

De biofarmaceutische industrie

**ontwikkelingen en gevolgen
voor de gezondheidszorg**

Dr. H. Schellekens
Dr. A. Brouwer

Achtergrondstudie uitgebracht door de Raad voor de Volksge-
zondheid en Zorg bij het verkennend advies Biowetenschap en
beleid

Zoetermeer, 2002

Inhoudsopgave

Samenvatting	5
1 De ontwikkelingen binnen de biofarmaceutische industrie en de gezondheidszorg	7
1.1 Ontwikkelingen in de farmaceutische industrie	7
2 Ontwikkelingen op gebied van biofarmaceutica	12
2.1 Biogenerica	13
3 Genomics en bioinformatica	15
3.1 Genomics en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen	17
3.2 Farmacogenetica en de toepassing van geneesmiddelen	23
4 Biotechnologie en de farmaceutische industrie	25
5 Strategie farmaceutische industrie	27
6 Gevolgen van de biotechnologische ontwikkelingen voor de gezondheidszorg	30
7 Aanbevelingen	32

Voorwoord

Deze verkenning is, op persoonlijke titel, geschreven door een tweetal deskundigen op het terrein van de biofarmacie, dr. H. Schellekens en dr. A. Brouwer, in het kader van het RVZ-advies Biowetenschap en beleid. Zij hebben geanalyseerd wat de gevolgen voor de algemene gezondheidszorg zullen zijn van de ontwikkelingen binnen de biofarmaceutische industrie. In tegenstelling tot de meeste studies beperkt het zich niet tot de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen, maar er zijn ook andere ontwikkelingen in de farmaceutische industrie meegenomen. Zo is gekeken naar de algemene ontwikkelingen in de farmaceutische industrie en de opkomst van de biofarmaceutische industrie. Vervolgens is een analyse gemaakt van de technologische ontwikkelingen op het gebied van genomics en bioinformatica en de gevolgen die deze technologieën zullen hebben voor de ontwikkeling en toepassingen van geneesmiddelen. Gekeken is naar de betekenis voor de biofarmaceutische industrie en de relatie met sectoren van de gezondheidszorg. Tot slot worden aanbevelingen gedaan voor de gezondheidszorg.



Drs. F.B.M. Sanders,
Voorzitter Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

Over de auteurs

Dr. H. Schellekens is medisch microbioloog. In de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw verdiende hij zijn sporen in het interferon-onderzoek. Sinds 1998 is hij directeur van het Gemeenschappelijk Dieren Laboratorium van de Universiteit van Utrecht. Momenteel houdt hij zich bezig met biogenerica en antistofvorming tegen biofarmaceutica. Daarnaast is hij lid van een aantal commissies, zoals het College ter beoordeling van geneesmiddelen. Hij heeft vele wetenschappelijke publicaties op zijn naam staan. Daarnaast publiceerde hij in het Haarlams Dagblad en in het Parool. Op dit moment schrijft hij een tweewekelijkse column in de wetenschapsbijlage van de Volkskrant.

Dr. A. Brouwer heeft na zijn studie aan Nijenrode gedurende zijn 40-jarige loopbaan verschillende marketing en managementfuncties binnen de (bio)farmaceutische industrie vervuld. Hij startte zijn loopbaan bij Gist Brocades. Daarna was hij bijna 15 jaar werkzaam bij Smith Kline and French, waar hij in 1982 president van de vaccindivisie en regiodirecteur van de farmadivisie werd en in 1986 verantwoordelijk voor de internationale productontwikkeling en licencing. Van 1989 tot aan zijn pensionering op 1 januari 2002 was hij vice-president van Amgen Europe.

1 De ontwikkelingen binnen de biofarmaceutische industrie en de gezondheidszorg

1.1 Ontwikkelingen in de farmaceutische industrie

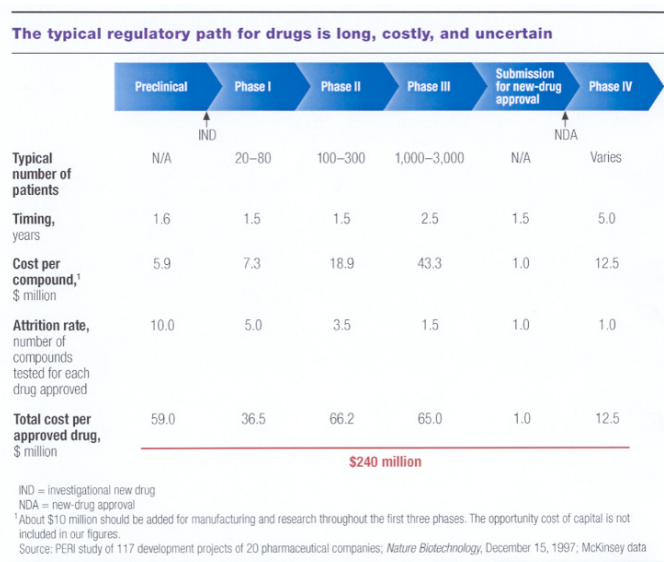
De farmaceutische industrie met een omzet van meer dan EUR 350 miljard is één van de meest winstgevende bedrijfstakken in de wereld. Deze industrie komt echter steeds meer onder druk te staan door een aantal oorzaken:

- kostenbeheersing door de explosieve toename in de kosten voor gezondheidszorg in de geïndustrialiseerde wereld;
- verminderde groei van de markt, vooral in Europa en Japan;
- grotere concurrentie: de exclusiviteit voor een nieuw geneesmiddel was vroeger vaak 10 jaar en nu soms maar enkele maanden. Dat is zeker het geval in de biotechnologische hoek, waarbij vergelijkbare middelen vaak kort na elkaar worden geïntroduceerd: Intron A en Roferon (twee alfa interferonen); Avonex, Rebif en Betaseron (beta interferonen voor de behandeling van MS); Recormon en Eprex (twee erythropoietine preparaten); Enbrel en Remicade (behandeling voor reuma), etc.

Een van de belangrijkste ontwikkelingen binnen de farmaceutische industrie zijn de fusies de afgelopen jaren (Hird, 2001.) Alleen al in de 90-tiger jaren zijn er 15 fusies geweest. Daar is een aantal redenen voor. Allereerst zijn de kosten voor de geneesmiddelenontwikkeling sterk gestegen, vooral door de toegenomen regelgeving (Agarwal et al., 2001). Als de mislukkingen worden meegeteld dan zijn de kosten \$240 miljoen per nieuw middel en dat is drie keer meer dan 15 jaar geleden (Figuur 1.1). Alleen al het aantal patiënten in fase III-onderzoek, de grootste kostenpost bij de ontwikkeling, is verdrievoudigd de afgelopen 20 jaar en de kosten per patiënt zijn toegenomen (Brown, 1998). Er is bovendien een innovatiedeficit (BCG, 2001), ondanks de investeringen van de industrie in methoden die het mogelijk maken om zeer gericht en snel duizenden varianten te produceren van een mogelijk geneesmiddel ('Combinatorial chemistry') en methoden om deze verbindingen op zeer snelle wijze te screenen op mogelijke biologische activiteit ('High Throughput Screening') (Hijfte et al., 1999). Deze nieuwe technologie heeft veel min-

der opgeleverd dan verwacht, door het ontbreken van goed gevalideerde targets¹.

Figuur 1.1 The typical regulatory path for drugs is long, costly, and uncertain



Bron: The McKinsey Quarterly, 1999, no. 4

Fusies hebben dan ook vaak het doel om meer middelen in de pijplijn te krijgen².

Overigens is die golf van fusies nog lang niet voorbij, want de farmaceutische industrie is nog niet echt geconsolideerd (Pursche, 1996). De 20 grootste hebben nog steeds minder dan 60% van de wereldmarkt. In andere sectoren zoals de elektronica, autoproduktie etc. beheersen de grote bijna de complete wereldmarkt. De volgende 50 in grootte met omzetten van 500 miljoen tot 3 miljard dollar zullen in toenemende mate overgenomen worden, ook omdat deze het minder goed doen dan de grote bedrijven. Als de trend doorzet vermindert de bijdrage van middelgrote farmaceutische bedrijven van 20% in 1999 tot 10% in 2010 (Bastianelli, 2001).

De grote farmaceutische bedrijven (Tabel 1) moeten om de huidige groei van 10-15% te kunnen handhaven 10 maal meer nieuwe producten op de markt brengen dan 20 jaar geleden.

Zoals gezegd zijn overnames een manier om nieuwe producten te krijgen en zo ontstaat een vicieuze cirkel van steeds groter met steeds meer behoefte aan nieuwe middelen met uiteindelijk 3 of 4 megabedrijven die de farmamarkt zullen gaan domineren met monopolies en verminderde concurrentie als mogelijk resultaat. Een aantal fusies en overnames is ook te verklaren als manieren om toegang te krijgen tot de Amerikaanse markt. Dat is niet alleen de grootste markt, maar succes in de VS betekent automatisch succes elders.

Tabel 1:

Super zwaargewichten: omzet > \$20 miljard	Zwaargewichten: omzet tussen \$10 en \$20 miljard	Middengewichten: omzet tussen \$7 en \$10 miljard
Pfizer (gefuseerd met Warner-Lambert in 2000)	Merck	American Home Products
GlaxoSmithKline	Astra Zeneca	Pharmacia
	Bristol-Myers Squibb	Roche
	Novartis	Eli Lilly
	Aventis	Abbott Laboratories
	Johnson & Johnson	Schering-Plough
		Bayer

Grootte geeft een farmaceutisch bedrijf een aantal voordelen. Het is gemakkelijker om blockbusters, dit zijn middelen met een omzet van meer dan 1 miljard, op de markt te brengen en er kan financieel op meer paarden worden gewed in de technologierace (Agarwal, 2001).

Patiënten kunnen sneller worden gerecruteerd en daarmee kan het klinisch onderzoek sneller worden verricht. En grote bedrijven zijn aantrekkelijker als licentiepartner voor beginnende bedrijven die hun nieuwe producten verder willen ontwikkelen, omdat ze grote financiële draagkracht hebben en hun producten sneller op de markt kunnen brengen. De grote farmaceutische bedrijven hebben dan ook de meest veelbelovende producten, zijn sneller op sleutelmarkten en kunnen veel meer artsenbezoekers op de been brengen. Van 1997 tot 1999 namen de middengewichten gemiddeld zes medicijnen in licentie en de zwaargewichten vier. Maar de zwaargewichten hadden wel vier keer meer veelverkochte medicijnen en ze

verdienden er gemiddeld 15% meer aan. Gedurende de afgelopen drie jaar brachten de zwaargewichten gemiddeld 4,7 middelen op de markt en de middelgrote 3,5. De zwaargewichten verdienden er gemiddeld tweemaal meer aan dan de middengroep. De grote kwamen ook sneller de belangrijkste wereldmarkten binnen. Kortom de grote bedrijven krijgen steeds meer de grote producten en hebben die ook nodig om te overleven.

De grote farmaceutische bedrijven worden steeds meer afhankelijk van blockbusters. Drie bedrijven hebben dankzij blockbusters de afgelopen vijf jaar een meer dan gemiddelde groei gemaakt: Pfizer met Viagra, Warner-Lambert (nu Pfizer) met het anticholesterol middel Lipitor en Schering-Plough met zijn allergiemedicijn Claritin. Van een aantal blockbusters gaan de octrooien aflopen. Alleen al in dit jaar leidt dat tot een omzetverlies van EUR 25 miljard voor de farmaceutische industrie. Voor Merck die vijf octrooien gaat verliezen betekent dat EUR 4 miljard minder omzet per jaar.

De kosten om een blockbuster op de markt te zetten zijn verviervoudigd van \$75 miljoen in 1993 tot \$300 miljoen in 1999. Een middelgroot farmaceutisch bedrijf is daartoe niet meer in staat. Het aandeel van blockbusters in de inkomsten van farmaceutische bedrijven is ook aan het toenemen. Dat was 6% in 1991 en 16% in 1998. Voor sommige grote farmabedrijven vormen de blockbusters al meer dan 50% van de inkomsten. Bijna het gehele marketing- en salesbudget van de grote farma wordt besteed aan blockbusters, de kruimels voor de kleintjes achterlatend.

Ofschoon het belang van de middelgrote bedrijven in de farmaceutische sector in de breedte gaat afnemen, blijft er een markt voor de verkoop van producten voor ziekten onder de blockbusterschaal (bijvoorbeeld epilepsie, hormoondeficiënties en MS) waarbij de jaaromzet voor een middel ligt tussen de \$150 en 450 miljoen. Voorbeelden: Betaferon van Schering AG \$450 miljoen in 1999, goed voor 12% van de omzet en het belangrijkste product van dat bedrijf; Factor VIII (Kogenate) van Genentech \$400 miljoen in 1999 en Gonal-F van Serono \$350 miljoen met de verdere versterking van de positie van dat bedrijf op het gebied van fertiliteitbehandeling.

Op dit moment wordt er op het gebied van kleine markten en orphan drugs \$3 tot \$5 miljard dollar per jaar omgezet. Door de hogere prijzen en lagere ontwikkelingskosten geven die

grotere winsten aan middelgrote bedrijven dan ze ooit zouden kunnen bereiken met het ontwikkelen van blockbusters. Door de nieuwere technologieën kunnen die marges toenemen. De markt voor dat soort ziekten is in totaal \$200 miljard en wordt bereikbaar door genomics, omdat daarmee de kennis beschikbaar komt om voor de meer zeldzame genetische aandoeningen geneesmiddelen te ontwikkelen.

Hoewel theoretisch door de ontwikkeling van genomics orphan drugs relatief gemakkelijk kunnen worden ontwikkeld, zullen de middelen voor kleine groepen patiënten nog steeds alleen kunnen worden ontwikkeld met steun van de overheid in de vorm van subsidiëring en marktbescherming. Bij dergelijke steun horen wel afspraken over de prijsstelling zodat te groot voordeel van exclusieve posities kan worden voorkomen. Daarbij is het ook van belang goed te bepalen wat precies onder een orphan drug wordt verstaan.

2 Ontwikkelingen op gebied van biofarmaceutica

De medische biotechnologie is in de jaren zeventig begonnen met de ontwikkeling van de recombinant DNA-technologie en de celfusietechniek om monoclonale antilichamen te maken. In die beginperiode was het succes van de technologie afhankelijk van de kunde en handvaardigheid van de onderzoekers in het laboratorium. Deze ambachtelijke periode van de medische biotechnologie leidde tot een aantal, soms zeer succesvolle producten, zoals groeifactoren, cytokines, hormonen, monoclonalen (bijvoorbeeld Herceptin en Reopro) en een enkel vaccin hepatitis B (HBV-vaccin). De tweede golf producten hadden nucleïnezuuren, peptiden en genetisch gemodificeerde cellen moeten zijn. Echter die verwachting is nog niet uitgekomen. De technische problemen om deze producten tot effectieve geneesmiddelen te maken bleken te groot en zullen naar verwachting ook niet op de middellange termijn worden opgelost. Wel zijn tweede generatie producten gemaakt op basis van de eerste golf eiwitten. Maar ook die beperken zich tot producten die voorzien zijn van extra suikerstaarten (hyperglycosylering) of waaraan een polymere verbinding is gebonden (pegylering). Het doel van deze veranderingen is om de halfwaardetijd te verhogen, waardoor de patiënt nog maar een enkele injectie per week nodig heeft. Zoals al genoemd voor de klassieke farmaceutische industrie is er ook binnen de biofarmaceutische industrie een tekort aan nieuwe middelen te constateren. De enige 'doorbraak' van de afgelopen vijf jaar is de toepassing van de monoclonale antilichamen, zoals Remicade.

Ook binnen de biotechnologische bedrijven is consolidatie aan het optreden, zoals blijkt uit de aankoop van Immunex door Amgen afgelopen december (BioCentury, 2001). Die consolidatie is niet alleen ingegeven door een tekort aan middelen in de pijplijn. De grote biotechnologische farmaceutische bedrijven zijn nog steeds klein in vergelijking met de klassieke farmaceutische bedrijven en moeten, om zich staande te houden, groter worden.

2.1 Biogenerica

Een apart probleem vormen de biogenerica (Ryff en Schellekens, 2002; ABN/AMRO, 2001). De komende jaren gaan de octrooien van een aantal belangrijke biofarmaceutica, zoals GM-CSF, interferon alfa 2 en HBV vaccin aflopen en kunnen in principe generische producten op de markt worden gebracht. Bij klassieke medicijnen is het relatief gemakkelijk om een genericum op de markt te brengen. De fabrikant moet daarbij aantonen dat zijn kopie vergelijkbaar is met het innovatieve product. Chemische analyse en een simpele proef op vrijwilligers waarbij een vergelijkbare farmacokinetisch gedrag wordt aangetoond zijn daarbij meestal voldoende om een markttoelating te krijgen. We beschikken echter nog niet over de analytische methoden om de ingewikkelde moleculen die biofarmaceutica zijn, volledig te kunnen analyseren en daarmee het biologisch effect te voorspellen. Uitgebreide klinische vergelijkingen zullen moeten worden gedaan om met enige zekerheid te kunnen concluderen dat een kopie-bioequivalent is van het oorspronkelijke product. Het concept van genericum zal ons inziens op de meeste biofarmaceutica niet toepasbaar blijken (Schellekens, 2002; Schellekens en Bausch, 2002).

Een goed voorbeeld van de problematiek is de epidemie van een ernstige vorm van bloedarmoede ('pure red cell aplasia') die thans voorkomt bij gebruikers van Eprex, een erythropoietine. De patiënten maken antistoffen tegen Eprex die kruis reageren met hun eigen erythropoietine, waardoor ze geen rode bloedcellen meer kunnen maken en alleen met bloedtransfusies in leven kunnen worden gehouden. Kennelijk is door een verandering in het productieproces van Eprex iets aan de structuur veranderd waardoor het bij bepaalde patiënten antistoffen opwekt. Uiteraard is met de meest geavanceerde methoden gekeken of er iets bijzonders aan het Eprex is veranderd, maar tot nu toe hebben die analyses niets opgeleverd. Ergo, willen deze bijwerkingen straks van kopieën van erythropoietine worden uitgesloten, dan zullen grote klinische studies nodig zijn.

Als het concept van generica bij biofarmaceutica niet toepasbaar blijkt, lijkt ook bezinning op het gebied van octrooibescherming op zijn plaats. Immers als een product niet kan worden nagemaakt, zou ook geen octrooi hoeven te worden verleend. Er zou nagedacht moeten worden hoe het huidige octrooisysteem zou moeten worden aangepast om zowel intel-

lectuele bescherming te geven als bevordering van innovatie en concurrentie.

3 Genomics en bioinformatica

Genomics is een verzamelnaam voor onderzoek dat gebaseerd op de kennis van het genoom van soorten. Die kennis begint met het vaststellen van de basenvolgorde van het DNA, de identificatie van genen, het vaststellen van de functie van genen (functional genomics) en meting van expressie van genen, zowel op het niveau van RNA ('DNA-chip') als eiwit (proteomics). De bioinformatica houdt zich bezig met de ontwikkeling en toepassing van methoden uit de informatica voor de verzameling en opslag van biologische gegevens en vervolgens de analyse, de interpretatie, het beschikbaar maken en het toepassen van die gegevens. De bioinformatica stoelt op de enorme hoeveelheid sequentiedata die beschikbaar komt, de ontwikkeling van software om deze gegevens te ontsluiten, computertechnologie en de beschikbaarheid van internet.

Het vlaggenschip en de spil van genomics is het humane genoomproject. In juni 2000 werd aangekondigd dat de eerste ruwe schets van het menselijk genoom was gesequenced. In 2002/3 wordt een meer preciezere sequentie verwacht waarbij de gaten opgevuld zijn en de fouten gecorrigeerd. De sequentie van andere soorten zal van groot belang zijn voor het kunnen bepalen van de functies van de genen die in het humane genoomproject zijn geïdentificeerd. Het sequencen van het genoom van de muis is in volle gang, de rat en zebra vis volgen op korte afstand.

Tussen mensen is de DNA-sequentie voor 99.9% identiek. De 0.1% variatie gaat wellicht de genetische sleutel vormen voor de individuele gevoeligheid voor ziekten, de reactie op medicijnen etc.. Veel van die variatie betreft een enkele base in een gen, de zogenaamde Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Op dit moment worden al deze SNP's in kaart gebracht. Zo'n 2 miljoen SNP's zijn al geïdentificeerd. Van belang zijn vooral de SNP's die de functie van genen beïnvloeden. Overigens is dat een veel kleiner aantal dan werd verwacht. Op grond van de huidige ervaringen wordt het aantal relevante SNP's op enkele duizenden geschat (Pfoest et al., 2000; Campbell et al., 2000). Een belangrijke ontwikkeling zijn de DNA-chips die de activiteit van 10.000 genen tegelijkertijd kunnen analyseren. Dezelfde grootschalige methoden die zijn ontwikkeld voor de analyse van DNA en RNA zijn ook gemodificeerd toepasbaar op eiwitten om hun structuur, kwantiteit, lokalisatie, (onderlinge) interactie en post-translationele modificatie te bestuderen:

proteomics. Door deze overvloed aan informatie over sequenties, variaties, interacties etc. wordt het belang van bioinformatica steeds groter.

Een belangrijk aandachtspunt in de toekomst zal het ontrafelen zijn van de genetische achtergrond van veel voorkomende ziekten zoals diabetes mellitus. Dat zijn polygenetische aandoeningen, waarbij veel genen een bescheiden bijdrage leveren in een complexe interactie met de omgeving. Om dat goed te kunnen doen zullen patiënten heel precies moeten worden gefenotypeerd, dat wil zeggen dat hun klinische beeld zeer goed zal moeten worden gedocumenteerd. Ook de genetische achtergrond zal gedetailleerd moeten worden geanalyseerd over het hele genoom, omdat veel genen bij de ziekte betrokken zijn. Dat betekent dat genetische variaties in de vorm van SNP's in hoge dichtheid over het hele genoom in kaart moeten worden gebracht. Naar schatting zal het mogelijk zijn in de komende 5 tot 10 jaar associaties te vinden, mits er efficiënte genotyperingstechnologie bijvoorbeeld in de vorm van betaalbare DNA-chips beschikbaar komt, alsmede gedegen klinische expertise en grote gedetailleerde en betrouwbare klinische databanken.

De molecuulair-biologische kennis betreffende de ziektemechanismen van de meest voorkomende ziektebeelden is nogal beperkt. Daarvoor is nodig dat de normale homeostase in kaart wordt gebracht, de kritische stappen in de reactieketens worden geïdentificeerd en de variatie van de genen, betrokken bij die kritische stappen.

Er zal bij de ontwikkelingen terdege rekening gehouden moeten worden met de volgende maatschappelijke aspecten:

- de toegankelijkheid voor de zorg: biotechnologische toepassingen zijn duur en zullen een steeds grotere aanslag doen op het budget voor de gezondheidszorg. Die budgetten staan al sterk onder druk. Voor de nieuwe producten zullen aparte budgetten moeten worden gereserveerd binnen de algemene middelen om te voorkomen dat deze alleen beschikbaar komen voor diegenen, die het kunnen betalen;
- anti-technologische ontwikkelingen in de maatschappij. In de biotechnologie is dat al heel sterk zichtbaar bij genetisch gemodificeerd voedsel. Met de toename van de maatschappelijke gevolgen van de nieuwe genetica zal ook de weerstand bij het publiek kunnen groeien voor de medische toepassingen van de biotechnologie, waaronder de

ontwikkeling van geneesmiddelen. Voorlichting en onderwijs zijn van zeer groot belang. Niet alleen bij het publiek en de consument, maar ook bij de professionals. Men dient zich te realiseren, dat de meerderheid van de professionals in de zorg is afgestudeerd voordat deze ontwikkelingen plaatsvonden en derhalve een gedegen en continue nascholing nodig heeft.

3.1 Genomics en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

Genomics zal op drie manieren bijdragen tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen: (Norton, 2001; Attwood, 2002; Bhandari, 1999; BCG 2001; Bullock, 1999; Collins en McKusick, 2001; Cunningham, 2000; Fagan en Swindells, 2000; Sanseau, P., 2001; Hanke, 2000).

1. Het ontdekken van leads, dat wil zeggen genproducten in de vorm van eiwitten, die zelf als uitgangspunt voor een medicijn kunnen worden gebruikt. Genen voor nieuwe eiwitten zullen worden ontdekt die direct als geneesmiddel kunnen worden gebruikt, vergelijkbaar met producten die al op de markt zijn zoals de interferonen en erythropoetine. Er zijn 12.000 genen, die voor eiwitten coderen, die worden uitgescheiden. Als 3% daarvan als geneesmiddel kan worden gebruikt dan wachten er nog 300 eiwitten om als geneesmiddel te worden ontwikkeld. De ervaring tot nu toe leert dat ongeveer 10% daarvan direct als geneesmiddel kan dienen. De identificatie van die eiwitten maakt het uiteraard ook mogelijk om medicijnen te ontwikkelen die hun werking blokkeren zoals monoclonale antistoffen.
2. Een groot aantal nieuwe targets zal worden ontdekt, dat wil zeggen genproducten die als doelwit voor nieuwe medicijnen kunnen worden ontwikkeld. Daarbij gaat het vooral om de ontwikkeling van klassieke medicijnen in de vorm van kleine chemische verbindingen. Tot nu toe zijn in de geneesmiddelontwikkeling 500 targets gebruikt.³ Door de toepassing van genomics moet het aantal targets stijgen van 4.000 tot 15.000. Die schatting is gebaseerd op de volgende overwegingen: er zijn zo'n 150 ziekte-entiteiten die medisch of economisch een probleem zijn. Stel dat er 5-10 genen betrokken zijn bij die ziekten en

dat elk gen direct of indirect 5 tot 10 eiwitten reguleert. (Fagan, 2000).

Op zich is een associatie van een gen met een ziekte onvoldoende om zo'n gen tot een target te maken voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. De activiteit van zo'n gen moet ook kunnen worden beïnvloed van buiten en een dergelijke beïnvloeding moet ook leiden tot een positief medisch effect. Bovendien moet een model worden ontwikkeld waarbij de activiteit van het gen moet kunnen worden gemeten en moeten er proefdiermodellen beschikbaar komen, waarbij van interessante moleculen kan worden vastgesteld of ze ook *in vivo* werken. Een dergelijke validering van een nieuw target is zeer arbeidsintensief en zeer kostbaar. Het kost vaak een factor 10 meer dan het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel. Uiteraard kan een goed gevalideerd target voor de ontwikkeling van hele series geneesmiddelen worden gebruikt.

Na de validatie van de target kan screening volgen van mogelijke interessante verbindingen. Volgens conservatieve schattingen zijn er theoretisch 10^{18} verbindingen mogelijk die medisch interessant kunnen zijn. Zelfs met de meest geavanceerde *High Throughput Screening* kost het te veel tijd om al die verbindingen te screenen. Daarom zijn selectiecriteria ontwikkeld om het aantal te screenen verbindingen in te dikken. Die selectiecriteria zijn wel gebaseerd op de eigenschappen van verbindingen die al als geneesmiddel worden gebruikt, zodat mogelijk unieke, actieve en bruikbare verbindingen worden gemist (Blake, 2000; Clarck et al., 2000).

Op basis van targets kunnen ook, op basis van kennis van de ruimtelijke structuur van de target en identificatie van de actieve delen daarvan, middelen worden ontworpen die de activiteit van de target kunnen beïnvloeden (Intelligent drug design).

3. Via de kennis op het gebied van farmacogenetica, ofwel de identificatie van genen die de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een geneesmiddel bepalen. Farmacogenetica kan op een aantal gebieden worden ingezet bij de ontwikkeling van medicijnen. Het kan gebruikt worden om te zien of bij klinisch onderzoek de populatie representatief is voor de algemene populatie. Het kan individuele reacties in klinisch onderzoek

viduele reacties in klinisch onderzoek verklaren. Soms leiden die individuele reacties tot restricties voor de toepassing van het nieuwe medicijn, zoals beperking als tweedelijs-geneesmiddel. Als via een genetische test die individuen al bij voorbaat kunnen worden uitgesloten, kunnen restricties op gebruik bij toelating kunnen worden voorkomen. Als voorbeeld: patiënten met mutaties in de CYP3A-familie van de cytochroom P450-enzymen, die ernstige hartproblemen kunnen ontwikkelen door het antihistaminicum Seldane indien ze tegelijkertijd behandeld worden met het antibioticum erythromycin. Hoechst Marion Roussel (HMR) heeft door toxiciteitsproblemen Seldane van de markt moeten halen. Als een genetische test beschikbaar was geweest had dat wellicht voorkomen kunnen worden.

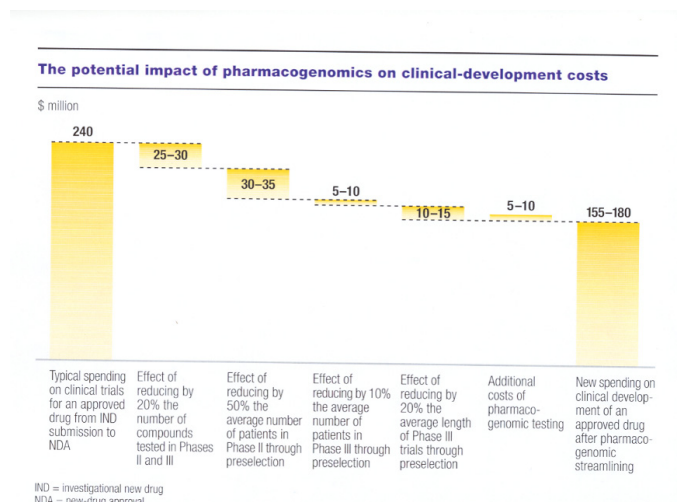
Een ander voorbeeld is Novartis's Clozaril, dat slechts als laatste-lijn-behandeling voor schizofrenie is toegelaten wegens de ernstige beenmergremming, die als bijwerking optreedt. Alleen als alle andere middelen falen mag Clozaril worden voorgeschreven. Als met farmacogenetica de patiënten die beenmergremming laten zien kunnen worden geïdentificeerd, kan de toepassing van het middel worden verbreed.

Een andere manier om de waarde van geneesmiddelen via farmacogenetica te verhogen is selectie van patiënten die goed op de medicatie reageren. Als voorbeeld de respons op het cholesterolverlagende middel Pravachol. Die respons is afhankelijk van twee varianten van het polymorfe gen dat codeert voor cholesterol ester-transfer protein (CE1P). In principe kan door genetisch onderzoek worden bepaald wie baat heeft bij de behandeling, die levenslang duurt.

Maar aan de toepassingen van farmacogenetica kunnen ook negatieve kanten zitten voor de farmaceutische industrie. Een nadelig effect kan zijn dat registratie alleen worden toegestaan voor genetisch gedefinieerde kleinere groepen. Clinici kunnen middelen gaan mijden die bij een belangrijk deel van de patiënten niet werken. Ook de maatschappelijke ethische implicaties van bepaalde vindingen op het gebied van de humane genetica maken de farmaceutische bedrijven terughoudend bij het op grote schaal gebruiken van deze technologie. Het is dan ook niet te verwachten dat de grote farmaceutische industrie, die zoals gezegd steeds meer afhankelijk wordt van middelen voor grote markten, een technologie gaat inzetten die enkel die markt kan beperken.

Volgens sommige analytici kan door de toepassing van farmacogenetica veel geld worden bespaard bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en daarom is deze interessant voor de industrie. De producten die in ontwikkeling gaan kunnen beter worden geselecteerd en het aantal patiënten in klinisch onderzoek kan worden verminderd door selectie van patiënten die goed op het middel reageren. Bovendien kan op de lengte van de trials worden bespaard, omdat het effect van het middel sneller kan worden gemeten. De besparing zou EUR 60-85 miljoen opleveren voor elk goedgekeurd product. Bij de besparing is rekening gehouden met de extra kosten voor genetische testen (EUR 5-10 miljoen) (zie figuur 3.1).

Figuur 3.1 The potential impact of pharmacogenomics on clinical-development costs



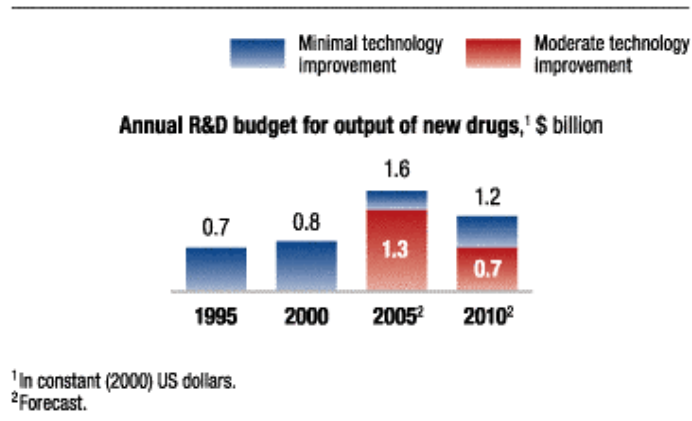
Bron: The McKinsey Quarterly, 1999, no. 4

Tegen een dergelijk scenario is het nodige in te brengen. Immers de praktijk leert dat juist pas in de klinische fase blijkt hoe goed een nieuw middel in een grotere populatie werkt. Genetische subpopulaties zijn juist ontdekt door de geneesmiddelenontwikkeling en om de bovengenoemde besparingen te bereiken is juist het omgekeerde nodig. De kennis moet er zijn voor het grootschalige klinische onderzoek begint. We hebben het bovendien in de toekomst over nieuwe leads en targets met nog onbekende moleculair-biologische werkingsmechanismen, waarbij de kennis over de genetische invloed

op werking van medicijnen gering zal zijn (zie figuren 3.2 en 3.3).

Figuur 3.2: Rise and fall of R&D costs

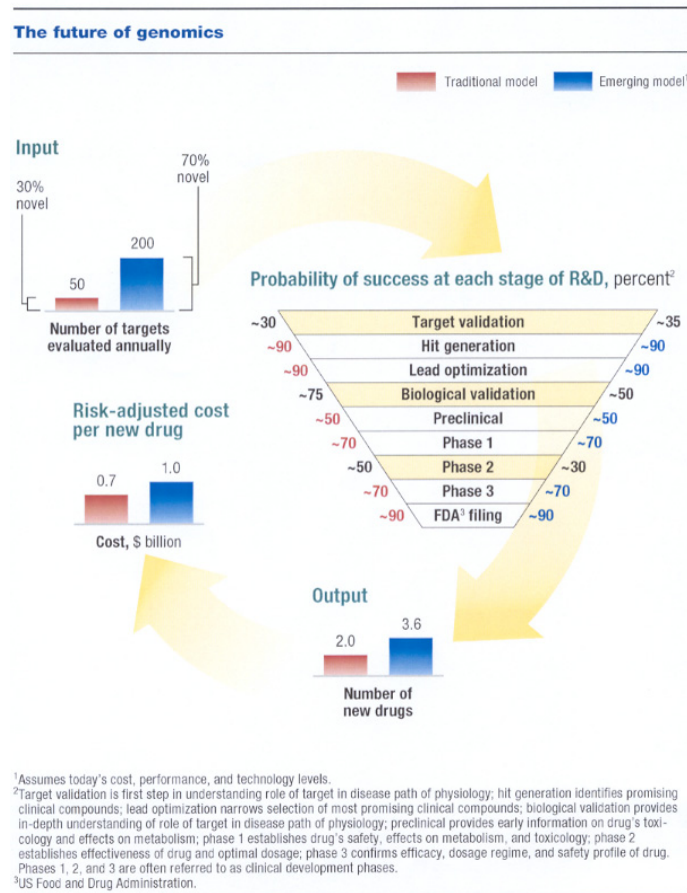
Rise and fall of R&D costs



Bron: The McKinsey Quarterly, 2001, no. 2

Integendeel, de verwachting is gerechtvaardigd dat de komende jaren de kosten van het ontwikkelen van geneesmiddelen sterk gaan toenemen juist door de ontwikkelingen op het gebied van genomics. Allereerst door de grote investeringen die nodig zijn voor die nieuwe technologie en die moet worden terugverdiend. En de verwachting is dat veel meer middelen tijdens de ontwikkeling zullen sneuvelen, omdat de technieken waarmee ze worden ontwikkeld nog in de kinderschoenen staan en nog niet echt rijp zijn.

Figuur 3.3: The future of genomics



Bron: The McKinsey Quarterly, 2001, no. 2

Wellicht is er op de langere termijn wel een besparing te bereiken, omdat ontdekkingen in silico kunnen worden gedaan, veel preklinisch werk via computersimulatie kan worden uitgevoerd en door de farmacogenetica het klinisch onderzoek goedkoper kan worden.

Opvallend is ook dat maar relatief weinig grote farmaceutische bedrijven in farmacogenetica investeren. Uitzonderingen zijn SmithKline Beecham en Roche, die grote sommen hebben geïnvesteerd.

De conclusie is dat de farmacogenetica bij de ontwikkeling van geneesmiddelen in de nabije toekomst slechts een beperkte rol zal spelen. De besparing bij klinisch onderzoek is relatief klein en kan alleen worden bereikt als bij de ontwikkeling van het middel al bekend is hoe de werking en de bijwerking genetisch worden beïnvloed. Dat zal veelal niet het geval zijn. Toepassing van farmacogenetica tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen kan alleen maar leiden tot beperking van het gebruik en dat is niet direct in het belang van de industrie. We kunnen ons wel voorstellen dat de farmacogenetica ingezet zal worden om een middel met zware bijwerkingen in een relatief kleine populatie te redden door de toepassing van genetische testen om de risicopatiënten er uit te filteren.

3.2 Farmacogenetica en de toepassing van geneesmiddelen

Het beeld dat wel wordt gewekt is, dat door de toename aan genetische kennis ieder medicijn individueel kan worden gekozen en gedoseerd. Dat zou kunnen leiden tot besparingen omdat overbodige behandelingen en ernstige bijwerkingen kunnen worden vermeden. Het is echter ondenkbaar dat straks voor iedere behandeling met medicijnen een genetische test zal worden gedaan (Bhandari, 1999; Mancinelli, 2000; Johnson, 2000). Om dergelijke test medisch en economisch acceptabel te maken dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan:

1. Het gebruik van de genetische test heeft of een groot klinisch of een groot economisch belang, bijvoorbeeld omdat een zeer ernstige bijwerking of een langdurende en kostbare behandeling wordt voorkomen. Een voorbeeld dat vaak genoemd wordt is thiopurine S-methyltransferase deficiëntie, die bij kinderen met acute lymfoblastenleukemie die met 6 mercaptopurine worden behandeld, tot zeer ernstige beenmergremming leidt. Het klinisch belang van een dergelijke screening van alle patiëntjes is overduidelijk.
2. Het ontbreken van een alternatieve methode om de respons van de patiënt te meten. Hoewel patiënten met een deficiëntie van het cytochrome P450 enzym CYP2C9 een grotere kans op bloedingen hebben als ze met warfarine worden behandeld, is een genetische test weinig zinvol, omdat patiënten met antistolling al routinematig worden gecontroleerd op stollingsparameters. Een dergelijke con-

- trole meet bovendien ook de effecten van niet-genetische factoren die de therapie kunnen beïnvloeden, zoals voeding en interactie met andere geneesmiddelen.
3. Er moet een snelle en redelijk betaalbare genetische test zijn. De kosten thans voor het aantonen van een gen liggen tussen EUR 1000 en 2000. Door schaalvergroting kan een test wel goedkoper worden. Genetische testen op het gebied van infectieziekten, zoals Chlamydia en HPV die op grote schaal in ons land worden gebruikt liggen rond de EUR 100. De kosten van genetische testen zijn niet per definitie gebaseerd op kosteneffectiviteit en behalve directe kosten voor het uitvoeren van de testen moet rekening gehouden worden met andere kosten zoals counseling, additionele bezoeken aan de kliniek en andere diagnostiek.
 4. Het betrokken gen moet relatief vaak voorkomen. De frequentie van thiopurine S-methyltransferase is 1%. Door de ernst van de bijwerking is het toch kosteneffectief genetische analyse te doen die bij 99 patiëntjes negatief is. Was de genfrequentie 0.5% of de bijwerking minder ernstig, dan wordt de kosteneffectiviteit dubieus.
 5. Het betrokken gen moet een hoge penetratie hebben. Als maar 50% van diegene met een positieve genetische test het ongewenste fenotype laten zien, dan betekent dat ook 50% van de positieve patiënten therapie wordt onthouden die er baat bij zouden hebben.

De conclusie is dat enkel bij levensbedreigende ziekten of chronische ziekten met langdurige kostbare therapie farmacogenetische testen economisch en/of medisch acceptabel zijn.

4 Biotechnologie en de farmaceutische industrie

De farmaceutische industrie is afhankelijk van een steeds grotere stroom nieuwe producten, maar wordt geconfronteerd met een op korte termijn steeds leger wordende pijplijn (BCG, 2001). Die industrie zal daarom in zijn voor iedere innovatie, zoals de bioinformatica, die belooft dat sneller met nieuwe producten kan worden gekomen. Maar de farmaceutische industrie moet ook de manier van werken aanpassen als ze echt de vruchten van de nieuwe technologie wil plukken. Zo is het bijvoorbeeld de vraag is of een dergelijke revolutionaire technologie wel past in de huidige marketingstrategie van de industrie, die vooral marktgericht is en niet technologiegericht. Marketing is altijd gebaseerd op extrapolatie van het verleden en die houdt geen rekening met vernieuwingen, waarvoor geen precedents zijn. De farmaceutische industrieën worden tegenwoordig veelal geleid door juristen, marketeers of financiële experts met weinig wetenschappelijke ervaring of kijk op de dagelijkse medische praktijk. Het gevolg is dat alle nieuwe ontwikkelingen op biofarmaceutisch terrein van de afgelopen jaren van buiten de gevestigde industrie komen, met uitzondering van de industrie die gespecialiseerd is op het gebied van biotechnologie zoals Amgen, Genentech en Biogen. Die nieuwe biotechnologische industrie is het episch centrum van de ontdekkingen op het gebied van farmaca aan het worden. Een andere trend is dat de biotechnologische industrie steeds meer zelf producten ontwikkelt en geen samenwerking meer zoekt met de gevestigde industrie zoals in het verleden. Vaker wordt samenwerking gezocht met andere biotechnologische ondernemingen.

In ieder geval zijn de volgende veranderingen door de bioinformatica voor de farmaceutische industrie te verwachten:

- Geen individuele verschillen meer in technologische voordelen van het ene bedrijf boven het andere. Alle industrieën investeren in dezelfde soort technologie: genomics, DNA-chips, high throughput screening en combinatorische chemie. De industrieën zullen zich gaan profileren in bepaalde ziekten.
- De R&D bottleneck is niet meer het verzamelen van gegevens over de activiteiten van een klein aantal leads, maar de manipulatie van data om nieuwe targets te identificeren. Het aantal projecten neemt aanzienlijk toe met als gevolg

problemen van management en data-uitwisseling. In de traditionele screening binnen de farmaceutische industrie werden zo'n 200.000 datapoints per jaar gegenereerd. Dat is nu 50.000.000. Standaardisatie van data wordt een groot probleem. Expertise en hardware die de farmaceutische industrie nodig heeft zijn sterk aan het veranderen.

- Voor de middelgrote bedrijven is investeren in genomics een relatief groot risico⁴. Gemiddeld spendeert een farmaceutisch bedrijf 25% van zijn R&D budget aan drug discovery. Een agressieve strategie op het gebied van genomics betekent dat van een middelgroot bedrijf 75% van het drug discoverybudget kost, maar voor de superzwaargewichten slechts 33%.

Eind 2000 is er wel een verandering opgetreden in de kijk van grote investeerders en de farmaceutische industrie op genomics. Ze realiseren zich dat de mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen weliswaar toenemen, maar dat de ontwikkelingstijden hetzelfde zijn gebleven en zelfs door de technologie zullen gaan toenemen. Ook zijn er grote vragen over wat de genomicsbedrijven nu eigenlijk bezitten. Dat iets zich in een database bevindt van een bedrijf betekent nog geen eigendom. Ook over wat de genomicsbedrijven kunnen verkopen zijn twijfels. Voor pure technologie of alleen maar informatie hebben de farmaceutische bedrijven veel minder belangstelling dan verwacht.

5 Strategie farmaceutische industrie

Binnen de (bio)farmaceutische industrie valt geen eenduidige strategie te ontdekken. De drijfveer zal economisch blijven en opportunistisch. De industrie zal vanuit de Verenigde Staten worden gedomineerd. Na het verlies van de dominantie op andere terreinen, zoals de elektronica- en autoindustrie, zal de Verenigde Staten hun uiterste doen om die dominantie te behouden. Het past ook in het belang dat in de Verenigde Staten aan gezondheid wordt gegeven hetgeen zich onder meer uit in grote investeringen in biomedisch onderzoek. Op de middenlange termijn zijn weinig echt innovatieve producten te verwachten. Wat de volgende jaren zal worden geïntroduceerd zullen vooral monoclonalen zijn met een aantal specifieke toepassingen alsmede biofarmaceutica op het gebied van reuma en psoriasis. Vooral door de toepassing van monoclonalen zal er een betere definiëring van ziektebeelden komen en een splitsing van indicaties. Bedrijven zullen zich maar op een paar terreinen kunnen profileren. Binnen de biotechnologische bedrijven zal een consolidatie gaan optreden. De fusie onlangs tussen Amgen en Immunex is daar een voorbode van. Vooral binnen de kleine biotechnologische bedrijven zal een voortdurende samengaan als overlevingsstrategie te zien zijn. Te verwachten valt dat de prijzen voor medicijnen, en biofarmaceutica in het bijzonder, in de toekomst alleen maar zullen stijgen.

Daar is een aantal redenen voor.

1. Toenemende regelgeving.
2. Duurder wordende research.
3. Door de onvolwassenheid van de technologie zal het aantal mislukkingen de komende jaren gaan toenemen. De kosten daarvan moeten worden terugverdiend in de middelen die het wel halen.
4. Er is kennelijk een maatschappelijke bereidheid om de duurdere biofarmaceutische producten aan te kopen.
5. Nederland is als klein land nauwelijks in staat om tegenwicht te bieden bij het onderhandelen over prijzen.
6. Op het gebied van de biofarmaceutica zal concurrentie door de ontwikkeling van 'biogenerica' beperkt blijven.

Relatie met beroepsbeoefenaren

De relatie tussen de biofarmaceutische industrie en medische beroepsbeoefenaren is zeer hecht. Dat komt omdat met de introductie van de nieuwe middelen ook veel educatie op nieuwe terreinen nodig was. Bovendien betrof het meestal toepassingen in nieuwe gebieden met een markttoelating op basis van studies bij relatief weinig patiënten, waardoor veel gegevens en ervaring moest komen uit te toepassing na toelating. De toepassingen bleven bovendien meestal beperkt tot een aantal specialisten hetgeen ook de binding tussen industrie en beroepsbeoefenaren bevorderde. Er valt een toename te verwachten van het aantal fase IIIb en IV trials. Aan die trials zal een belangrijk marketingaspect zitten, maar ze zullen ook educatieve doelstellingen hebben en het vormen van grote databanken voor verdere ontwikkeling en eventueel farmacogenetisch onderzoek.

Relatie met de zorginstellingen

Er zijn overwegingen geweest om, zoals in de VS, tot een sterkere integratie te komen tussen de farmaceutische industrie en ziekenhuizen, vooral in het kader van 'managed care'. De farmaceutische industrie staat in Europa niet te trappelen voor een dergelijke verticale integratie. Gezien de problemen op de middellange termijn zullen bedrijven zich bij hun 'core-business' willen houden. Bovendien maakt de regelgeving in Europa, zoals op het gebied van commerciële gezondheidszorg, deze relaties vrijwel onmogelijk. Overigens zou verticale binding op den duur leiden tot monopolieposities die uiteindelijk duur zullen blijken.

Relatie met zorgverzekeraars

Directe levering aan verzekerden of bulkaankopen door verzekeraars behoren theoretisch tot de mogelijkheden. Problemen met de distributie en de extra kosten daarvan, een verstoorde relatie met de traditionele distributiekanaalen en het beperkte pakket dat de biotechindustrieën te leveren hebben, maken dergelijke arrangementen niet erg waarschijnlijk. Ook deze ontwikkeling zou op den duur tot kostenstijging leiden, omdat het monopolieposities versterkt. Immers contracten voor package deals zijn alleen aantrekkelijk voor die industrieën die brede pakketten kunnen leveren.

Relatie met academische onderzoekswereld

De onderzoeksagenda zal vooral door de Verenigde Staten worden bepaald. Vanuit Nederland zal, behoudens op enkele deelgebieden geen grote bijdrage te verwachten zijn. Het ontbreekt in Nederland aan ondernemerschap binnen de wetenschap en we hebben ook geen grote vernieuwende farmaceutische industrie als motor. Onze kracht ligt in het hoge peil van de zorg en onze goede organisatie en infrastructuur. Goede gedefinieerde patiëntenpopulaties met voldoende documentatie kunnen in combinatie met het hoge peil van medische professie wel een belangrijke rol spelen bij de verdere ontwikkeling van de toepassingen van genomics. De deelgebieden waarin we wetenschappelijk kunnen excelleren, zoals op gebied van infectieziekten en immunologie (Amsterdam en Leiden) en hart en vaatziekten (Utrecht en Maastricht), moeten wel de concurrentie met de rest van de wereld aankunnen.

Relatie met patiënten

Omdat door de toepassing van genomics geneesmiddelen beschikbaar komen voor gedefinieerde en soms goed georganiseerde patiëntengroepen, zoals verenigingen voor erfelijke aandoeningen, zal van steeds toenemende invloed van belangengroepen op het beschikbaar komen en voorschrijven sprake zijn. Soms wordt die relatie door groepen patiënten en de industrie gekoesterd, bijvoorbeeld in de vorm van websites, in beider belang.

6 Gevolgen van de biotechnologische ontwikkelingen voor de gezondheidszorg

De gevolgen voor de algemene gezondheidszorg van de ontwikkelingen op het gebied van genomics of de nieuwe biologie zullen in de komende 5 tot 10 jaar beperkt zijn. Wel zal een aantal biofarmaceutische geneesmiddelen worden geïntroduceerd, waaronder monoclonale antistoffen, op het gebied van kanker, reuma en psoriasis. Het aantal biofarmaceutica dat daarna zal worden geïntroduceerd, zal beperkt blijven. Naar verwachting zal het humaan genoomproject 10 tot 20 eiwitten opleveren die medisch van belang zijn. De grootste impact van genomics zal liggen op het gebied van de klassieke geneesmiddelenontwikkeling, gebaseerd op kleine chemische verbindingen. Het aantal targets voor het screenen van potentieel nieuwe middelen zal aanzienlijk toenemen. Het zal echter vele jaren nemen voor deze targets zodanig zijn gevalideerd dat profijt kan worden getrokken uit de efficiënte technologieën als high throughput screening en combinatorial chemistry.

Alhoewel theoretisch, door een betere genetische selectie van patiënten die gevoelig zijn voor effecten en bijwerkingen, het medicijngebruik kan worden beperkt, zullen naar verwachting de prijzen voor geneesmiddelen in de toekomst sterk blijven stijgen. Daarvoor zijn verschillende oorzaken genoemd in dit rapport.

1. Fusies van farmaceutische bedrijven zullen de concurrentie verminderen.
2. De hoge investeringen in genomics zullen moeten worden terugverdiend.
3. Toename van de regelgeving.
4. De toename van het aantal failures door de toepassing van nieuwe, nog niet volledig gevalideerde technologieën.
5. Bij biofarmaceutica zal het concurrerend effect van 'generica' beperkt blijven.

Het grootste probleem voor de gezondheidszorg zal dan ook de financiering van het geneesmiddelenbudget zijn.

Om de kosten van geneesmiddelen te beperken is een aantal maatregelen denkbaar.

1. Een zo optimaal mogelijke toepassing door het bevorderen van kennis van zaken. De kennis op topniveau kan het best worden verzekerd door deelname van ons land

aan de wetenschappelijke ontwikkelingen op dit gebied. Uiteraard kan een klein land als het onze alleen op deelgebieden meedoen aan de ontwikkelingen. De kennis op andere niveaus dient te worden verhoogd door (bij)scholing.

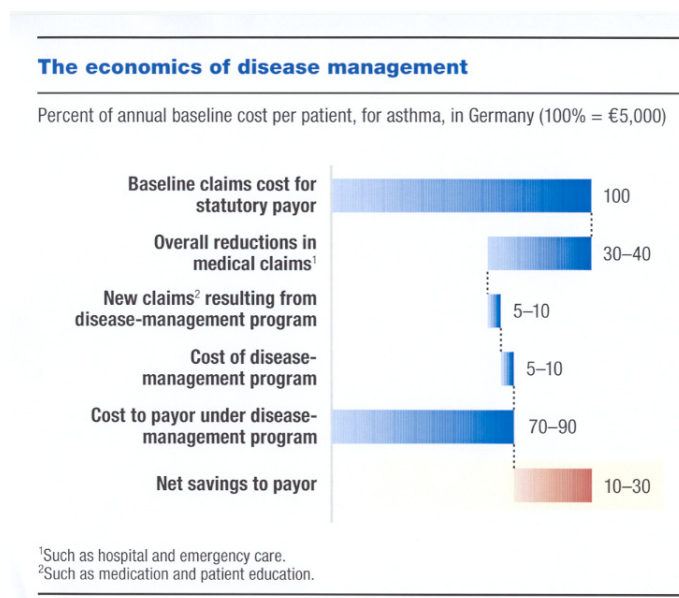
2. De inzet van farmacogenetische kennis en mogelijkheden om kostbare behandelingen te beperken tot de patiënten die er baat bij hebben of om ernstige bijwerkingen te voorkomen.
3. Bevorderen van het gebruik van genomics om ziekte te voorkomen.
4. Gebruik maken van de nieuwe media om het medicijngebruik bij patiënten te optimaliseren.
5. Het herijken van regelgeving op kosteneffectiviteit.
6. De invoering van de Euro zal de transparantie wat betreft de prijzen in Europa bevorderen. Daar kan een nivellerend effect van uit gaan.

7 Aanbevelingen

1. Voor een goede en efficiënte toepassing van biofarmaceutica is kennis nodig. Die kennis bestaat wel in de klinische academische topklaag. Op algemeen specialistisch niveau zou die versterkt moeten worden door gericht postacademisch onderwijs en het gebruik van nieuwe media.
2. Participatie van Nederland in het internationale genoomonderzoek is belangrijk om de kennis op dit gebied optimaal te houden. Een klein land als het onze zal daarbij moeten kiezen voor een aantal deelgebieden om te kunnen excelleren. Om op wereldniveau te kunnen concurreren is ook concentratie op technologisch gebied noodzakelijk. Daarom is het beter te kiezen voor het stimuleren van geselecteerde centers of excellence dan voor een versnipperde of algemene stimulering van genomics. Vooral onderzoeksgroepen die klinisch en basaal onderzoek integreren zullen kansrijk internationaal kunnen concurreren.
3. De kosten voor biofarmaceutica, maar ook voor de conventionele geneesmiddelen zullen aanzienlijk toenemen. Van een aantal veel gebruikte conventionele middelen lopen binnen vijf jaar de octrooien af. Dat geeft de kans op een aanzienlijke prijsverlaging van een aantal veel gebruikte medicijnen. De financiële ruimte die daarmee wordt gemaakt zou ten goede kunnen komen van het budget voor de duurdere biotechnologische medicijnen.
4. Er moet nader gekeken worden naar de mogelijkheden van 'disease management' van vooral chronische ziekten als reuma, als manier om nieuwe middelen het meest kosteneffectief in te zetten. 60% van de claims bij verzekeraars komt van 10% van de klanten. Het meeste geld gaat dus naar dure chronische behandelingen. 'Disease management' programma's die de kosten maar voor 0,5% naar beneden brengen zijn al winstgevend. Wel moet goed gekeken worden naar pogingen voor 'disease management' die elders zijn uitgeprobeerd en veelal zijn mislukt (figuur 7.1, Adomeid et al., 2001; Homedes et al., 2001; Mason et al., 1999).

5. De regulering dient kritisch te worden geëvalueerd op basis van kosten en baten.
6. Stimuleren van het zo snel mogelijk implementeren van ontwikkelingen op het gebied van preventie kan, zeker op den duur, kosten besparen.
7. Geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten (orphan drugs) kunnen nog steeds alleen ontwikkeld worden met steun van de overheid in de vorm van subsidiering en marktbescherming. Bij dergelijke steun horen wel afspraken over de prijsstelling zodat te groot voordeel van exclusieve posities kan worden voorkomen.
8. Het systeem van octrooibescherming van biofarmaceutica dient te worden bijgesteld.

Figuur 7.1: The economics of disease management



Bron: The McKinsey Quarterly 2001, no. 4

Noten

- ¹ Met targets worden doelwitten voor geneesmiddelen bedoeld zoals receptoren. Meestal wordt het effect op targets gemeten *in vitro*, bijvoorbeeld in genetisch gemodificeerde cellen die voorzien zijn van de receptor en een verklikkersysteem, dat een signaal geeft als de receptor wordt geprikkeld.
- ² De top 10 bedrijven hadden in 1999 46% van de wereldmarkt. Dat was tien jaar eerder 28%. Die top 10 bedrijven zijn echter ontstaan uit 23 bedrijven die in 1989 49% van de markt in handen hadden. De groei van de grote 10 was 18.2% de laatste 10 jaar, terwijl de gemiddelde groei 19.3% was. Ergo: de fusies waren op basis van de slechte vooruitzichten van één of beide partners.
- ³ De bekende targets zijn:
 - 45% membraangebonden receptors,
 - 28% enzymen,
 - 11% hormonen,
 - 5% ionenkanalen,
 - 2% nucleaire receptoren en
 - 2% DNA.
- ⁴ Door sommige farmaceutische bedrijven is enorm geïnvesteerd in genomics: bijvoorbeeld Bayer \$465 miljoen in een overeenkomst met Millennium Pharmaceuticals om honderden drug targets te vinden. Novartis heeft een overeenkomst voor \$800 miljoen met Vertex Pharmaceuticals voor producten die uit genomicsresearch gaan komen.

Bijlagen

Bijlage 1

Lijst van afkortingen

BCG	Boston Consulting Group
CETP	cholesterol ester-transfer protein
CYP2C9	cytochrom P450, subtype 2C (mephenytoin4-hydroxylase)
CYP3A	cytochrom P450, subtype 3A
DNA	desoxyribo nucleic acid
GM-CSF	granulocyte-macrophage-colony stimulating factor
HBV	Hepatitis B vaccin
HMR	Hoechst Marion Roussel
HPV	humaan papilloma virus
IND	investigational new drug
MS	Multiple Sclerose
NDA	new-drug appoval
R&D	Research & Development
RNA	ribo nucleic acid
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
VS	Verenigde Staten

Bijlage 2

Literatuurlijst

ABN-AMRO. Generic Biologics: The Next Frontier. USA Specialty Pharmaceuticals. S.l., USA: 2001.

Adomeid A. et al. A new model for disease management. The McKinsey Quarterly, 4, 2001.

Agarwal S. et al. Unlocking the value in big pharma. The McKinsey Quarterly, 4, 2001.

Attwood, T.K. The quest to deduce protein function from sequence: the role of pattern databases. S.l.: The International Journal of biochemistry & Cell Biology, 33, 2000, p. 139-155.

Bastianelli E. et al. Pharma: can the middle hold? The McKinsey Quarterly, 1, 2001.

Bhandari M. et al. A genetic revolution in health care. The McKinsey Quarterly, 4, 1999, p. 58-67.

Size versus Innovation. BioCentury, 9, 2001, no. 54.

Blake, J.F. Chemoinformatics – predicting the physico-chemical properties of ‘drug-like’ molecules. Current Opinion in Biotechnology, 11, 2000, p. 104-107.

Boston Consulting Group. A revolution in R&D. How genomics and genetics are transforming the biopharmaceutical industry, 2001.

Brower V. Biotech and pharma face more costly clinical trials. Nat Biotechnol, 16, 1998, no. 8, p. 714.

Bullock P.L Pharmacogenetics and Its Impact on Drug Development. [Drug Benefit Trends](#), 11, 1999, no. 1, p. 53-54.

Campell D.A. et al. Making drug discovery a SN(i)P, DDT, 5, 2000, p. 388-396.

Clark, D.E. et al. Computational methods for the prediction of ‘drug-likeness’, DDT, 2000, no. 2, p. 49-58.

Collins F.S. and Mc Kusick V.A. Implications of the human genome project in Medical Science. *JAMA*, 285, 2001, p. 540-544.

Cunningham M.J. Genomics and proteomics: the new millennium of drug discovery and development. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 44, 2000, no. 1, p. 291-300.

Edmunds R.C. et al. Splicing a cost squeeze into the genetic revolution. *The McKinsey Quarterly*, 2, 2001.

Fagan R, Swindells M. Bioinformatics, target discovery and the pharmaceutical/biotechnology industry. *Curr Opin Mol Ther.*, 2, 2000, no. 6, p. 655-61.

Hanke J. Genomics and new technologies as catalysts for change in the drug discovery paradigm. *J Law Med Ethics*, 28, 2000, no. 4, p. 15-22.

Hijfte, L. van et al. Combinatorial chemistry, automation and molecular diversity: new trends in the pharmaceutical industry. *Journal of chromatography B*, 725, 1999, p. 3-15.

Hird, N. Merging drug companies, submerging creativity? *DDT*, 6, 2001, no. 2, p. 71-73.

Homedes, N. et al. Improving the use of pharmaceuticals through patient and community level interventions. *Social Science and Medicine*, 52, 2001, p. 99-134.

Houghten, R.A. et al. Drug discovery and vaccine development using mixture-based synthetic combinatorial libraries. *DDT*, 5, 2000, no. 7, p. 276-285.

Johnson, D.E. et al. Predicting human safety : screening and computational approaches. *DDT*, 5, 2000, no. 10, p. 445-454.

Mancinelli L, Cronin M. and Sadee W. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine *AAPS PharmSci*, 2, 2000, no. 1.

Mason, A. et al. Is disease management relevant in Europe: some evidence from the United Kingdom. *Health Policy*, 48, 1999, p. 69-77.

Norton, R.M. Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. DDT, 6, no. 4, 2001, p. 180-185.

Persidis A. High-throughput screening. Advances in robotics and miniturization continue to accelerate drug lead identification. Nat Biotechnol, 16, 1998, no. 5, p. 488-91.

Pfost et al. A SNPshot: pharmacogenetics and the future of drug therapy. TibTech, 18, 2000, p. 334-338.

Pursche W.R. Pharmaceuticals. The consolidation isn't over. The McKinsey Quarterly, 2, 1996, p. 110-119.

Ryff, J.C., Schellekens, Biogenerics?: the off-patent biotech products. Trends Pharmacol Science, 23, 2002, p. 119-21.

Sanseau, P. Impact of human genome sequencing for *in silico* target discovery. DDT, 6, 2001, p. 316-323.

Schellekens, H., Bausch, J. Biopharmaceutical molecules are not created equally. The Pharmaceutical Journal, 268, 2002, p. 302-304.

Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nature reviews in press, 2002.

Williams, C. Biotechnology match making: screening orphan ligands and receptors. Current Opinion in Biotechnology, 11, 2000, p. 42-46.

Bijlage 3

Overzicht publicaties RVZ

De publicaties t/m 02/08 zijn te bestellen door overmaking van het verschuldigde bedrag op bankrekeningnummer 19.23.24.322 t.n.v. VWS te Den Haag, o.v.v. RVZ en het desbetreffende publicatienummer. M.i.v. publicatienummer 02/09 zijn de publicaties te bestellen via de website van de RVZ (www.rvz.net) of telefonisch via de RVZ (079 3 68 73 11).

Adviezen en achtergrondstudies

02/13	De biofarmaceutische industrie ontwikkelingen en gevolgen voor de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Biowetenschap en beleid)	EUR	15,00
02/12	Achtergrondstudie Biowetenschap en beleid	EUR	15,00
02/11	Biowetenschap en beleid	EUR	15,00
02/10	Want ik wil nog lang leven (achtergrondstudie bij Samenleven in de samenleving)	EUR	15,00
02/09	Samenleven in de samenleving (incl. achtergrondstudies NIZW, Bureau HHM op CD-ROM)	EUR	15,00
02/07	Internetgebruiker, arts en gezondheidszorg (resultaten onderzoek bij E-health in zicht)	EUR	15,00
02/06	Inzicht in e-health (achtergrondstudie bij E-health in zicht)	EUR	15,00
02/05	E-health in zicht	EUR	15,00
02/04	Professie, profijt en solidariteit (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/03	Meer markt in de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/02	'Nieuwe aanbieders' onder de loep: een onderzoek naar private initiatieven in de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/01	Winst en gezondheidszorg	EUR	15,00
01/11	Kwaliteit Resultaatanalyse Systeem (achtergrondstudie bij Volksgezondheid en zorg)	EUR	13,61
01/10	Volksgezondheid en zorg	EUR	13,61
01/09	Nieuwe gezondheidsrisico's bij voeding (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	EUR	13,61
01/08	Verzekeraarbaarheid van nieuwe gezondheidsrisico's (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	EUR	13,61

01/07	Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren	EUR	13,61
01/05	Technologische innovatie in zorgsector (verkennde studie)	EUR	11,34
01/04E	Healthy without care	EUR	9,08
00/06	Medisch specialistische zorg in de toekomst (advies en dossier)	EUR	19,29
00/05	Himmelhoch jauchzend, zum Tode betrübt (essay)	EUR	6,81
00/04	De rollen verdeeld: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij De rollen verdeeld)	EUR	13,61
00/03	De rollen verdeeld	EUR	13,61
99/26	Care en cure	EUR	11,34
99/25	Over Schotten in care en cure: opvattingen en werkwijzen (achtergrondstudie bij Care en cure)	EUR	11,34
99/23	Gezond zonder zorg: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	EUR	9,08
99/22	Allochtone cliënten en geestelijke gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Interculturalisatie van de gezondheidszorg)	EUR	9,08
99/21	Interculturalisatie van de gezondheidszorg	EUR	11,34
99/20	Gezondheid in al haar facetten (TNO achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	EUR	9,08
99/19	Gezond zonder zorg	EUR	9,08
99/18	Over e-health en cybermedicine (achtergrondstudie bij Patiënt en Internet)	EUR	15,88
99/17E	The Patiënt and the Internet	EUR	11,34
99/17	Patiënt en Internet	EUR	9,08
99/16	Gender en professionals in de gezondheidszorg: resultaten van een expertmeeting (achtergrondstudie bij Professionals in de gezondheidszorg)	EUR	9,08
99/15	Professionals in de gezondheidszorg	EUR	18,15
99/14	De Nederlandse zorgverzekering in het licht van het recht van de EG (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/13	Het Nederlandse gezondheidszorgstelsel in Europa: een economische verkenning (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/12	The role of the European Union in Healthcare (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/11	Een nieuw drugsbeleid? Voor- en nadelen van de legalisering van drugs	EUR	13,61
99/10	Europa en de gezondheidszorg	EUR	11,34
99/10E	Europe and health care	EUR	13,61
99/09	Ethiek met beleid	EUR	11,34

99/06	Technologische, juridische en ethische aspecten van biotechnologie (achtergrondnota bij Octrooiering biotechnologie)	EUR	11,34
99/05	Octrooiering biotechnologie	EUR	13,61
99/04	Koppelings- en sturingsmechanisme: vergelijkende sectorstudie (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	EUR	11,34
99/03	Dossier verslaving en verslavingszorg (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	EUR	11,34
99/02	Verslavingszorg herijkt	EUR	11,34
98/10	Lokale zorgnetwerken in de openbare gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Samenwerken aan openbare gezondheidszorg)	EUR	11,34
98/09	Samenwerken aan openbare gezondheidszorg	EUR	11,34
98/08	Zelftests	EUR	11,34
98/07	Maatschappelijk ondernemen in de zorg (achtergrondnota bij Tussen markt en overheid)	EUR	11,34
98/06	Tussen markt en overheid	EUR	9,08
98/05	Transmurale zorg: redesign van het zorgproces (achtergrondstudie bij Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief)	EUR	9,08
98/04	Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief	EUR	11,34
98/01	Naar een meer vraaggerichte zorg	EUR	13,61
97/20	Besturen in overleg	EUR	13,61
97/19	Verzekeraars op de zorgmarkt	EUR	9,08
97/18	Stimulering doelmatig gedrag (achtergrondnota bij Prikkels tot doelmatigheid)	EUR	9,08
97/17	Prikkels tot doelmatigheid	EUR	9,08
97/16	De ggz als vuilharmonisch orkest (essay)	EUR	4,54
97/15	Betaalbare kwaliteit in de geneesmiddelenvoorziening (achtergrondstudie bij Farmaceutische zorg)	EUR	11,34
97/14	Farmaceutische zorg (door arts en apotheker)	EUR	11,34
97/13	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw (achtergrondstudies)	EUR	18,15
97/12	Met zorg wonen, deel 2: Naar een nieuwe samenhang tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	EUR	18,15
97/11	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw	EUR	9,08
97/10	Medische hulpmiddelen	EUR	13,61
97/09	De toekomst van de AWBZ	EUR	13,61
97/07	Beter (z)onder dwang (achtergrondstudie)	EUR	9,08
97/06	Beter (z)onder dwang	EUR	11,34
97/05	Met zorg wonen, deel 1: De relatie tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	EUR	11,34
97/04	Internationale dimensie volksgezondheidsbeleid	EUR	11,34

97/03	Waardebepaling geneesmiddelen als beleidsinstrument	EUR	11,34
96/13	Thuis in de ggz (achtergrondstudie)	EUR	11,34
96/12	Thuis in de ggz	EUR	13,61
96/11	Het ziekenhuis als maatschappelijke onderneming	EUR	11,34
96/10	Strategische beleidsvragen zorgsector	EUR	6,81
96/09	Informatietechnologie in de zorg	EUR	13,61
96/08	Stand van zaken: preventie en ouderen (achtergrondstudie)	EUR	11,34
96/07	Preventie en ouderen	EUR	11,34
96/06	Fysiotherapie en oefentherapie	EUR	9,08
96/05	Herverdeling onbetaalde zorgarbeid	EUR	6,81
96/04	Sociale zekerheid en zorg	EUR	9,08
96/03	Persoonlijke levenssfeer: privacy in verpleeghuizen	EUR	9,08
96/02	Planning en bouw in België en Duitsland	EUR	6,81
96/01	Programmatische jeugdzorg	EUR	9,08

Bijzondere publicaties

01M/01E	E-health in the United States	EUR	11,34
01M/01	E-health in de Verenigde Staten	EUR	9,08
01/03	Publieksversie Verzekerd van zorg	EUR	6,81
01/02	De RVZ over het zorgstelsel	EUR	9,08
01/01	Management van beleidsadvies	EUR	11,34
99/24	Evaluatie en actie		gratis
99/08	De trend, de traditie en de turbulentie		gratis
99M/01	Van Biotech Bay en Biotech Beach tot Genetown	EUR	13,61
95/WZV	Een nieuw accommodatiebeleid voor de zorgsector: advies over de herziening van de Wet ziekenhuisvoorzieningen	EUR	6,81
- -	Volksgezondheid met beleid		gratis
	Advies Zorgarbeid in de toekomst (ISBN 90-399-1535-0)	EUR	17,92
	Achtergrondstudie Zorgarbeid in de toekomst (ISBN 90-399-1536-9)	EUR	17,92

De publicaties *Zorgarbeid in de toekomst* zijn te bestellen bij:
SDU-uitgevers, Servicecentrum/Verkoop
Postbus 200014, 2500 EA Den Haag
Telefoonnummer: 070 378 98 80, fax: 070 378 97 83

Werkprogramma's

00/02	Werkprogramma RVZ 2001 – 2002		gratis
99/07	Werkprogramma RVZ 2000		gratis
98/03	Werkprogramma RVZ 1999		gratis
97/08	Adviesprogramma RVZ 1998		gratis
97/01	Adviesprogramma RVZ 1997		gratis

Jaarverslagen

02/08	Jaarverslag 2001 RVZ	gratis
01/06	Jaarverslag 2000 RVZ	gratis
00/01	Jaarverslag 1999 RVZ	gratis
99/01	Jaarverslag 1998 RVZ	gratis
98/02	Jaarverslag 1997 RVZ	gratis
97/02	Jaarverslag 1996 RVZ	gratis

Magazines

98M/01	Magazine bij het advies Met Zorg wonen, deel 2	EUR	1,59
98M/02	Magazine bij het advies Geestelijke Gezondheidszorg	EUR	1,59

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

Postbus 7100
2701 AC Zoetermeer
Tel 079 368 73 11
Fax 079 362 14 87
E-mail mail@rvz.net
URL www.rvz.net

Colofon

Ontwerp: 2D3D, Den Haag
Fotografie: Eric de Vries
Druk: Quantes, Rijswijk
De Longte Dordrecht, omslag
Uitgave: 2002
ISBN: 90-5732-103-3

U kunt deze publicatie onder vermelding van publicatienummer 02/13 bestellen via de website van de RVZ (www.rvz.net) of telefonisch via de RVZ (079 3 68 73 11). De prijs van de publicatie is EUR 15,00.

© Raad voor de Volksgezondheid en Zorg