verwachting tussen de 20-40 miljard dollar in 2028.²³⁰ Bij het vormen van de beleidsstrategie om genterapie-onderzoek naar Nederland te halen, mag de overheid zich daar niet blind op staren. Om op een verantwoorde manier voorop te lopen in genterapie-onderzoek, is het raadzaam dat beleidsmakers proefpersonen onderscheiden van patiënten. Omdat proefpersonen worden blootgesteld aan risico's voor toekomstige patiënten, is het uitermate belangrijk dat hun belangen worden meegenomen in de beleidsstrategie.

²³⁰ <https://www.precedenceresearch.com/cell-and-gene-therapy-market>; <https://market.us/report/gene-therapy-market/>; <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/gene-therapy-market-122857962.html>

Deel III. Aanbevelingen voor verantwoorde genterapie- ontwikkeling

7 Conclusies en aanbevelingen

Met deze verkenning heeft het Rathenau Instituut inzicht gegeven in een aantal maatschappelijke uitdagingen die een verantwoorde inbedding van gentherapie in de gezondheidszorg bemoeilijken. Op deze manier willen we een bijdrage leveren aan het maatschappelijke en politieke debat over gentherapie-onderzoek en ontwikkeling. Hierbij zijn we ons bewust dat de realiteit nog veel complexer is, en dat vele factoren niet aan bod zijn gekomen. Toch hopen we dat de inzichten en aanbevelingen in dit rapport bijdragen aan een verantwoorde ontwikkeling van gentherapieën.

De Nederlandse overheid investeert in gentherapie-onderzoek, voornamelijk via het Topsectoren en innovatiebeleid, door het wegnemen van knelpunten in de vergunningverlening, door samenhang te creëren in de investeringen en door financiële investeringen in de *Life Sciences & Health* (LSH)-sector. De overheid stelt zich als taak een aantrekkelijk vestigingsklimaat voor biotechbedrijven en de farmaceutische industrie te creëren. Hierbij wordt aangenomen dat Nederland hiervan economisch zal profiteren, én dat de realisatie van een medische gentherapie-hub in Nederland ten goede komt aan patiënten en de maatschappij. Namelijk door gentherapie sneller van het lab naar patiënten te krijgen en daarmee dure, langdurige zorg overbodig te maken. Onze verkenning laat zien dat de realiteit complexer is.

Ten eerste is nog niet duidelijk of, en in hoeverre, het innovatiebeleid rondom gentherapie leidt tot economische groei of groei in R&D-productiviteit.

Ten tweede zien we dat de prijzen van gentherapieën enorm hoog zijn. Aangezien de zorg de komende jaren onbetaalbaar wordt, is het onduidelijk hoe zonder een prijsdaling de maatschappij kan betalen voor een toename aan gentherapieën zonder dat huidige zorg in het gedrang komt - vooral zolang gentherapieën nog niet optimaal effectief zijn en patiënten genezen.

Ten derde zien we in deze verkenning dat de belangen van de patiënt en de proefpersoon in de praktijk niet altijd op één lijn hoeven te liggen met het economische doel van het creëren van banen en het aantrekken van buitenlandse bedrijven. Het gezondheidsdoel, gezondheidszorgdoel en economische doel worden niet zonder meer met het huidige beleid en onderliggende beleidstheorie bereikt.

Inzetten op een verbetering van de vergunningverlening voor gentherapieonderzoek, extra financiering en een gerichte aanpak op speerpunten

waarop Nederland voorop kan lopen, is wellicht niet voldoende om de belofte van genterapie waar te maken. Daarom is het van belang om breder te kijken bij het opstellen van de innovatiestrategie voor genterapie en geneesmiddelenontwikkeling in het algemeen.

De voor u liggende verkenning benoemt een aantal belangrijke aspecten, maar moet tegelijkertijd niet gezien worden als de volledige lijst met kwesties. Gebaseerd op de knelpunten en de aanbevelingen uit vorige hoofdstukken, hebben we onderstaande overkoepelende aanbevelingen geformuleerd.

7.1 Ontwikkel een nieuwe beleidstheorie voor innovatiebeleid

We zien dat marktkansen vooralsnog centraal staan in het politieke debat over genterapie-onderzoek. De hoop is dat de ontwikkeling van de *Life Sciences & Health*-sector in Nederland niet alleen leidt tot het versterken van het economische klimaat, maar ook zorgt dat patiënten tijdig toegang krijgen tot (innovatieve) effectieve geneesmiddelen tegen aanvaardbare kosten.²³¹

In dit rapport zagen we echter dat financiële investeringen vanuit economisch perspectief niet noodzakelijk ook optimale investeringen zijn om de gezondheid van burgers of patiënten met een erfelijke aandoening te verbeteren. Economische doelen zijn belangrijk, maar de focus op economische groei (bbp) is weinig richtinggevend als het gaat om welke ontwikkelingen vanuit maatschappelijk oogpunt wenselijk zijn. Bovendien is (nog) niet duidelijk of deze toename in financiële investering inderdaad gaat leiden tot economische groei of groei in R&D-productiviteit.

Dat de Nederlandse overheid meer is (en wil) gaan investeren in geneesmiddelenonderzoek betekent ook dat de maatschappij in toenemende mate financieel bijdraagt aan, en in toenemende mate de financiële risico's draagt van geneesmiddelenontwikkeling, waaronder genterapie. Dit terwijl de farmaceutische sector de bedrijfssector is waar één van de grootste winstmarges te vinden is. Daarbij is niet gezegd dat een toename in publieke investeringen leidt tot lagere medicijnkosten: de prijs van geneesmiddelen en therapieën steeg de laatste jaren. Het geld dat de overheid investeert, vloeit dus niet automatisch terug de maatschappij in.

²³¹ Van Nieuwenhuizen versnelt vergunningprocedure genterapie | Nieuwsbericht | 23-12-2020; kamerbrief-over-kabinetsreactie-rapporten-fast-en-actieprogramma-nieuwe-kansen-topsector-lsh.pdf

We formuleren daarom een aantal aanbevelingen waarmee genterapie-onderzoek nog meer ten goede kan komen van de patiënt en de maatschappij.

- De beleidstheorie voor het innovatiebeleid voor economische doelen is anders dan de beleidstheorie voor innovatiebeleid voor het vergroten van de gezondheid of verlagen van de kosten van de gezondheidszorg. De uitdaging is om deze beleidstheorieën op een betere manier met elkaar te combineren.
- Maak daarom als overheid een duidelijke beleidstheorie voor het innovatiebeleid waarin de verhouding tussen economische doelen en gezondheids(zorg)doelen beter wordt uitgewerkt. De overheid kan sturen opdat bedrijven een grotere maatschappelijke bijdrage gaan leveren. In een recent rapport betoogt de WRR dat het bedrijfsleven veel potentieel heeft om problemen op te lossen, maar dat overheidsbeleid vaak de verkeerde prikkels geeft.²³² *“Als we de grote opgaven van onze tijd willen aanpakken is steviger beleid nodig: scherpe eisen aan ondernemingen, minder subsidies en meer duidelijkheid voor de lange termijn.”*
- Zorg dat een accuraat beeld ontstaat van werkzaamheid en risico's van genterapieën op korte én lange termijn. Laat fabrikanten in samenwerking met medische professionals middels fase IV-onderzoek patiënten volgen die een genterapie-behandeling hebben ondergaan. Doe dit bij een grote diversiteit aan patiënten die representatief zijn voor de patiëntenpopulatie, en bij voorkeur alle patiënten. Zorg dat wordt uitgegaan van klinische uitkomstmaten die van belang zijn voor de (kwaliteit van leven van de) patiënt en niet alleen farmacologische maten. Fase-IV-studies kunnen deel uitmaken van de voorwaarden van prijsonderhandelingen.
- Waak ervoor dat overheidsinvesteringen niet alleen gaan naar de zogenoemde *crowded areas*. Dit betreft onderzoek naar aandoeningen waar vele behandelingen voor zijn of worden ontwikkeld, omdat de fabrikanten verwachten dat deze behandelingen commercieel het meest aantrekkelijk zijn.
- Werk aan oplossingen voor bredere knelpunten in het wetenschapssysteem, die belemmeren dat nieuwe behandelingen snel beschikbaar komen voor patiënten. Dat gaat onder meer over het consequent rapporteren van onderzoeksresultaten (ook negatieve studies), meer replicatieonderzoek en vernieuwing van preklinische onderzoeksmodellen. Hoewel deze extra wetenschappelijke rigiditeit haaks lijkt te staan op innovatiesnelheid, kan het uiteindelijk leiden tot minder verspilling van onderzoeksmiddelen en tijd, en daarmee tot versnelling in innovatie.

²³² Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2023) *Goede zaken. Naar een grotere maatschappelijke bijdrage van ondernemingen*, Den Haag

7.2 Zorg snel voor een oplossing voor de hoge prijzen van gentherapieën

Met een vergrijzende bevolking en een toenemend aantal gentherapieën zal de zorg steeds meer onder druk komen te staan vanwege de hoge kosten van deze behandelingen. Daarom raadt het Rathenau Instituut de overheid aan om voortgang te maken met haar intentie om de prijs van dure weesgeneesmiddelen omlaag te brengen. Ondanks dat vele ministers van VWS in voorgaande kabinetten zich hebben ingezet voor een daling van de hoge medicijnprijzen, zijn de prijzen de afgelopen decennia gestegen. In het regeerakkoord van Rutte IV stond dat de grip op stijgende zorgkosten van dure geneesmiddelen zal worden vergroot.

Serieuw werk maken van een daling van de prijzen voor gentherapieën zal onvermijdelijk frictie met (grote) farmaceutische bedrijven met zich mee brengen. Daarom is het van belang dat de minister van VWS Europese collega's erbij betrekt, want Nederland kan dit niet alleen. In plaats van de huidige competitie in het aantrekken van bedrijven tussen de Europese lidstaten, zou de burger meer gebaat zijn bij een samenwerking waarbij Europese lidstaten samen voorwaarden stellen aan het vergoeden van gentherapieën, waaronder prijsvoorwaarden.

Bij deze voorwaarden is het gewenst om betalingsregelingen van gentherapieën op te stellen over een langere periode. Zo kan de overheid niet alleen de kosten verspreiden, maar ook de prijs koppelen aan daadwerkelijke langetermijnwerkzaamheid. Het is namelijk mogelijk dat patiënten na een gentherapie behandeling alsnog andere behandelingen moeten ondergaan in de toekomst. Vanwege de lage bewijslast van werkzaamheid van gentherapie als deze op de markt komen, is er een redelijke kans dat het klinisch effect uiteindelijk kleiner is dan gehoopt. Een accuraat beeld van de langdurige werkzaamheid van gentherapieën is nodig zodat de maatschappij niet betaalt voor (dure) niet-werkzame therapieën.

Om ervoor te zorgen dat gentherapie een duurzame rol gaat spelen in onze publieke gezondheidszorg, doen we een aantal aanbevelingen:

- Bekijk kritisch voor welke geneesmiddelen het weesgeneesmiddelenbeleid van de EU gerechtvaardigd is, zowel voordat een geneesmiddel wordt toegelaten op de markt, als na markttoelating.
- Stel voorwaarden aan publieke investeringen in gentherapie-onderzoek. De maatschappelijk verantwoord licenceren (MVL)- toolkit moet worden aangescherpt, zodat in ieder geval transparantie van kosten en maximalisatie van winst of prijs wordt besproken, zo niet geëist.
- Stel als overheid heldere voorwaarden voor opname van gentherapieën in het basispakket.

Het is belangrijk dat de politiek bewuste keuzes maakt over welke zorg in het basispakket wordt opgenomen. Anders ligt het gevaar op de loer dat deze keuzes ad hoc worden genomen of worden overgelaten aan veldpartijen. Dat kan leiden tot het verzekeren van de geneesmiddelen waarvan de lobby het grootst is, wat weer tot gevolg kan hebben dat gekort wordt op preventie en revalidatie, ten behoeve van dure, innovatieve geneesmiddelen.

Bij de politieke keuzes over welke zorg vergoed wordt, is het aanbevolen dat de maatschappij betrokken wordt. De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) heeft in 2021 een rapport gepubliceerd waarbij het een reeks aanbevelingen doet over de inhoud van de keuzes en de prioritering in de zorg.²³³ In dit rapport geeft de WRR tevens handvaten om het maatschappelijk draagvlak voor scherpere keuzes te versterken.

7.3 Verlies kwetsbaarheid proefpersonen niet uit het oog

In een toekomst waarin gentherapie-ontwikkeling in toenemende mate in Nederland zal plaatsvinden, spelen proefpersonen een belangrijke rol. Gezien de risico's die de proefpersonen lopen én de relatief kleine kans op therapeutische winst in fase I-onderzoeken, is het van belang dat de overheid, bedrijven en de medische sector hierbij stilstaan. Ondanks dat er wetten zijn om proefpersonen te beschermen, vinden er (nog steeds) klinische studies plaats die geen robuuste nieuwe medische kennis opleveren,²³⁴ bijvoorbeeld omdat ze niet goed zijn opgezet of omdat de resultaten niet zijn gepubliceerd.²³⁵ Nederland zou zich kunnen inzetten om dit te voorkomen. Als Nederland klinisch onderzoek naar gentherapie en andere geavanceerde therapieën wil stimuleren, dan dienen ook de belangen van de proefpersoon meegewogen te worden.

We doen daarom de volgende aanbevelingen:

²³³ Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2021) Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak, wrr-Rapport 104, Den Haag: wrr.

²³⁴ Kim, D., Hasford, J. (2020) Redundant trials can be prevented, if the EU clinical trial regulation is applied duly. *BMC Med Ethics* 21, 107; Clarke M, Brice A, Chalmers I (2014) Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLoS ONE* 9(7): e102670;

²³⁵ Flohr C, Weidinger S. Research waste in atopic eczema trials-just the tip of the iceberg. *J Invest Dermatol.* 2016;136(10):1930–3. Jones, C. W. et al. (2013) Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis: *BMJ* 2013;347:f6104

- Maak in het debat helder onderscheid tussen genterapie-onderzoek en genterapie als marktproduct of medische behandeling. Daarmee is ook duidelijk wanneer de belangen van de proefpersoon in het debat aan de orde moeten zijn.
- Pak de oorzaken aan van de suboptimale selectie van behandelingen die doorgaan naar klinische proeven bij mensen.
- Een versterking van de praktijk van medisch-ethische commissies kan wenselijk zijn.

Tot slot

In deze verkenning hebben we een aantal belangrijke uitdagingen belicht die spelen bij de ontwikkeling en inbedding van genterapie in ons zorgstelsel. Het aanpakken van deze uitdagingen is noodzakelijk om ervoor te zorgen dat we genterapieën op een maatschappelijk verantwoorde manier ontwikkelen: betaalbaar, werkzaam, met oog voor proefpersonen, patiënten en het publieke belang.

Het is van belang dat artsen, wetenschappers, belangenverenigingen, de media en alle andere stakeholders zorgen dat er een genuanceerd beeld wordt gegeven over de mogelijkheden en beperkingen van genterapie op dit moment. We hopen dat dit rapport zal bijdragen tot een verbreding van zowel het politiek als maatschappelijk debat.

8 Literatuurlijst

Abu Abed, O.S. (2021) Gene therapy avenues and COVID-19 vaccines. *Genes Immun* **22**, 120–124

Adair, J.E. et al. (2021) Towards access for all: 1st Working Group Report for the Global Gene Therapy Initiative (GGTI). *Gene Therapy* 30:216–221

Algemene rekenkamer (2020) Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen.

Appelbaum P.S. et al. (1987) False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep.* 17: 20-4.

Arora, A., Belenzon, S., and A. Pataconi (2015) Killing the Golden Goose? The Decline of Science in Corporate R&D NBER Working Paper No. w20902.

Baalen, S. van, J. Gouman en P. Verhoef (2019). *In gesprek over het aanpassen van erfelijk DNA van embryo's – Lessen voor een maatschappelijke dialoog*. Den Haag: Rathenau Instituut

Belete TM. (2021) The Current Status of Gene Therapy for the Treatment of Cancer. *Biologics* 18:67-77.

Bericht Aan het Parlement. Getherapie. Integraal beleid nodig voor faciliteren getherapie. (2020) Den Haag: Rathenau Instituut

Bertens, R. en Palamar, J. (2021) Het Nederlandse zorgbeleid in historisch perspectief

Binik A. , Hey, S.P. (2019) A framework for assessing scientific merit in ethical review of clinical research. *Ethics Hum Res:* 41:2–13

Cavazzana M, et al. (2016) Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency: Where Do We Stand? *Hum Gene Ther.* 27: 108-16

Chalmers, I. and Glasziou, P. (2009) Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *The Lancet*, 374; 86-89

Clarke M, Brice A, Chalmers I (2014) Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLoS ONE* 9: e102670

Clarke, M., Brice, A., Chalmers, I. (2014) Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLoS ONE* 9: e102670

Cleary *et al.* (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS*, 15: 2329-2334

Cohen S.N. *et al.* (1973) Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 70: 3240-4

Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2016. Trendanalyse biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld. COGEM ; Bilthoven.

Cowan, M.J. *et al.* (2022) Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *N Engl J Med* 387: 2344-2355

Darrow, J.J. (2019) Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today*, 24; 949- 954

Darrow, J.J. (2019) Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today* 24: 949- 954

Deangelist, C.D. (2016) Big Pharma Profits and the Public Loses. *The Milbank Quarterly*, 94: 30-33)

Deloitte (2019) Ten years on. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019. The Deloitte Centre for Health Solutions & GlobalData

Deloitte, (2018) “Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018”, by the Deloitte Centre for Health Solutions.

DNA-dialoog (2021). Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA.

Drug Pricing Investigation. Industry Spending on Buybacks, Dividends, and Executive Compensation. (2021) Staff Report Committee on Oversight and Reform. U.S. House of Representatives

Fernandez, R & Klinge, T (2020). Private gains we can ill afford: The financialisation of Big Pharma. SOMO, Amsterdam

Flohr C, Weidinger S. (2016) Research waste in atopic eczema trials-just the tip of the iceberg. *J Invest Dermatol* 136(10):1930–3

Flohr, C., Weidinger, S. (2016) Research waste in atopic eczema trials-just the tip of the iceberg. *J Invest Dermatol.*;136:1930–3

Freedman L.P., Cockburn I.M. and T.S. Simcoe (2015) The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. *PLoS Biol* 13: e1002165

Gagnon, M.A. (2015) Welke prijs betalen we voor nieuwe geneesmiddelen? *Ge-Bu* 49; 135-142

Galkina Clearya, E. *et al.* (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS* 115: 2329–2334

Gene therapy needs a long-term approach. *Nat Med* 27, 563 (2021)

Glasziou P., and I. Chalmers (2018) Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers *BMJ*: 363:k4645

Goldacre, B. *et al.* (2018) *Br. Med. J.* 362, k3218

Haapaniemi, E. *et al.* (2018). CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine* 24, pp. 927–930

Habets MGJL *et al.* (2016) One Size Fits All?: Ethical Considerations for Examining Efficacy in First-in-Human Pluripotent Stem Cell Studies. *Mol Ther* 24: 2039-2042

Habets MGJL, van Delden JJM, Bredenoord AL. (2017) The unique status of first-in-human studies: strengthening the social value requirement. *Drug Discov Today*. 22:471-475

Habets, M., Hove, L. van en R. van Est (2019). *Genome editing bij planten en gewassen – Naar een modern biotechnologiebeleid met oog voor verschil in risico's en bredere afwegingen*. Den Haag: Rathenau Instituut

Habets, M.G.J.L. (2016) Ethical challenges in translational pluripotent stem cell research. Justifying leaps of faith. Proefschrift UMCUtrecht

Hacein-Bey-Abina, S. *et al.* (2008) Insertional oncogenesis in 4 patiënts after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 118: 3132-3142

Heneghan, C., Goldacre, B. & K.R. Mahtani (2017) Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials* 18, 122

Ioannidis J.P.A. (2005) Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2: e124

Jones, C. W. *et al.* (2013) Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis: *BMJ* 347: f6104

Jones, R. and J. Wilsdon (2018) The Biomedical Bubble: Why UK research and innovation needs a greater diversity of priorities, politics, places and people. Nesta

Kassir Z. *et al.* (2020) Sponsorship and Funding for Gene Therapy Trials in the United States. *JAMA* 323: 890–891

Kilkenny, C. *et al.* (2009) Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS ONE* 4, e7

Kim, D., Hasford, J. (2020) Redundant trials can be prevented, if the EU clinical trial regulation is applied duly. *BMC Med Ethics* 21, 107

Kimmelman J., Mogil J.S., Dirnagl, U. (2014) Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biol* 12:e1001863

Kimmelman J., and C. Federico (2017) Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature* 542:25–7

Konstantinos K. T. *et al* (2013) Evaluation of Excess Significance Bias in Animal Studies of Neurological Diseases. *PLOS Biology* 11: e1001609

Kosicki, M., Tomberg, K. & A. Bradley. (2018) Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology* 36: 765–771

Ledley F.E. *et al.* (2020) Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. *JAMA* 323:834-843.

Light D.W. *et al.* (2013) Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs *J. Law Med. Ethics* 14: 590-610

Luigi Naldini (2009) A Comeback for Gene Therapy. *Science* 326: 805-806

Marx, V. (2014) Gene editing: how to stay on-target with CRISPR. *Nature Methods* 11: 1021-1025

McGonigle, P. and Ruggeri, B. (2014) Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem. Pharmacol.* 87: 162–17120.

Menon, J.M.L. *et al.* (2021) The impact of conducting preclinical systematic reviews on researchers and their research: A mixed method case study. *PLOS ONE* 16: e0260619

Mirea, A. *et al.* (2021) Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I. *J. Clin.*, 10, 5540

Morgana, S. (2011) The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*, 100: 4-17

Nik Brown & Mike Michael (2003) A Sociology of Expectations: Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects, *Technology Analysis & Strategic Management*, 15: 3-18

NZa en Autoriteit Consument & Markt (2017) Ruimte voor onderscheid tussen zorgverzekeraars.

Philippidi, A. (2021) Fourth Boy Dies in Clinical Trial of Astellas' AT132. *Human Gene Therapy* 32:19-20, 1008-1010

R&D-uitgaven en -capaciteit naar wetenschapsgebied | Rathenau Instituut
Rathenau Instituut (2021) Oud maar niet vergeten Toekomstbestendig wonen en zorg voor ouderen vraagt om innovaties op alle fronten. Bericht aan het Parlement

Rathenau Instituut (2023). Aanpassen onder voorwaarden – Hoe Nederlanders denken over nieuwe genomische technieken in voedingsgewassen. Den Haag. Auteurs: Habets, M., I. Pirson, P. Macnaghten en P. Verhoef

Schipper, I., de Haan, E. en R. Cowan. (2019) Overpriced Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO

Technopolis Group (2019) Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation

Technopolis group. (2019) Desk studie sector Life Sciences and Health. In opdracht van het Ministerie van Economische Zaken en Klimaat

TransparidMED (2020) Clinical trial transparency in the Netherlands. Mapping Unreported Drug Trials. Health Action International

Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2021) Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak, wrr-Rapport 104, Den Haag

Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2023) *Goede zaken. Naar een grotere maatschappelijke bijdrage van ondernemingen*, Den Haag

Wilson, R.F. (2010) The Death of Jesse Gelsinger: New Evidence of the Influence of Money and Prestige in Human Research. *Am. J. L. & Med.* 36: 295-325.

Wolfenden L. *et al.* (2015) Reducing research waste and improving research impact. *Aust N Z J Public Health.*39:303-4

Worp, B. *et al.* (2010) Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.*, 7, p. e1000245

Yarborough, M. (2021) Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them. *Journal of Medical Ethics* 47:572-579

Zorginstituut. Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2020. Zorginstituut.

9 Begrippenlijst

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's)- Een aparte groep geneesmiddelen die zijn gebaseerd op genen, weefsels of cellen.

Biologische geneesmiddelen- Bij een biologisch medicijn maakt een levend organisme de werkzame stof.

Biosimilars- Een biologisch medicijn dat erg lijkt op het originele medicijn. Het originele biologische medicijn wordt ook wel het referentiemedicijn genoemd. Zodra het referentiemedicijn een aantal jaren op de markt is en het octrooi verlopen is, mogen andere fabrikanten het medicijn namaken.

Chimere Antigen Receptor T- cellen / CAR T-cellen- CAR T staat voor Chimere Antigeen Receptor T-cel. Dit zijn witte bloedcellen die beschadigde cellen, door bijvoorbeeld bacteriën en virussen, kunnen opruimen. Door deze T-cellen genetisch aan te passen, kunnen ze ook kankercellen herkennen en opruimen.

Chromosomen- Een chromosoom is een drager van een deel van het erfelijk materiaal (DNA) van een organisme. Normaal gesproken bevat iedere lichaamscel 46 chromosomen, verdeeld over 23 paren. Van elk paar chromosomen is 1 chromosoom afkomstig van de vader en 1 van de moeder.

Dominante en recessieve genen- Veel eigenschappen worden bepaald door één genenpaar. Elk gen in een paar kan een dominante of een recessieve invloed hebben. Een dominant gen onderdrukt de invloed van een recessief gen, zodat een recessieve eigenschap alleen optreedt als het dominante gen ontbreekt.

Ex vivo therapie – Therapie die buiten het lichaam plaatsvindt. In het geval van ex vivo gentherapie vinden de aanpassingen van het DNA in de cel buiten het lichaam plaats.

Follow up studie – Vervolgstudie. Hierbij worden proefpersonen na deelname aan een klinische studie nog langer gevolgd om na te gaan in hoeverre de effecten die kort na de interventie zijn waargenomen, blijven bestaan. Ook wordt gekeken naar eventuele bijwerkingen die op een later moment kunnen optreden.

Gen-gebaseerde celtherapie- Een behandeling waarbij technieken van gentherapie en celtherapie gecombineerd worden. Bij celtherapie wordt een cel geïntroduceerd aan het lichaam om een ziekte te bestrijden. Bij gen-gebaseerde celtherapie zijn

deze cellen genetisch gemodificeerd. Een voorbeeld van een gen-gebaseerde celtherapie is Car-T therapie voor de bestrijding van kanker.

In vivo therapie - Therapie die in het lichaam plaatsvindt. In het geval van in vivo gentherapie vindt de aanpassing van het DNA in cellen in het lichaam plaats.

Interventie studies - Bij interventie studies wijzigt de onderzoeker opzettelijk condities, om zo tot uitspraken te komen over de gevolgen van de interventie.

Invasieve ingreep- Een ingreep waarmee men met een medisch instrument het lichaam binnendringt.

Klinische studies - Bij klinische studies wordt systematisch onderzoek gedaan bij één of meer menselijke proefpersonen om de veiligheid en/of de werkzaamheid van een medisch hulpmiddel te beoordelen.

Monogenetische aandoening - Een aandoening veroorzaakt door één afwijkend gen.

Multifactoriële aandoening- Een aandoening veroorzaakt door een combinatie van afwijkende genen en omgevingsfactoren.

Mutatie de novo - Een mutatie in het genetisch materiaal die nieuw ontstaan is (de novo) en dus wel bij een kind gevonden wordt, terwijl de aanleg voor een erfelijke aandoening niet bij de ouders aanwezig was. Als deze mutatie tot een erfelijke ziekte leidt, is diegene de eerste in de familie met een erfelijke ziekte.

Nederlandse LSH-ecosysteem - Het Nederlandse LSH-ecosysteem is het geheel aan organisaties die werkzaam is in de Life Sciences & Health sector in Nederland. Het LSH-ecosysteem ontleent zijn kracht aan de interactie tussen kennisinstellingen en bedrijven, met steun van de overheid en in toenemende mate de betrokkenheid van de burger.

Observationele studies - Bij observationele studies wil de onderzoeker de bestaande situatie niet veranderen, maar enkel beschrijven en vastleggen.

Off target mutaties - Ongewenste en onbedoelde mutaties elders op het genoom.

Opgavegericht innovatie beleid- Innovatiebeleid dat gericht is op structurele veranderingen in de samenleving. Het is beleid waarbij niet technologieën of bedrijven en hun marktkansen centraal staan, maar juist de complexe maatschappelijke veranderingsprocessen waarin overheden, maatschappelijke

organisaties, bedrijven en burgers samenwerken om gezamenlijke doelen te realiseren.

Polygenetische aandoening - Een aandoening veroorzaakt door meerdere afwijkende genen.

Regeneratieve geneeskunde - Regeneratieve geneeskunde is erop gericht om nieuwe behandelingen te ontwikkelen die profiteren van het vermogen van het lichaam om beschadigd weefsel zelf te herstellen.

Vector - Transportmechanisme (waarmee de gentechnologie de cel in wordt gebracht).

Venture fonds - Een investeringsfonds gericht op risicovolle investeringen in innovatieve en/of snelgroeiende bedrijven.

Weesgeneesmiddelen- Medicijnen bedoeld voor de diagnose, preventie of behandeling van levensbedreigende of zeer ernstige aandoeningen die niet meer dan 5 op de 10.000 mensen in de Europese Unie treffen. Ongeveer 80% van deze zeldzame aandoeningen heeft een genetische oorzaak.

10 Afkortingenlijst

Bbp: Bruto binnenlands product

EMA: *European Medicines Agency* (Europees Geneesmiddelen Agentschap)

FAST: *Future Affordable and Sustainable Therapies*

LSH: *Life Sciences & Health*

R&D: *Research and Development* (onderzoek en ontwikkeling)

SOMO: Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen

© Rathenau Instituut 2023

Verveelvoudigen en/of openbaarmaking van (delen van) dit werk voor creatieve, persoonlijke of educatieve doeleinden is toegestaan, mits kopieën niet gemaakt of gebruikt worden voor commerciële doeleinden en onder voorwaarde dat de kopieën de volledige bovenstaande referentie bevatten. In alle andere gevallen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

Open Access

Het Rathenau Instituut heeft een Open Access beleid. Rapporten, achtergrondstudies, wetenschappelijke artikelen, software worden vrij beschikbaar gepubliceerd. Onderzoeksgegevens komen beschikbaar met inachtneming van wettelijke bepalingen en ethische normen voor onderzoek over rechten van derden, privacy, en auteursrecht.

Contactgegevens

Anna van Saksenlaan 51
Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
070-342 15 42
info@rathenau.nl
www.rathenau.nl

Bestuur van het Rathenau Instituut

Drs. Maria Henneman

Prof. dr. Noelle Aarts

Drs. Felix Cohen

Dr. Laurence Guérin

Dr. Janneke Hoekstra MSc

Prof. mr. dr. Erwin Muller

Drs. Rajash Rawal

Prof. dr. ir. Behnam Taebi

Prof. dr. ir. Eefje Cuppen - secretaris

Het Rathenau Instituut stimuleert de publieke en politieke meningsvorming over de maatschappelijke aspecten van wetenschap en technologie. We doen onderzoek en organiseren het debat over wetenschap, innovatie en nieuwe technologieën.

Rathenau Instituut