

30^e Anselmus Colloquium

Van digitalis naar digitaal

*De opmars van de
persoonlijke farmacotherapie*



stichting organisatie

Anselmus Colloquium



Anselmus Colloquium

Van digitalis naar digitaal
de opmars van de persoonlijke farmacotherapie

Samenstellers

E-J van Hoogdalem en RW Kalicharan

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 1934; 71: 715-8

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Zie ook: www.anselmuscoolloquium.org

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EJ van Hoogdalem	PRA Health Sciences
EML Jansen, MSc	LUMC
dr RW Kalicharan	Regivet BV
dr C Oussoren	Apotheek A15
drs AMI van Paassen	HAL Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Van digitalis naar digitaal

de opmars van de persoonlijke farmacotherapie

Samenstellers: Van Hoogdalem, Ewoud-Jan / Kalicharan, Raween

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2018)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-29-5

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2018

Lay-out en druk Gildeprint Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

INHOUDSOPGAVE

DE OORSPRONG EN PERSISTENTIE VAN DE <i>MAGIC BULLET</i> -MYTHE prof. dr AHLM Pieters	4
CIRCULAIRE FARMACEUTISCHE ZORG: DIGITALIS IN SYNERGIE MET DIGITAAL dr C Rijcken	22
'ADVANCED THEPAPY MEDICINAL PRODUCTS' drs K Hoogendoorn	34
BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN MET ACCEPTABELE KWALITEIT EN PRIJS prof. dr AG Vulto	70
FARMACOGENETICA ALS MAATPAK prof. dr H-J Guchelaar	82
PRODUCTEN UIT DE PRINTER - 3D-GEPRINTE MEDICIJNEN EN DE APOTHEKER Y van der Raad-Meijer, MSc	92
'READ MY LIPS'- BELOFTEN IN DE FARMACOTHERAPIE prof. dr M Danhof, K Klein en P Stolk	104

PROF. DR T PIETERS



Toine Pieters is hoofd van het Freudenthal Instituut en is hoogleraar Geschiedenis van de Farmacie aan de Universiteit Utrecht. Hij heeft uitgebreid gepubliceerd over de geschiedenis van de farmacie, koloniale geschiedenis (lepra), digitale geesteswetenschappen en verslavingsonderzoek. Hij is projectleider en onderzoekscoördinator van meerdere projecten op het gebied van digitale geesteswetenschappen en de geschiedenis van de geneeskunde.

t.pieters@uu.nl

DE OORSPRONG EN PERSISTENTIE VAN DE *MAGIC BULLET*-MYTHE

T Pieters

Introductie

Vanaf het eind van de negentiende eeuw hebben farmaceutische bedrijven de consument een breed scala aan geneesmiddelen ter beschikking gesteld die helpen bij de behandeling van ziekten en gezondheidsproblemen zoals hoge bloeddruk, diabetes, hartaandoeningen, infecties, kanker en psychiatrische stoornissen (Sneider, 2005). Op het eerste gezicht is de geschiedenis van het ontdekken en ontwikkelen van medicijnen een succesverhaal. En voor de toekomst lijkt een robuust groeiscenario van vraag en aanbod onvermijdelijk. De bevolking wordt ouder en veel mensen lijden aan chronische aandoeningen. De wereldwijde verkoop van geneesmiddelen is sinds 2000 meer dan verdubbeld van ongeveer 350 miljard tot meer dan 800 miljard (Deloitte internetbron).

Vraag en aanbod van geneesmiddelen mogen dan blijven doorgroeien, maar hoe rooskleurig is de toekomst van farmaceutische innovatie? Achter de mooie façade gaat een werkelijkheid schuil van lege pijplijnen, veiligheidsproblematiek, inhalige beleggers en investeerders, productieproblemen en verlies van vertrouwen en geloofwaardigheid van het publiek. De ontwikkeling en distributie van geneesmiddelen lijkt steeds meer op een mijnenveld van gevoelige kwesties. De integriteit van de industrie en haar vermogen om veilige en kosteneffectieve geneesmiddelen te leveren, wordt fel bediscussieerd. Hoe verschillend en divers de opvattingen van bedrijfsanalisten, overheidsinstanties, niet-gouvernementele organisaties (NGO's) en gezondheidsprofessionals ook zijn, er is op zijn minst consensus over de ontoereikendheid van de huidige praktijk van geneesmiddelenontwikkeling, -distributie en -regulering. Om de ontwikkeling van veiligere en effectievere geneesmiddelen aan te moedigen en de prijzen voor medicijnen in goede banen te leiden, stellen de verschillende partijen een breed scala aan veranderingen voor. De voorstellen variëren van de verkorting of verlenging van de periode van octrooibeschermting, het versterken van de onafhankelijkheid van regelgevende instanties, het opleggen van sancties aan bedrijven die hun leververplichtingen niet nakomen of te hoge prijzen vragen, het stimuleren van magistrale bereiding, tot stimulansen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor relatief zeldzame aandoeningen. Maar de verscheidenheid aan voorstellen lijkt te suggereren dat we het recept voor verandering nog niet in handen hebben (Angell, 2004; Wood, 2006; Van der Gronde *et al*, 2017; Van der Gronde *et al*, 2018).

Een eerste voorwaarde voor het bedenken van oplossingen voor de huidige innovatiecrisis is een goed begrip van de problemen die spelen in geneesmiddelland. Dit artikel beperkt zich tot één specifiek probleem, dat betrekking heeft op keuzes en verwachtingen die spelen bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Belofte en hoop op verlossing op recept met toverballen die recht op hun doel afgaan en de ziekte in de kiem smoren. Dit speelt een veel grotere rol in het hele traject van ontwikkeling tot en met het voorschrijven van geneesmiddelen dan vaak wordt verondersteld. Deze bijdrage laat zien dat het *magic bullet*-denken door de tijd heen onlosmakelijk verbonden is geraakt met de dynamiek van geneesmiddelontwikkeling en -gebruik. Het betreft een historische worsteling met de nalatenschap van Paul Ehrlich. Daarbij zal de ontwikkeling van chemotherapeutica en psychotrope geneesmiddelen als voorbeeld worden gebruikt om de historische impact van de *magic bullet*-mythe op geneesmiddelinnovatie te onderbouwen.

De geboorte van de *magic bullet*-mythe

In 1881 op het zevende internationale geneeskundecongres in Londen verspreidde een select gezelschap van internationale wetenschappers zoals Louis Pasteur (1822-1895), Rudolf Virchow (1821-1902), Robert Koch (1843-1910) en Joseph Lister (1872-1912) de boodschap van belofte en hoop op een nieuw tijdperk van wetenschappelijke geneeskunde (Weatherall, 1990). Onder de meer dan 3000 deelnemers waren vooraanstaande vertegenwoordigers van de internationale *beau monde* zoals de Prins van Wales en de kroonprins van Duitsland. Het evenement trok veel aandacht van het publiek en de media. De algemene boodschap was dat de moderne laboratoria en onderzoeksinstituten in Londen, Parijs en Berlijn op het punt stonden medische doorbraken te produceren in de strijd tegen gevreesde ziekten zoals cholera, rabiës, difterie en tuberculose. In zijn plenaire toespraak legde de eminente Engelse bioloog Thomas Henry Huxley (1825-1895), ook wel bekend als Darwin's buldog, een beslag op de toekomst:

"There can surely be no ground for doubting that, sooner or later, the pharmacologist will supply the physician with the means of affecting, in any desired sense, the functions of any physiological element of the body. It will in short become possible to introduce into the economy a molecular mechanism, which like a very cunningly contrived torpedo, shall find its way to some particular group of living elements, and cause an explosion among them, leaving the rest untouched. The search for the explanation of diseased states in modified cell life...appear to me to be the greatest steps which have ever been made towards the establishment of medicine on a scientific basis" (Huxley, 1881).

Dit citaat kan worden teruggelezen in Hansen, 1999.

Huxley's toespraak is illustratief voor de manier waarop tijdens het congres wetenschappers de lucht vulden met belofte en hoop op een nieuwe generatie van 'slimme' magische medicijnen. En het publiek leek op maat te worden bediend in het eerste decennium na het congres met de introductie van het rabiës-vaccin (1885), organotherapie (1889), difterie-antitoxine (1894) en röntgenstraling (1896). Deze producten van de nieuw wetenschappelijke geneeskunde gingen met de verbeeldingskracht en het enthousiasme van mensen op de loop. De media hielpen de boodschap uitvergrooten: 'geneeskunde is wetenschappelijk' en 'de vooruitgang is niet meer te stoppen' (Hansen, 1999). Een nieuw tijdperk van specifieke therapieën voor specifieke ziekten leek aangebroken.

Aan de vooravond van de twintigste eeuw manifesteerde Duitsland zich als het internationale centrum van geneesmiddelontwikkeling en -productie. De Amerikaanse economisch historicus Jonathan Liebenau heeft op overtuigende wijze laten zien dat de scherpe daling in de prijzen van synthetische kleurstoffen in de jaren 1880, de belangrijkste reden voor de Duitse kleurstofbedrijven zoals Bayer, Farbwerke Hoechst en BASF (Badense Aniline en Soda Fabriek) was om zich op de geneesmiddelmarkt te begeven en te investeren in geneesmiddelontwikkeling en -productie (Liebenau, 1987). De drie bedrijven waren naarstig op zoek naar productdiversificatie en gaven hun chemici de opdracht om bij de universiteiten te speuren naar nieuwe organisch-chemische verbindingen met commercieel aantrekkelijke toepassingsmogelijkheden. Bij de kleurstoffen was men erin geslaagd om de natuurlijke kleurstoffen te vervangen door goedkopere synthetische analogen en de vraag was of dat ook bij andere natuurlijke producten met economische waarde mogelijk was. Daarbij kwam als eerste de commercieel succesvolle groep van alkaloidgeneesmiddelen in beeld.

Verschillende universitaire onderzoeksgroepen in Duitsland hielden zich bezig met alkaloidenchemie en deden pogingen om economisch beloftevolle synthetische analogen te ontwikkelen van de alkaloiden kinine, morfine en atropine op basis van de goedkope aromatische basisstoffen fenol en aniline. In het voormalig laboratorium van de grondlegger van toegepaste scheikunde, Justus von Liebig (1803-1873), aan de Ludwig-Maximilian-universiteit te München moedigde de organisch chemicus Adolf von Baeyer (1835-1917) zijn leerlingen aan de organische chemie te verbinden met de alkaloid-chemie en daarmee nieuwe toepassingsgebieden open te leggen. Emil Fischer (1852-1919) en Ludwig Knorr (1859-1921) verhuisden naar de Friedrich-Alexander universiteit van Erlangen en namen de uitdaging aan om kinine-analogen te maken. Overigens zonder de precieze chemische structuur van kinine te kennen. Analogieredeneringen tussen veronderstelde overeenkomsten in molecuulformule, het

type van chemische verbindingen en de daarmee samenhangende farmacologische en fysiologische werking lagen aan de basis van het onderzoekswerk (internetbron 1).

Uitgaande van de door Knorr uitgewerkte chinolinesynthese –zwavelzuur plus anilideverbinding– werden snel achter elkaar een oxychinolinederivaat (1883) en pyrazolonderivaat (1884) gesynthetiseerd. Fischer en Knorr vroegen hun academische collega bij de afdeling farmacologie, de arts-onderzoeker Wilhelm Filehne (1844-1925) om de stoffen op hun koortsverlagende werking te onderzoeken. Filehne bevestigde de krachtige antipyretische maar ook analgetische werking, waarna beide stoffen via de bevriende Hoechst-chemicus Eduard Vongerichten (1852-1930) als nieuwe geneesmiddelgroep van ‘kunstmatige alkaloiden’ en antipyretica in de etalage van de Frankfurtse kleurstoffenfabrikant Farbwerke Hoechst AG (Hoechst) werden gezet onder respectievelijk de naam Kairin® en Antipyrine® (Rinsema, 2000).

Hoechst ging er vanuit dat de aanwezige industriële chemische vakkennis zonder meer toepasbaar was op de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen. Het opschalen van laboratorium- naar fabrieksproductie bleek echter lastiger dan verwacht en vereiste extra investeringen. Bij de medische toepassing bleek de chemische zuiverheid van het eindproduct nog veel belangrijker dan bij de kleurstoffen. Hoogwaardige analytisch-chemische en technische expertise was een vereiste om de productieproblemen op te lossen. Extra universitair geschoolde chemici werden in dienst genomen. Ook zagen bedrijven als Hoechst meteen de noodzaak om allianties aan te gaan met universitaire ziekenhuizen om de benodigde aanvullende farmacologische en medische kennis te verwerven, maar ook om toegang te krijgen tot de medische markt. In samenhang hiermee werd onder meer onderzoeksgeld beschikbaar gesteld aan het Robert Koch-Instituut in Berlijn om therapeutische toepassingen te ontwikkelen tegen infectieziekten. Deze investering leverde Hoechst de kennis om zich als marktleider te profileren op het commercieel beloftevolle gebied van antitoxine-sera tegen difterie, tetanus en andere levensbedreigende infectieziekten. Deze zogenaamde serumtherapie zou tot ver in de jaren 1930 populair blijven bij artsen in de strijd tegen microben. De ontwikkeling van serumproducten in samenwerking met onderzoekers van het Robert Koch-Instituut vormde het begin van een langdurige samenwerking tussen Hoechst en de buitengewoon innovatieve en productieve medisch onderzoeker Paul Ehrlich (1854-1915) (Chandler, 2005; Cramer, 2015).

De introductie van antipyrine door Hoechst als modern alternatief voor kinine was een doorslaand succes. Dit ontging ook de andere Duitse kleurstofbedrijven niet. De leidinggevende chemicus bij Bayer, Carl Duisberg (1861-1935), was ervan overtuigd dat Bayer net als Hoechst alle mogelijkheden had om zich te ontwikkelen tot

geneesmiddelproducent. Maar Duisberg zag vooralsnog weinig in het navolgen van de synthese van ingewikkelde kinineachtige ringvormige basen. Pas nadat in 1886 bekend werd dat ook een eenvoudiger aromatische stof als acetanilide antipyretische werking had en als antifebrine in de markt werd gezet door een klein maar snelgroeiend bedrijfje Kalle en Co in Frankfurt, ging Duisberg tot actie over.

Daar waar Hoechst en BASF de wetenschappelijke kennis en expertise op het gebied van geneesmiddelontwikkeling vooral bij externe deskundigen (chemici en farmacologen) bij universiteiten en onderzoeksinstituten bleven zoeken na de eeuwwisseling, ging Duisberg bij Bayer voor een tweesparenbeleid. Duisberg haalde de banden met de Duitse universiteiten verder aan en creëerde tegelijkertijd een interne onderzoeks- en ontwikkelingsorganisatie. In eerste instantie liepen toen nog onderzoek en productie door elkaar, maar in 1897 werd een apart wetenschappelijk laboratorium naast de productiehallen gebouwd. In dit laboratorium vond niet alleen chemische synthese plaats maar ook farmaceutisch en farmacologisch onderzoek onder leiding van de Duits-Joodse chemicus Arthur Eichengrün (1867-1949) en de farmacoloog Heinrich Dreser (1860-1924). Ook werd in navolging van het succesvolle alkaloiden-geneesmiddelbedrijf Merck een wetenschappelijke afdeling bij Bayer opgezet. Deze afdeling hield zich bezig met medisch verantwoorde reclame en het organiseren van klinische experimenten met nieuwe producten bij artsen in ziekenhuizen en privéklinieken verspreid over heel Duitsland. Het door Felix Hoffman (1868-1946) gesynthetiseerde acetylsalicylzuur en onder de naam Aspirine[®] op de markt gebrachte geneesmiddel was het eerste geheel in eigen huis ontwikkelde product (Rinsema, 2001). In 1899 rapporteert het *Pharmaceutisch Weekblad* voor het eerst over het nieuwe geneesmiddel Aspirine[®]: “een verbinding verkregen door inwerking van azijnzuuranhydride op salicylzuur” met als indicatie ‘gewrichtsrheumatisme’ (Pharmaceutisch Weekblad, 1899). Bayer positioneerde Aspirine[®] als specialité en beloftevolle vervanger van salicylzuur (*acidum salicylicum*), dat berucht was vanwege bijwerkingen als ernstige maagirritatie, braken en hartverzwakking.

De reclamecampagne werd vanaf het begin groots aangepakt, met aspirine niet alleen in poedervorm maar ook in de veel beter verkoopbare innovatieve tabletvorm. Daarbij werd het instrument van indicatieverbreding niet geschuwd: van simpele hoofdpijn, kiespijn, koorts en griep, en milde tot en met ernstige reuma (Pieters, 2014). Binnen tien jaar groeide Aspirine[®] uit tot het succesnummer van Bayer, een wereldmerk was geboren. In *De Telegraaf* van 11 april 1910 was te lezen hoe “aspirine bijgenaamd acetylsalicylzuur in het zenith van zijn roem staat, en iedere medicus weet het middel als een der gloriën der pharmacotherapie te waarderen”. Maar de populariteit van de

aspirinebuisjes had een schaduwzijde, zo leren we. “Het schijnen vooral dames, jonge en oude, te zijn, die zich ware ‘aspirinophagen’ betoonen” en bij iedere klacht een aspirientje nemen (De Telegraaf, 1910). Onder meer de volgende bijwerkingen werden gemeld: huidandoeningen, slecht zien, deliria, neus-, baarmoeder-, en nierbloedingen, en bij zwangeren een abortus (internetbron 2).

Voor de Duitse chemisch-farmaceutische industrie bevestigde het succes van Aspirine® de wetenschap dat merkgeneesmiddelen of specialités veel winstgevender waren dan chemische en/of farmaceutische bulkproducten. De hoge winstmarges rechtvaardigden voortgaande investeringen in geneesmiddelontwikkeling (Cramer, 2015).

Ehrlich's *wunderkugel*-belofte

Terwijl de aspirine-zegetocht haar beslag krijgt, gaat in september 1906 de Duits-Joodse medisch onderzoeker Paul Ehrlich (1854-1915) in zijn met private-gelden gefinancierde en naar de laatste stand van de wetenschap ingerichte therapeutisch onderzoeksinstituut, het George Speyer Haus in Frankfurt, naarstig op zoek naar kleurstofverbindingen met een antimicrobiële werking. Hij gaat daarbij de internationale concurrentie aan met onderzoeksgroepen in Frankrijk, Engeland en Amerika. De basis voor zijn chemotherapeutische werk heeft Ehrlich gelegd tijdens zijn promotieonderzoek naar het kleuren van weefsels met synthetische kleurstoffen in de jaren 1870 en zijn aansluitende bacteriologische onderzoek in het Berlijnse laboratorium van de Duitse ‘bacteriën jager’ Robert Koch (1843-1910) (Sneider, 2005).

De kleurstof methyleenblauw is voor Ehrlich belangrijk geweest in de ontwikkeling van zijn ideeën over het concept chemotherapie, dat hij duidde met de uitdrukkingen *corpora non agunt nisi fixata* (zonder binding hebben stoffen geen effect) en *therapia sterilans magna* (een therapie die alle ziektepathogenen dood) (Ehrlich, 1913). De optimale chemische verbindingen zouden volgens Ehrlich als eigenschap een sterk parasitotropisme (hoge pathogeen specificiteit) en zwak organotropisme (lage toxiciteit in het lichaam) hebben. Methyleenblauw bleek vooral een goede kleurstof voor bacteriën en had ook een specifieke affiniteit voor zenuwcellen. Deze selectieve affiniteit dacht hij vervolgens ook in therapeutische zin te kunnen beproeven. Hij probeerde onder meer methyleenblauw uit op malaria maar ook bij patiënten met zenuwpijnen, naar analogie van de verwante chinoline-verbindingen die Hoechst ook maakte. Dit vervolgonderzoek leverde weinig op, maar Ehrlich leerde wel het belang te onderkennen van diermodellen waarin transmissie van het pathogene agens mogelijk was. Zonder geschikt diermodel bleek het buitengewoon lastig om uitspraken te doen over de therapeutische toepasbaarheid van een stof (Lesch, 2007).

In het George Speyer Haus ging Ehrlich aan de slag met een nieuwe generatie van kleurstoffen, de azo-kleurstoffen, die de bevriende Duits-Joodse chemicus en mede-eigenaar van het snelgroeijende Frankfurtse kleurstoffenbedrijf Leopold Cassella & Co (Cassella), Arthur (von) Weinberg (1860-1943), voor hem liet synthetiseren door zijn bedrijfschemici. Weinberg's doel was productdiversificatie richting geneesmiddelenmarkt (Greiling, 1954). De rode diazo-kleurstof had Ehrlich's bijzondere aandacht vanwege de bijzondere affiniteit voor de parasiet van de slaapziekte, *Trypanosoma gambiense*. De naam 'trypaanrood' verwijst naar de door Ehrlich en zijn Japanse onderzoeksassistent Kyoshi Shiga (1871-1957) in 1904 ontdekte therapeutische werking bij de slaapziekte. Heel optimistisch stelden zij in hun publicatie de waarde van dit middel tegen deze tropische slaapziekte op een lijn met die van kinine bij malaria (Moore, 1916).

Maar de beloftevolle onderzoeksresultaten met trypaanrood waren nauwelijks wereldkundig gemaakt of de Canadese onderzoeker Wolferstan Thomas, werkzaam in de School of Tropical Medicine in Liverpool, claimde een geheel andere verbinding te hebben getest, waarin arseen chemisch aan aniline was gebonden, met een veel krachtiger werking tegen de slaapziekte (Breinl *et al*, 1907). Deze herontdekte organische arseenverbinding – in 1863 gesynthetiseerd door de eminente Franse chemicus Antoine Béchamp (1816-1908) – met de naam atoxyl, bleek echter ernstige bijwerkingen te hebben (o.a. blindheid). Ehrlich ging de uitdaging aan in 1906 om analoge organische arseenverbindingen te laten synthetiseren en screenen met het doel om de ratio tussen toxiciteit en effectiviteit zodanig te verbeteren, dat het chemotherapeutische ideaal van een *Zauberkuugel* die specifiek aangrijpt op de receptor, het microörganisme, binnen handbereik kwam (Sörgel *et al*, 2004). In zijn eigen instituut streefde Ehrlich er naar om chemici en medisch-onderzoekers nauw met elkaar te laten samenwerken en systematisch honderden nieuwe chemische verbindingen één voor één op antimicrobiële activiteit te laten testen *in vitro* én *in vivo*. Deze interdisciplinaire, geïntegreerde en toegepaste onderzoeksstrategie met de focus op chemische synthese, farmacologisch screenen en productontwikkeling in samenwerking met Cassella en Hoechst zou school maken. Dit gebeurde eerst in Duitsland binnen de bedrijfscontext van Bayer en IG Farben en na de Tweede Wereldoorlog ook in de internationale farmaceutische industrie. Het vormde de blauwdruk voor een succesvol model van geneesmiddeleninnovatie in de twintigste eeuw (Strasser, 2008).

Het onderzoek was arbeidsintensief, tijdrovend en vereiste enorme toewijding en oplettendheid van zijn medewerkers en niet in de laatste plaats van Ehrlich zelf. Proefondervindelijk merkte zijn onderzoeksteam op dat arsenofenol-verbindingen die *in vitro* werkzaam waren, dat niet *in vivo* hoefden te zijn, en omgekeerd door chemische reacties in het lichaam van proefdieren. Atoxyl was daar een mooi voorbeeld van. Alleen na omzetting in de lever was er sprake van antimicrobiële activiteit en omdat Ehrlich in eerste instantie zijn verbindingen alleen *in vitro* testte, had hij de remmende werking van atoxyl op trypanosomen gemist en het nakijken gehad. Die les had hij gespijkerd. Ook was er door de jaren heen empirische ervaring opgedaan met het chemisch knutselen aan het benzeenbasismolecuul en met de verschillen in biologische activiteit tussen chemische verbindingen met verschillende zijketens. Ehrlich overlegde aan de hand van getekende structuurformules met zijn eigen chemici en de chemici bij Casella over mogelijke aanpassingen aan het molecuul om de ratio parasitotropisme / organotropisme te optimaliseren. Daarmee werd in het George Speyer Haus de basis gelegd voor de latere ontwikkeling van het vakgebied van farmaceutische chemie (Greiling, 1954).

Toen Ehrlich in 1907 vernam dat de verwekker van syfilis een pathogeen was dat hoogstwaarschijnlijk verwant was aan trypanosomen, ging hij meteen op zoek naar een proefdiermodel om het effect van zijn organische arseenverbindingen op deze *Treponema pallidum* te testen. In eerste instantie was hij daarbij afhankelijk van proefdieronderzoek elders. Pas begin 1909 lukte het Ehrlich, die een jaar eerder de Nobelprijs had gekregen voor zijn immunologische werk, om een geschikt konijnenproefdiermodel te vinden en een onderzoeker met de expertise om dit model in zijn gerenommeerde instituut te implementeren: de door Shiga aanbevolen jonge Japanse medisch onderzoeker Sahachirō Hata (1873-1938). Hata ging meteen aan de slag om de meest veelbelovende van de honderden gesynthetiseerde arsenofenol-verbindingen te testen. Na drie maanden intensief dierproefonderzoek bleek de verbinding met de laboratoriumcode 606, arsenofenylglycine (arsfenamine, het zou tot 2005 duren voordat consensus onder chemici werd bereikt over de structuurformule), de meeste activiteit te hebben tegen de bacterie die syfilis veroorzaakt. Ook in toxisch opzicht leek de verbinding 606 het minst belastend van alle beschikbare arsenofenol-verbindingen. Terwijl de dierproeven nog in volle gang waren, liet Ehrlich onmiddellijk Hoechst een patentaanvraag doen. Ook gaf hij zijn chemici opdracht om een opschaalbaar productieproces voor arsfenamine te ontwikkelen. Voor uitgebreide klinische testen waren aanzienlijke hoeveelheden arsfenamine van hoge zuiverheid nodig. Bij het organiseren van deze klinische experimenten maakte Ehrlich

gebruik van zijn eigen netwerk van artsen en het uitgebreide netwerk van Hoechst. Duizenden gratis testmonsters 606 werden rondgestuurd in binnen- en buitenland met de verplichting om de klinische resultaten met het middel bij syfilis en verwante infectieziekten goed gedocumenteerd terug te sturen. Deze aanpak met het gratis uitzetten van testmonsters zou school maken binnen de internationale farmaceutische industrie, die er alles aan deed om zich wetenschappelijk te profileren en om inzet te krijgen binnen de internationale medische gemeenschap (Sneader, 2005).

Als de eerste beloftevolle resultaten in het voorjaar van 1910 door Ehrlich bekend worden gemaakt, gaat het nieuws rondzingen dat er een nieuw wondermiddel – *Zauberkugel* of *miracle drug*– tegen syfilis beschikbaar is (Schweitzer, 1910; Roersch van der Hoogte *et al*, 2010). Bij de lancering van het tot Salvarsan® omgedoopte chemotherapeuticum tegen de veelvoorkomende geslachtsziekte syfilis liep het meteen storm. Hoechst moest de productie voortdurend opschalen om de vraag aan te kunnen, die niet leek te lijden onder de aanzwellende kritische geluiden over de effectiviteit en veiligheid van Salvarsan®. Salvarsan® en de wateroplosbare opvolger Neo-salvarsan® doorstonden de vergelijking met de bestaande toxisch beruchte kwikbehandelingen met vlag en wimpel.

Medialisering en internalisering van *magic bullet*-geneeskunde

De introductie op de medische markt van Salvarsan® of wat werd gecanoniseerd als Ehrlich's 'magische kogel' 606 en een decennium later de introductie van het geproclameerde wetenschappelijke 'wondermiddel' insuline (1922) waren massamediale gebeurtenissen. Het herhaalde gebruik van moderne medische pictogrammen, zoals de mannelijke medische wetenschappers met witte jassen en artsen die vanuit hun *high-tech* ziekenhuislaboratoria en spreekkamers spreken over ongelooflijke resultaten en echte wonderen, en de hoopvolle gezichten van individuele patiënten met een dodelijke prognose die wanhopig op zoek zijn naar genezing, versterkte het aura van vooruitgang en therapeutische doorbraken in de geneeskunde. De algemene boodschap was dat de wetenschappelijke geneeskunde aan een niet te stoppen triomfmars was begonnen.

In deze historische context van berichtgeving in de massamedia wil ik wijzen op de impact van Paul de Kruif's roman *The microbe hunters* uit 1926. In de klassieke traditie van het heldhaftige epos portretteert deze wereldwijde bestseller de wetenschapper-protagonisten als premiejagers in hun onvermoeibare en onverschrokken zoektocht naar een schijnbaar onzichtbare maar dodelijke microscopische prooi. Ehrlich is de slimste en meest onbaatzuchtige held in het verhaal. In een adembenemend

slotakkoord slaagt De Kruif erin Ehrlich om te vormen tot de vaandeldrager van een 'gouden eeuw' van geneesmiddelontwikkeling als onderdeel van een nieuw paradigma van specifieke oorzaak en genezing (Brand *et al*, 2000).

"Ehrlich worked from the early morning till late at night, he worked himself into the ground...he experimented...he produced explanations, always and everywhere making notes up to the edges of the detectives he used to read at night...he never rested. The bad results completely spoiled his appetite for triumph...This 606, which saved the lives of thousands...this 606 could also be a deadly poison, if only for a few. Paul Ehrlich consumed his own weak body...in his efforts to clarify the mystery...who will be able to give a chemical explanation of the workings of this odd 606 in that most unpredictable and mysterious machine: our body?"

Dit citaat kan worden teruggelezen in De Kruif, 1926.

De Kruif verandert dit vervolgens in een retorische vraag door de komst van een nieuwe generatie microbe-jagers aan te kondigen, die Ehrlich's belofte van magische kogels die zijn gericht op specifieke ziektedoelwitten (*Zauberkuugel*) eerder dan later zal verzilveren. De *magic bullet*-metafoor suggereerde een medische horizon van het beheersen en overwinnen van ziekten.

De Kruif's profetie van een magische kogel die in staat zou zijn om zelfs de meest gruwelijke onder de microscopische moordenaars veilig te vernietigen, creëerde een sfeer van belofte en hoop bij de massamedia en hun publiek aan de vooravond van de introductie van de sulfamedicijnen. Het nieuws in 1934 dat Gerhard Domagk (1895-1964), een vooraanstaand wetenschapper van het befaamde Duitse farmaceutische bedrijf Bayer, zijn eigen dochter had genezen, die het risico liep een van haar armen te verliezen als gevolg van een ernstige streptokokkeninfectie, door de risicovolle interventie met een nieuwe experimentele felrood gekleurde chemische verbinding genaamd Prontosil, verspreidde zich als een lopend vuurtje door Europa. Toen in de loop van 1936 Engelse en Amerikaanse onderzoekers erin slaagden het dramatische klinische effect van Prontosil te reproduceren met een analoge verbinding sulphanilamide sloeg het enthousiasme over naar de hele westerse wereld. De nieuwe synthetische stof en in haar kielzog de nieuwe generatie van sulfonamide-chemotherapeutica, met zijn meest bekende vooroorlogse lid 'May & Baker 693' (sulfapyridine, Dagenan[®]), werden geprezen als '*magic bullets*' en '*miracle drugs*'. De massamedia benadrukten het redden van de levens van tienduizenden patiënten, waaronder Franklin Delano Roosevelt jr. (de zoon van de Amerikaanse president Franklin Delano Roosevelt) en Winston Churchill. Dit gaf een nieuwe impuls aan de hyperbole verwachtingscurve van de moderne geneeskunde met zijn sterke banden

met laboratoriumwetenschap en technologie. Aan het einde van het interbellum leek de moderne geneeskunde voldoende bewijs te hebben geleverd van zijn goddelijke krachten met artsen als hedendaagse priesters. In het publieke bewustzijn verwierf de *magic bullet* en in samenhang daarmee de notie van een specifieke behandeling voor een specifieke ziekte een vaste plek. Bij iedere nieuw therapeutisch succes nam het verlangen toe naar grotere medische doorbraken. De introductie van penicilline tijdens de Tweede Wereldoorlog verhief het ontwikkelen van *magic bullets* en *miracle drugs* tot nieuwe standaard in de naoorlogse periode (Masters, 1946; Solokoff, 1949; Weatherall, 1996).

Het gouden decennium van geneesmiddelontwikkeling (1948-1960)

Na de Tweede Wereldoorlog vond het Duitse onderzoeks- en ontwikkelingsonderzoeksmiddel brede acceptatie in de internationale farmaceutische industrie. Een nieuwe generatie chemici en farmacologen werkte hand in hand om de efficiëntie van de industriële screeningprogramma's voor therapeutische geneesmiddelen te verbeteren. Vanuit technisch oogpunt ontwikkelden farmaceutische bedrijven in hun laboratoria steeds geavanceerdere technologie om chemische verbindingen te synthetiseren en systematisch de farmacologische eigenschappen van de resulterende grote reeks van verbindingen eerst *in vitro* en vervolgens *in vivo* te testen. Tegelijkertijd hielpen de farmaceutische marketeers om een *buzz* rond nieuwe wondermiddelen voor lichaam en geest te creëren; antibiotica, diuretica, anti-allergica, corticosteroiden, geslachtshormonen en psychoactieve middelen. De naoorlogse internationale economische *boom* met zijn levendige consumentisme en consumentenwens, in combinatie met de prestatiegerichte ideologie en cultuur in de periode van Koude Oorlog, stimuleerde de vraag naar medicijnen sterk. In combinatie met de naoorlogse overtuigingen in de voortzetting van doorbraken in de moderne geneeskunde zou dit de consumentencultuur van een pil voor elke ziekte in de jaren zestig teweegbrengen (Herzberg, 2009; Healy 2002; Greene 2007).

De introductie van chloorpromazine (Thorazine[®], Largactil[®]) in de vroege jaren 1950 wordt algemeen erkend als het begin van de psychofarmacologische revolutie. Samen met het medicijn reserpine veranderde chloorpromazine de vooruitzichten voor de behandeling van geestesziekten en verjongde de *materia medica* voor de geest. Beide nieuwe medicijnen hadden niet alleen een krachtige invloed op de atmosfeer in de gestichten - van plaatsen met chronische onrust in psychiatrische ziekenhuizen die in vreedzame zorgcentra werden veranderd - maar ook op een groeiend therapeutisch optimisme in de spreekkamer van psychiaters en huisartsen. De

verwachtingen in de media liepen hoog op over de komst van een nieuw penicilline-achtig tijdperk van genezing van de geest. Populaire teksten over deze revolutie in de neurowetenschappen en psychofarmacologie zoals Paul de Kruif's *A man against Insanity* (1957) of Robert S. de Ropp's *Drugs and the Mind* (1957) werden bestsellers (De Kruif, 1957; De Ropp, 1957).

De farmaceutische industrie slaagde er snel in om te profiteren van het succes van de nieuwe wondergeneesmiddelen voor de geest. Allerlei chemische analogen van chloorpromazine en reserpine werden getest en onder het label *major tranquillizers* (antipsychotica) op de markt gebracht. Maar het succes smaakte naar meer. De marketeers zorgden al snel voor de aansprekende term *minor tranquilizer* om een nieuwe generatie hypnotica en sedativa te positioneren als nieuwe medicijnen om de epidemie van angst en stress te lijf te gaan. De introductie in de jaren zestig van Librium® en Valium® door het Zwitserse farmaceutische bedrijf Hoffmann-La Roche was wereldnieuws. Met de snelgroeiende populariteit van de benzodiazepines leken de therapeutische gebieden waarin ze werden toegepast ongecontroleerd te vermenigvuldigen. Ze werden aangeprezen als het antwoord op alles, inclusief de 'normale' emotionele reacties op de dagelijkse uitdagingen van het leven. Met verve werd een nieuw wetenschappelijk gefundeerd behandelingsconcept gepresenteerd. Onder de noemer van het zogenaamde 'limbische systeem' en de daarmee verbonden slagzin 'Van emotie naar laesie' gaf dit concept de behandelend arts het idee eindelijk grip te krijgen op de glibberige spreekkamerwerkelijkheid van psychosomatische aandoeningen. Afgaande op de spectaculair stijgende omzetcijfers voor de nieuwe groep van benzodiazepines (of benzodiazepinen) vormde deze wetenschappelijke, maar tegelijk op de medische praktijkgerichte benadering een effectief marketinginstrument. De sporadische wetenschappelijke publicaties waarin werd gewaarschuwd voor zowel de indicatie-inflatie van de benzodiazepines als het gevaar van verkeersongevallen, gewenning en verslaving, hadden in eerste instantie weinig effect op de snelgroeiende vraag. Het snel uitdijende arsenaal aan psychofarmaca in de jaren vijftig en zestig bood met name huisartsen ongekend nieuwe mogelijkheden bij de behandeling van angst, stress en neurosen (Pieters *et al*, 2005). Maar de belofte van een psychoactieve *magic bullet*, met een specifieke en veilige werking, werd niet ingelost en sterker publiekelijk ter discussie gesteld. Illustratief hiervoor is de betiteling in de jaren zeventig van het effect van het in 1953 geïntroduceerde antipsychoticum Largactil® als chemische lobotomie. De belofte van een psychoactieve magische kogel, met een controleerbaar en specifiek effect op de chemie van de hersenen, een 'gemoedsrust'-pil, werd noch door de benzodiazepines

noch door de *major tranquillizers* of tricyclische antidepressiva ingelost. Integendeel, de chemische effecten van de nieuwe medicijnen voor de geest bleken opmerkelijk niet-specifiek en soms ook verslavend te zijn. Maar dit remde geenszins de door *magic bullet* gedreven innovatiemotor (Pieters *et al*, 2005).

Naar een nieuwe horizon van *magic bullet* belofte, hoop en teleurstelling

Ongeacht de affichering van de benzodiazepines als verslavende en gevaarlijke geneesmiddelen in de jaren 80, bleef het publieke verlangen groeien naar, en de verwachtingen van nieuwe medicijnen om de hersenchemie op maat te reguleren, groeien. De farmaceutische industrie was de eerste die het marketingpotentieel erkende van nieuwe magische kogels die specifiek gericht zijn op de chemie van de hersenen. Het Amerikaanse geneesmiddelenbedrijf Eli Lilly liep voorop met een nieuw antidepressivum, Prozac[®] (fluoxetine) dat eind jaren tachtig werd geïntroduceerd. Prozac[®] werd gepresenteerd als een revolutie in de psychofarmacologie van depressie. Op basis van de meest recente wetenschappelijke gegevens zou de oorzaak van depressie gelegen zijn in een abnormale verlaging van de hoeveelheid serotonine, een neurotransmitter in de hersenen. Van fluoxetine werd beweerd dat het de serotoninespiegels in de hersenen selectief herstelde naar normaal, een zogenaamde selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). Door een *magic bullet* als fluoxetine voor te schrijven dat de vervelende bijwerkingen van de oudere tricyclische antidepressiva ontbeerde, zouden artsen hun patiënten een veilige en effectieve depressietherapie kunnen bieden.

De boodschap van een revolutie in de hersenchemie en een therapeutische doorbraak werd vrij snel opgepikt en veranderd in een zichzelf vervullende voorspelling. De hype na de introductie van Prozac[®] verraste zelfs de marketeers van Lilly. Binnen een paar jaar groeide Prozac[®] uit tot een *mega-blockbuster*. In 1994 was Prozac[®] het op een na best wereldwijd verkopende geneesmiddel, net achter de maagzweergeneesmiddel Zantac[®]. Paroxetine (Paxil[®]) en andere SSRI's zouden op de voet volgen.

Ondanks de steeds groeiende vraag naar deze nieuwste generatie psychofarmaca, hebben patiënten opnieuw als eersten gewezen op de opmerkelijk niet-specifieke, soms schadelijke en verslavende aard van de SSRI's. Geen van de beschikbare psychofarmaca heeft vergelijkbare specificiteit als antibiotica en andere medicamenteuze behandelingen, zoals insuline voor diabetes, Viagra[®] voor erectiestoornissen of de nieuwe generatie van monoklonale antilichaamgeneesmiddelen voor reumatoïde artritis. De nogal verslavende belofte van de psychoactieve magische kogel met een beheersbaar en specifiek effect op de chemie van de hersenen is niet en zal

niet werkelijkheid worden vanwege de complexe en gecontextualiseerde aard van psychische stoornissen. Zelfs moleculair biologen hebben moeten toegeven dat ze geen enkele genetische oorzaak voor depressie, angst of schizofrenie kunnen vinden. De één-gen-één-ziekte ('O-GOD') kampioenen van de jaren negentig ontmoetten hun Waterloo in een psychische aandoening en hebben zich tot de epigenetica gewend om nieuwe vormen van neurogenetische en neurofarmacologische modellering te ontwikkelen (Pieters, 2017). En hetzelfde geldt voor de chemotherapeutische en genetische *magic bullet* belofte in de kankergeneeskunde.

Op 26 juni 2000 maakte de Amerikaanse president Clinton triomfantelijk bekend dat de blauwdruk van het leven, het menselijk genoom, was ontrafeld. Hoewel het een nog niet complete versie van *'The Book of Life'* bleek te zijn, was het enthousiasme er niet minder om. "Overall ter wereld hebben biomedische wetenschappers aangetoond dat met de felbegeerde genetische instructiecodes in handen binnen afzienbare tijd alle ziekmakende 'fouten' in het menselijk genoom kunnen worden opgespoord. Reparatie in de vorm van genterapie staat ons ter beschikking." Volgens Clinton betekende dit dat de volgende generatie alleen maar naar de sterrenhemel zou kijken als ze het woord *cancer* (kanker) horen (BT, 2000). Met zijn veelbelovende boodschap trad Clinton in de voetsporen van een andere Amerikaanse president. Richard Nixon verklaarde in 1971 de oorlog tegen de volksziekte nummer 1, kanker, met de belofte om te overwinnen in de strijd tegen de vijand.

Als de halfwaardetijd van de meeste medische beloften al kort is, geldt dit zeker voor beloften op het gebied van kanker. Als iets de geschiedenis van 'boodschappen van het front van kanker' markeert, dan zijn het de bijna eindeloze cycli van belofte, hoop en teleurstelling. Kanker is volgens velen een veelbelovend testcase van de nieuwe 'genetische geneeskunde' van de 21e eeuw. Genetische profilering van patiënten en tumoren maakt deel uit van wat wordt beschouwd als een nieuw gericht, gepersonaliseerd diagnostisch en therapeutisch traject in de oncologie. Maar de nieuwste analyse door NCI-medische wetenschapper Tito Fojo van wat tot nu toe is bereikt met deze benadering van precisie-medicijnen in de oncologie is nogal teleurstellend. Tussen 2006 en 2017 heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) 86 geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van solide tumoren. Deze *magic bullet*-geneesmiddelen hadden een mediane progressievrije overlevingswinst van 2,55 maanden (Cancerworld, 2017). Een behoorlijk aantal geneesmiddelen leverde geen overlevingsvoordeel op, maar met totaal geschatte ontwikkelingskosten van honderden miljarden dollars. We moeten eerlijk zijn en accepteren dat een deel van de reden waarom gerichte therapieën hun belofte niet nakomen, is dat we de neiging

hebben de biologische complexiteit van het menselijk lichaam te onderschatten en het moeilijk vinden om de *magic bullet*-mythe los te laten. Tegelijkertijd is het tot slot goed om te benadrukken dat diezelfde *magic bullet*-mythe iedere keer weer in staat is om grote sommen geld te mobiliseren voor voortgaande technologische innovatie in de geneeskunde en farmacie *for better and for worse*.

Referenties

- Angell M.** The truth about the drug companies; How they deceive us and what to do about it. Random House, 2004), 237-259.
- Anoniem** ("Med. Weekbl") Misbruik van aspirine. De Telegraaf 11-04-1910 (Delpher, geraadpleegd 08-08-2018).
- Brandt AM, Gardner M.** The Golden age of medicine? In: Cooter R. Pickstone J. Medicine in the 20th Century. Harwood Academic Publishers 2000: p. 21-37.
- Breinl A, Todd JL.** Atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. BMJ 1907; 2403: 132-134.
- BT.** The Book of Life, internetbron: <http://home.bt.com/news/on-this-day/june-26-2000-the-book-of-life-falls-open-as-scientists-crack-the-human-genome-11363988716324> (bezocht op:12-08-2018).
- Cancerworld.** 2017. Internetbron: <http://cancerworld.net/news/6446tito-fojo-cancer-drugs-not-delivering-on-their-potential/> (bezocht op:12-08-2018).
- Chandler AD.** Shaping the industrial century. Harvard University Press, 2005.
- Cramer T.** Building the "world's pharmacy"; the rise of the German pharmaceutical industry, 1871-1914. Business History Review 2015; 89: 43-73: 59-60.
- Cramer T.** Building the "world's pharmacy"; the rise of the German pharmaceutical industry, 1871-1914. Business History Review 2015; 89: 43-73: 69-71.
- De Kruif P.** The microbe hunters. Ribbon Books 1926.
- De Kruijf P.** A man against insanity. Grove 1957.
- De Ropp RS.** Drugs and the mind. Grove 1957.
- Deloitte.** 2018 Global life sciences outlook. Internetbron: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-ls-outlook-2018.pdf> (bezocht op: 09-08-2018).
- Ehrlich P.** Address in pathology, on chemotherapy. BMJ 1913; 2746: 353-359.
- Gijswijt M.** Amsterdam University Press 2005; 381-401. ISBN 9053567992.
- Greene JA.** Prescribing by numbers; drugs and the definition of disease. The Johns Hopkins University Press 2007.

Greiling W. Im Banne der Medizin; Paul Ehrlich, Leben und Werk. Econ-verlag 1954; 141-145.

Greiling W. Im Banne der Medizin; Paul Ehrlich, Leben und Werk. Econ-verlag 1954; p. 112-115.

Hadaegh P. Schenato L, Lin SY, Wai Yiu, C. The Global Pharmaceutical Market. Internet bron: <https://pdfs.semanticscholar.org/3618/49709256355ed5632b4aa6153affd0bd2d17.pdf> (bezocht op: 09-08-2018).

Hansen B. New Images of a new medicine: visual evidence for the widespread popularity of therapeutic discoveries in America. *Bull Hist Med* 1999; 73: 629-78, p. 630.

Healy D. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press 2002;

Herzberg D. Happy pills in America; From Miltown to Prozac. The Johns Hopkins University Press 2009.

Huxley TH. The connexion of the biological sciences with medicine. *Lancet* (1881) ii, 272-6.

Internetbron 1: https://de.wikipedia.org/wiki/Adolf_von_Baeyer (geraadpleegd 10-08-2018).

Internetbron 2: https://nl.wikipedia.org/wiki/Syndroom_van_Reye (Geraadpleegd 08-08-2018).

Lesch JE. The first miracle drugs. Oxford University Press, 2007; p. 17-19.

Liebenau J. Medical Science and Medical Industry. The Johns Hopkins University Press 1987.

Masters D. Miracle drug. Eyre & Spottiswoode 1946.

Moore B. The history of organic compounds of arsenic in the treatment of protozoan diseases. *BMJ* 1916; 2887: p. 616-618.

Pharmaceutisch Weekblad (DVD 1864-2000), 1899. (geraadpleegd, 09-08-2018).

Pieters T. Snelders S. Antidepressiva van 1950 tot heden. Een halve eeuw op chemische wolken. *Maandblad voor Geestelijke volksgezondheid* 2005; 60, 207-22, p. 214.

Pieters T. Snelders S. Mental ills and the 'hidden history' of drug treatment practices. In: *Psychiatric cultures compared. Psychiatry and mental health care in the twentieth century: Comparisons and approaches.*

Pieters T. The antidepressant era revisited: Towards differentiation and patient-empowerment in diagnosis and treatment. In Greg Eghigian (ed), *The Routledge History of Madness and Mental Health.* Routledge 2017; p. 379-390, p. 379.

Pieters T. Toverbal met venijn: De vele gedaanten van aspirine. *Pharmaceutisch Weekblad* 2014; 14:46-47.

- Rinsema TJ.** Aspirine: De ontdekking van een wereldmiddel. *Geschiedenis der Geneeskunde* 7 2001; 6: 356-360.
- Rinsema TJ.** De natuur voorbij; Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen. Thesis 2000; 53-75.
- Roersch van der Hoogte A, Pieters T.** Advertenties voor hypnotica en sedativa in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1900-1940: Historische veranderingen in de vorm en inhoud van een informatiebron voor artsen. 2010; 139-154.
- Schweitzer H.** Ehrlich's chemotherapy—A new science. *Science* 1910; 832: 809-823.
- Sneader W.** Drug discovery; A history. Chicester, Willey 2005.
- Sokoloff B.** The Miracle drugs. Ziff-Davis Pub. Co. 1949.
- Sörgel F, Bulitta J, Landesdorfer C, Keppler B.** Vom farbstoff zum rezeptor: Paul Ehrlich und die Chemie. *Nachrichten aus der Chemie* 2004; 52: 777-782.
- Strasser BJ.** Magic bullets and wonder pills: making drugs and diseases in the twentieth century. *Historical Studies in the Natural Sciences* 2008; 38: 303-312.
- Van der Gronde T, Leufkens HG, Pieters T.** Response to proposal for a novel cancer drug pricing model. *Nat. Rev. Clin. Oncol* 2018; 15: 528.
- Van der Gronde T, Uyl-De Groot CA, Pieters T.** Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: a systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLoS ONE* 2017.
- Weatherall M.** Drug treatment and the rise of pharmacology. Cambridge University Press 1996:p. 269-73.
- Weatherall M.** In search of a cure. Oxford University Press 1990: p. 44.
- Wood AJJ.** A proposal for radical changes in the drug-approval process. *N Engl J Med* 2006; 355: 618-623.

DR C RIJCKEN



Claudia Rijcken heeft farmacie gestudeerd in Groningen en een doctoraaltraject bij de vakgroep farmaco-epidemiologie afgerond.

Na een jaar in een ziekenhuisapotheek en 7 jaar in de openbare apotheek gewerkt te hebben, heeft ze 7 jaar in (inter) nationale klinisch onderzoeksrollen met toenemende verantwoordelijkheid bij Organon en Novartis gewerkt. Daarna werkte ze bijna 5 jaar als directielid bij Novartis Nederland als hoofd Patient Access

en Public Affairs en combineerde dat met een rol als Key Accountmanagement Lead voor Regio Europa. Momenteel werkt Claudia als Regio Europa Digital Innovation and Performance Director bij Novartis.

Daarnaast maakt ze – samen met een groep nationale en internationale co-auteurs - een interactief leerboek over de toekomst van de digitalisering van farmaceutische patiëntenzorg. Claudia is tevens strategisch adviseur van een aantal health start-ups binnen de Brightlands Innovation Factory.

C Rijcken

Wearables die onze gezondheid 24/7 in kaart brengen. Algoritmes en kunstmatige intelligentie die ons overtuigen om ons gedrag te veranderen, liefst naar gezondere leefstijlen en betere therapietrouw. Spraak- en bottechnologie die onze huiskamers binnenkomt, ons - gevraagd of ongevraagd - van advies voorzienend omtrent alle aspecten van farmaceutische zorg. En patiënten die niet langer fysieke apotheken bezoeken, maar een bundel aan nieuwe digitale kanalen aanspreken om in hun farmaceutische behoeften te voorzien.

Het is overduidelijk: onze samenleving is de vierde revolutie ingeschoten, alsmede het tijdperk van het Antropoceen en *omnia mutantur, nos et mutamur in illis*: alles verandert en wij veranderen mee.

Dit artikel gaat over kansen die technologische veranderingen bieden voor farmaceutische zorg, hoe digitale toepassingen patiëntenuitkomsten verder kunnen verbeteren en hoe zorgpaden de dag na morgen eruit kunnen gaan zien.

Zorgsystemen onder druk

Richting 2040 wordt verwacht dat onze globale uitgaven aan zorg stijgen van 6 biljoen USD naar 18 biljoen USD (Global, 2017). Dat heeft alles te maken met een wereldwijde veroudering van de populatie, een langere overleving na ziekte en de beschikbaarheid van betere, maar vaak relatief duurdere interventies.

De Verenigde Naties verwachten dat we in de komende 5 jaar de grens van 8 miljard mensen gaan overschrijden (United Nations - Department of Economic and Social Affairs - Population Division, 2017) en dat heeft op langere termijn een enorme impact op de zorgkosten. Deze zullen naar alle waarschijnlijkheid vrijwel verdubbelen. Alhoewel de toekomstige bevolkingsgroei in Nederland veel minder groot wordt geschat dan bijvoorbeeld in Azië, zal ook bij ons de druk op zorgkosten verder toenemen. Er zijn verwachtingen die stellen dat in 2040 de kosten in Nederland zijn verdubbeld tot een bedrag van 174 miljard euro. Op dit moment liggen die zorgkosten op ruim 5.000 euro per persoon per jaar. Het groeiscenario houdt in dat de zorguitgaven van een Nederlandse burger zal toenemen tot 9.600 euro per persoon per jaar. Dat blijkt uit een berekening van het Trendsce­nario Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (VTV, 2018).

Voor veel, zo niet alle burgers, de overheid en de betal­ers is dit een zeer onwenselijk scenario.

Ten einde deze groei om te buigen naar een duurzamer model, zullen we creatieve oplossingen voor de anomalieën in ons huidige systeem moeten identificeren. In onze hele zorgketen is er ruimte voor verbetering, ondanks dat het Nederlandse zorgsysteem een van de kwalitatief meest hoogstaande ter wereld is. Silo-inrichting, bureaucratie, administratieve lastendruk, kwaliteitsproblemen en onderbezetting zijn onder andere factoren die onderhevig zijn aan optimalisatie. Zorgtechnologieën kunnen op al deze aspecten een positieve invloed hebben.

Briljante mislukkingen en vermindering van verspilling

Om te bepalen waar digitalisering de grootste waarde kan hebben binnen de farmaceutische keten, moeten we eerst de keten analyseren.

Tot dusver halen slechts 5 van de 10.000 aangeduide potentiële target-productprofielen uiteindelijk de markt. Daarom zijn geneesmiddelen een mooi voorbeeld van briljante mislukkingen. Een Briljante Mislukking[®] is een poging om waarde te creëren waarbij geen vermijdbare of verwijtbare fouten zijn gemaakt en desondanks het oorspronkelijk gewenste resultaat niet is behaald (zijnde alle geneesmiddelen die bedacht waren, haalden de markt) (Iske, 2018).

Echter, als van al deze ervaring is geleerd, dan moeten deze leerervaringen ook worden gedeeld. Want als de middelen dan uiteindelijk de markt halen, dan hebben veel medicijnen het gezicht van ziektebeelden briljant veranderd. Sinds de 80-er jaren hebben we de sterftecijfers als gevolg van HIV zien dalen naar 80%, sinds de 90-er jaren is dood door kanker met 20% gereduceerd en recentelijk zagen we dat 90% van de patiënten met hepatitis C volledig kunnen genezen met een 12-weekse medicijnkuur (EFPIA, 2018).

Technologie heeft het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen sterk veranderd, en gaat het in de komende jaren nog drastischer veranderen. Quantumcomputers gaan zorgen voor veel snellere beschikbaarheid van kennis omtrent aangrijpingspunten van ziekten, inzicht in het genoom maakt geïndividualiseerde behandeling mogelijk (en dus minder mislukkingen) en adaptief klinisch studiedesign kan onderzoek – vaak op afstand bij de patiënt thuis – aanzienlijk versnellen. Zo maar een aantal ontwikkelingen die maken dat de huidige voorspelling is dat de tijd tot ontwikkeling van een geneesmiddel in de komende decennia mogelijk met 50% kan worden gereduceerd. Binnen de farmaceutische keten valt ook juist in het gebruik van geneesmiddelen nog veel te verbeteren, hier is juist veel minder vaak sprake van briljante mislukkingen, daar een groot gedeelte van fouten vermijdbaar is of gaat worden. De WHO startte daarom in 2017 een wereldwijd initiatief om de 42 miljard USD globale kosten,

gerelateerd aan verkeerd geneesmiddelgebruik, te reduceren tot de helft in de komende 5 jaar (WHO, 2017). Fouten in medicatie ontstaan dikwijls door zwaktes in medicatie-informatiesystemen en/of menselijke factoren zoals vermoeidheid, slechte werkomstandigheden of personele druk, wat uitmondt in verhoogde risico's in voorschrijf-, uitvoer-, administratie- en monitoringactiviteiten.

In Nederland waren in 2004 en 2008 zo'n 10.000 tot 16.000 van de acute ziekenhuisopnames per jaar het gevolg van (incorrecte) inname van geneesmiddelen. Het Ministerie van VWS stelde in 2009 aanbevelingen op, in het zogeheten HARM Wrestling (HW)-rapport, om deze vermijdbare opnames tegen te gaan. Tussen 2009 en 2013 zijn de potentieel vermijdbare opnames niet afgenomen, maar juist toegenomen, vooral in de groep 65-plussers (VWS, 2017).

Daarnaast is veel literatuur gepubliceerd omtrent de torenhoge kosten die gemoeid gaan met therapie-ontrouw, getallen die wereldwijd de 300 miljard USD overschrijden (Viswanathan, Golin, Jones *et al*, 2012) en die ook in Nederland zeer hoog zijn. Therapieontrouw heeft in ons land grote gevolgen voor de gezondheid van patiënten en kost jaarlijks miljarden euro's aan werkverzuim, extra behandelingen en ziekenhuisopnames.

Voormalig minister van Volksgezondheid Ab Klink rekende in 2012 uit dat therapieontrouw jaarlijks 9 tot 13 miljard aan productiviteitsverlies voor ons hele zorgsysteem veroorzaakt, en enkele honderden miljoenen aan ziekenhuisopnames kost. Patiënten die hun medicijnen niet (goed) gebruiken, worden sneller ziek, hebben meer en duurere behandelingen nodig en verzuimen vaker op hun werk. Uit internationaal onderzoek blijkt dat er 771 redenen bestaan waarom patiënten hun medicijnen niet (goed) gebruiken, variërend van vergeetachtigheid tot ontkenning van de ziekte en geldgebrek (de bijdrage voor medicijnen moet worden betaald uit het eigen risico) (Volkskrant, 2017).

Noodzaak voor circulaire farmaceutische zorg

Er is dus een grote noodzaak voor het creëren van lucht in het farmaceutische zorgsysteem, wat enerzijds gaat leiden tot een gegarandeerde, solidaire toegang tot farmaceutische zorg, anderzijds kwaliteit kan verbeteren en daarnaast complexiteit en verspilling zo veel mogelijk zal tegengaan.

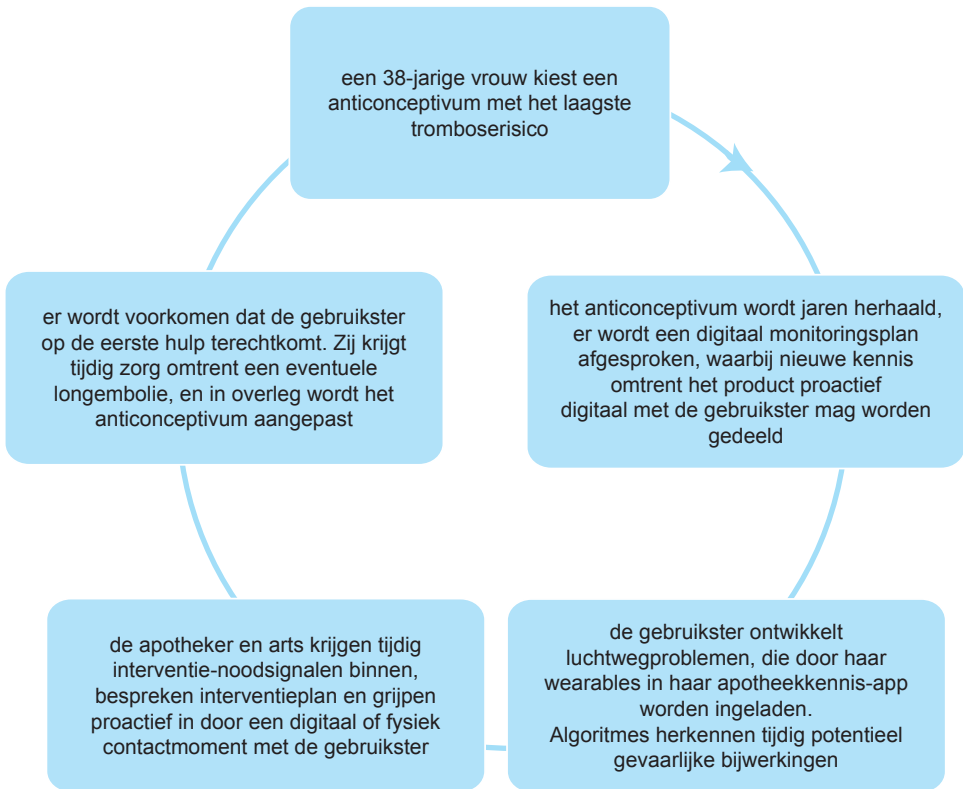
Je zou dit *circulaire farmaceutische zorg* kunnen noemen. Circulair is een begrip dat afgeleid is uit de economie en als doel heeft om herbruikbaarheid van producten en grondstoffen te maximaliseren en waardevernietiging te minimaliseren.

Deze oriëntatie op productoptimalisering kan worden geëxtrapoleerd naar zorgproducten en -diensten. Het huidige farmaceutische zorgsysteem is relatief lineair; goede zorg wordt afgeleverd, maar er is zowel ruimte voor verbetering van integratie van follow-up kennis over de patiënt als ook ruimte voor het leren van fouten die niet tot het gewenste resultaat hebben geleid, welke beide tot circulaire verbetering van een persoonlijk zorgpad leidt.

Een praktijkvoorbeeld: binnen de 3 klassen anticonceptiva werd in het begin van deze eeuw algemeen aangenomen dat de derdegeneratie-anticonceptie het minste risico op trombotische bijwerkingen geeft. Echter, in het begin van het tweede decennium van deze eeuw werd bekend dat bij een aantal van deze producten toch een verhoogd tromboserisico bestond en zorgverleners werden massaal geïnformeerd om gebruiksters hiervan op de hoogte te stellen. Tot op de dag van het schrijven van dit artikel zijn er gebruiksters die deze informatie door allerlei redenen niet hebben ontvangen of begrepen, deze middelen zijn blijven gebruiken en symptomen van bijvoorbeeld een longembolie te laat of niet herkennen. Hierdoor belandt een deel van deze groep uiteindelijk – vaak na te lang doorlopen met onduidelijke klachten - in dure ziekenhuisopnames, langdurig ziekteverlof of nog ernstigere situaties.

In de kennisintensieve samenleving waarin we ons momenteel bevinden, zou dit eigenlijk niet meer mogen gebeuren. In een circulair farmaceutisch model, gebruikmakend van data uit alle technologische innovaties die ons momenteel voorhanden zijn, zou de bovenstaande praktijkcasus bijvoorbeeld kunnen worden begeleid als uiteengezet in figuur 1.

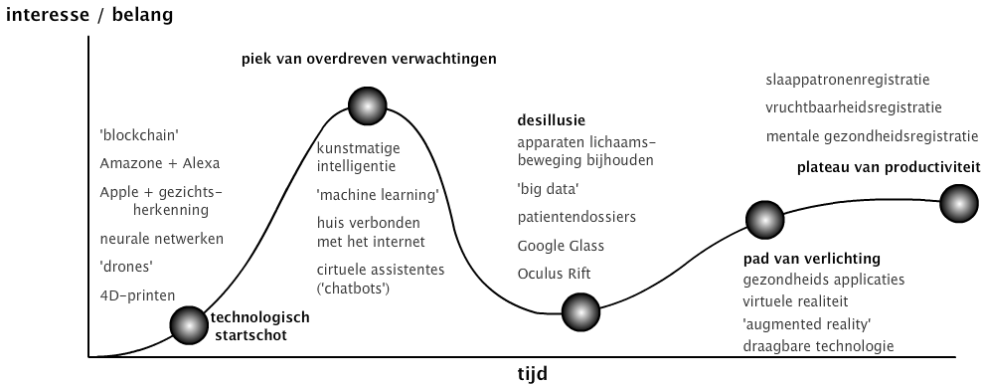
In het scenario zoals beschreven in figuur 1, nemen apothekers een soort van Tesla-achtige rol in. De Tesla-fabriek kan op afstand bepalen of er defecten aan het ontstaan zijn. Zij contacteren pro-actief de eigenaar van de auto, voeren preventief onderhoud en updates aan de auto door en voorkomen daarmee erger. In de farmaceutische zorg zou dit kunnen betekenen dat, door op afstand de data van de patiënt te (mogen) monitoren, in een vroege fase potentiële complicaties kunnen worden gesignaleerd en de gezondheidstoestand kan worden 'gerepareerd' voordat de patiënt 'stil komt te staan'.



Figuur 1. Voorbeeld van circulaire farmaceutische zorg.

Digitale data die circulaire farmaceutische zorg mogelijk gaan maken

De innovatiegraad in onze samenleving groeit exponentieel. Het *Health Internet-of-Things* maakt dat onze hele leefomgeving meetbaar wordt gemaakt, zo ook onze gezondheidsdata. Het onderstaande plaatje geeft mooi weer hoe de ontwikkeling van de opname van deze zorgtechnologieën verloopt:



Figuur 2. Ontwikkelingscurve van digitale gezondheidstechnologie (bron: www.healthcare.digital).

Binnen deze digitale gezondheidsrevolutie zijn een aantal ontwikkelingen in het bijzonder relevant voor de farmaceutisch zorgverlener van de toekomst, zie tabel 1. Dit artikel heeft helaas te beperkte ruimte om gedetailleerd te beschrijven welke impact al deze afzonderlijke technologieën op de diverse onderdelen van het farmaceutische zorgproces hebben. Daarom beperkt dit artikel zich tot een advies hoe farmaceutische zorgverleners met de digitalisering rondom bijvoorbeeld digitalisgebruik – het thema van het Anselmus Colloquium 2018 - om kunnen gaan.

digitale technologie	kennis relevant voor circulair zorgproces
gezondheids- en zorgapps	data omtrent gezondheidstoestand en geneesmiddelkennis/-gebruik
wearables	data omtrent gezondheidstoestand en geneesmiddelkennis/-gebruik
artificiële intelligentie	data-algoritmes voor verbeterde farmaceutische inzichten
stemgestuurde zorgproducten	data afkomstig van farmaceutisch zorg in huiskamer
virtual & augmented reality	data omtrent bijvoorbeeld begrip ziekte, behandeling en/of leefstijl
blockchain	datakoppeling, vermindering silo-situatie, patiënt besluit over verspreiding eigen gegevens, fouten-/risicoreductie
digital therapeutics	data omtrent gedrag, gezondheidstoestand en geneesmiddelkennis/-gebruik
robotisering	data omtrent gebruik en inzet van farmaceutische zorg in huiskamer
genotypering	data leidend tot <i>personalised medicine</i>
3D-printen	data leidend tot <i>personalised medicine</i>

Tabel 1. De impact van een aantal digitale technologieën op het farmaceutisch zorgproces.

Randvoorwaarden voor succes

De opkomst van dataverbindingen binnen wat wel wordt genoemd *The Internet of Everything and EveryOne* biedt briljante perspectieven voor slimme analyse teneinde preventie van ziekte en van fouten te verbeteren. Welke patiënten lopen het grootste risico op therapie-ontrouw, welke ziektebeelden hebben de grootste winst van een *virtual reality gaming concept* of welke groep patiënten heeft met de grootst mogelijke zekerheid frequente humane apotheekzorg nodig ...? Zomaar een aantal vragen die in de toekomst makkelijker kunnen worden beantwoord wanneer we holistische data-analyse onze huidige kennis en aanpak laten aanvullen.

De apotheker (samen met de arts) van de toekomst zal in toenemende mate iemand worden die door slimme inzet van data, gepersonaliseerde kennis toevoegt aan de geïndividualiseerde behandeling van de patiënt en hiermee het duurzame drievoudige doel van ons zorgstelsel ondersteunt: gezondere populaties, beter behandelde patiënten en lagere kosten.

Het is zeer wel denkbaar dat de chatbots van de toekomst taal spreken, toegespitst op het niveau van de eindgebruiker, dat bijsluiters zijn afgestemd op het farmacogenetisch profiel van de patiënt en dat geneesmiddeldoseringen 100% passend zijn bij het metabolisme van het individu.

Ten einde deze futu-realistische toekomst te concretiseren, zijn er een aantal randvoorwaarden voor succes essentieel. Voorbeelden van deze condities zijn:

- *digitale kennis van de (farmaceutisch) zorgverlener*: het wordt steeds belangrijker om te begrijpen welke digitale producten waarde kunnen toevoegen aan het individuele zorgpad. Innovatie heeft immers alleen zin als het de waarde van de huidige zorginrichting verhoogt en het wordt des te belangrijker te begrijpen welke innovatie het gaat brengen tot een concrete verbetering in patiëntbeleving, in zorguitkomst en/of in zorgefficiëntie. Educatiesystemen kunnen hierin voorzien, maar ook toegankelijke globale kennis-communities en informatieplatformen zijn noodzakelijk om de apotheker van de toekomst te creëren;
- *digital single market*: standaardisatie en interoperabiliteit worden door de Europese Unie gezien als essentiële voorwaarden om de explosieve groei aan technologieën te kanaliseren op een manier dat zowel patiënt als samenleving er echt baat bij gaan hebben. Niet alleen elektronische informatiesystemen, maar ook betrouwbare *health-and-wealth*-gegevensdragers dienen hun data op uniforme wijze op te slaan, zodat er een koppel- en analyseerbaar totaalbeeld

van het individu en van populaties ontstaat. De randvoorwaarden voor een dergelijk geïntegreerd systeem zijn een waterdicht en betrouwbaar privacy- en security-omgeving;

- *data privacy*: vele invloedrijke technologen van deze tijd, zoals Bill Gates en Elon Musk, hebben al gewezen op de noodzaak van het beter reguleren van de privacyregelgeving omtrent de mens in het algemeen en de patiënt in het bijzonder. Het drama met Facebook en de activiteiten van Cambridge Analytica in 2018 hebben laten zien dat de waarschuwingen van onder anderen Gates en Musk niet overdreven waren.

Eenzijds kan worden gesteld dat de meeste wearables en apps nog onvoldoende de privacy van gebruikers waarborgen: vele voldoen niet aan de Amerikaanse (HIPAA) of Europese (GDPR) regelgeving voor data-privacy. Ook zijn gezondheidsdata vaak nog niet FAIR: Findable (vindbaar), Accessible (toegankelijk), Interoperable (uitwisselbaar) en Reusable (herbruikbaar), wat veilige en adequate data-uitwisseling hindert. Anderzijds zijn zorgadministratiesystemen nog onvoldoende ingericht op compatibiliteit van de grote hoeveelheid zorgtechnologieën die beschikbaar komt en kan er dus geen transparante, maar veilig gesloten patiëntengegevensketen worden gecreëerd. In die laatste situatie wordt overigens mogelijk voorzien wanneer blockchaintechnologie verder wordt geïntegreerd in de zorgwereld.

Het garanderen van *data privacy* is een essentiële factor voor patiënten om met een gerust hart een digitaal farmaceutisch zorgtraject in te gaan. De apotheker die anno 2018 nog steeds als een van de meest vertrouwde en toegankelijke zorgverleners te boek staat, doet er goed aan in zijn of haar digitale innovatietrajecten deze privacyfactor hoog op de agenda te zetten;

- *data security*: anno 2018 loopt de dataveiligheid in de zorg in het algemeen achter op andere branches, zoals de financiële wereld of de reisindustrie. De sector zorg en welzijn staat in 2017 bovenaan de ranglijst van datalekken: van de 10.007 datalekken die in NL zijn gemeld zijn door organisaties, was 31 procent (3.105 meldingen) afkomstig uit zorg en welzijn (ICT & Health, 2018).

Vanaf 25 mei 2018 geldt in de Europese Unie de General Data Protection Regulation (GDPR), in Nederland Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) genoemd. De AVG stelt wel strengere eisen aan de registratie van datalekken. Een organisatie moet voortaan alle datalekken documenteren en niet meer alleen de gemelde datalekken. Daarnaast zijn de boetes vanaf 25 mei hoger (tot 4% van de jaaromzet).

Ook hier moge duidelijk zijn dat farmaceutische zorgverleners en het

management in de ketens of ziekenhuizen waar ze potentieel werkzaam zijn, een ultieme verantwoordelijkheid hebben om in een zorgsysteem dat in digitale transformatie is, te blijven garanderen dat data niet gaan zwerven in omgevingen waar ze niet thuishoren:

- *single point of truth* omtrent geneesmiddelkennis. Een continue stroom van nieuwe gegevens omtrent geneesmiddelen leidt tot de noodzaak van systemen die deze groeiende kennis snel, veilig en up-to-date bij de patiënt kan brengen. Het uitgangspunt om dit te effectueren is dat er een zekerheid ontstaat dat de ingaande kennis omtrent geneesmiddelen bij chatbots, stemgestuurde toepassingen en robots is opgebouwd uit een systeem dat 100% eenduidig is. Wanneer dezelfde veiligheidsinformatie van een geneesmiddel in een bepaalde app in andere terminologieën wordt beschreven dan in een alternatieve app, dan leidt dat tot verwarring, onnodige app-ontwikkelkosten en een onzekere patiënt die potentieel zelfs additioneel risico loopt. Hetzelfde geldt wanneer informatie wel al beschikbaar is, maar te laat wordt geadopteerd door digitale kanalen en dus tot te voorkomen complicaties in het zorgproces leidt.

Het vereist een integrale samenwerking van werkelijk alle stakeholders in de zorg om dit kennissysteem rondom geneesmiddelinformatie zodanig te gaan inrichten, dat er globaal gesproken een '*single point of truth*' vigerend gaat zijn;

- *ethiek*: in een wereld met vele onzekerheden door innovaties die hoopvol lijken, maar nog niet volledig zijn gereguleerd (de wet loopt altijd op de praktijk achter), zijn kernwaarden van essentieel belang om de juiste beslissingen ten faveure van de patiënt te nemen. De kernwaarden van de apotheker zijn goed beschreven in het Handvest van de Apotheker (KNMP, 2013 - update 2017):

1. betrokkenheid bij het welzijn van de patiënt;
2. farmaceutische deskundigheid;
3. maatschappelijke verantwoordelijkheid;
4. betrouwbaarheid en zorgvuldigheid;
5. professionele autonomie.

Het actief handhaven van deze kernwaarden stelt de zorgverlener in staat om technologische oplossingen continu te wegen tegenover de noodzaak voor humane interventie en in een digitale transformatie – waar regelgeving nog onvoldoende sturing kan geven - de balans te handhaven die voor de individuele patiënt het meest passend is.

Conclusie: creëren van synergie tussen digitalis en digitaal

Dit artikel gaat niet alleen over technologische innovatie, maar ook over de sociale innovatie die noodzakelijk is om het farmaceutische zorgproces zodanig in te richten, dat ze het maatschappelijk vraagstuk van duurzame toegang tot zorg alsmede beperking van hoeveelheid van verspilling kan aangaan.

Technologie is een middel in deze, maar veel meer dan technologie zal het de gezamenlijke ambitie en daarbij behorende activiteit van alle zorgverleners zijn, die gaat bepalen of we succesvol gaan zijn in het creëren van synergie tussen digitalis en digitalisering.

Zullen we in staat zijn om tot één standaard terminologie omtrent bijwerkingenregistratie te komen, om digitale kennistools te ontwikkelen die een Tesla-achtige apotheker formeren, om digitaal patiënten in hun eigen taal toe te spreken en om eenduidig real-time omringende zorgverleners met farmaceutische kennis te ondersteunen?

Zijn we welwillend om onze digitale systemen, *wearables*, apps en *digital therapeutics* zodanig koppelbaar te maken, dat er een patiëntendossier van de wieg tot het graf ontstaat, dat 100% waterdicht is en idealiter door de mens (die soms patiënt is) zelf wordt beheerd?

Het zal combinatorische innovatiekracht en wederzijdse inzet van alle partijen vereisen om deze heilige graal waar te maken. Innovatie tussen partijen wier werkgebied historisch mogelijk niet direct overlappend is, maar die nu hun kennis gaan bundelen om met sociale innovatiedoelstellingen waarde in het zorgsysteem te brengen.

Om in termen van het Anselmus Colloquium te eindigen: wij zijn op weg naar een digitale digitalis-apotheker: de kracht van de hartritmestoornisbehandeling van digitalis, die 24/7 combinatorisch wordt versterkt met de *wearable* en app die het hartritme continu meet en de Tesla-achtige apotheker tijdig waarschuwt, wanneer het patiënt-pad proactief interventie behoeft.

De digitale digitalis-apotheker. Wij gaan een prachtige tijd tegemoet!

Referenties

- Aitken M.** (2016). *Outlook for Global Medicines through 2021*. Parsipanny: QuintilesIMS.
- Dieleman J.** National spending on health by source for 184 countries between 2013 and 2040. *Lancet* 2016; 387: 2521-2535.
- EFPIA.** (2018). *Value of medicines*. Opgehaald van EFPIA: <https://www.efpia.eu/about-medicines/use-of-medicines/value-of-medicines/>
- Global, B. o.** (2017, April 19). *Future and potential spending on health 2015–40: development*

assistance for health, and government, prepaid private, and out-of-pocket health spending in 184 countries. Opgehaald van The Lancet: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30873-5/fulltext?code=lancet-site](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30873-5/fulltext?code=lancet-site)

ICT & Health. (2018, Maart 19). *Zorg en Welzijn goed voor een derde van de datalekken in 2017.* Opgehaald van ICT&Health: <https://www.icthealth.nl/nieuws/zorg-en-welzijn-goed-voor-een-derde-datalekken-in-2017/>

Iske P. (2018). *Instituut voor Briljante Mislukkingen',.* Amsterdam: Business Contact.

Ke, X, Saksena P, Holly, A. (2011). *The determinants of health expenditure.* WHO. Geneva: WHO.

KNMP (2013 - update 2017). *Handvest van de apotheker.* Den Haag : KNMP.

Papanicolas I, Woskie L, Jha A. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA* 2018; 319: 1024-1039.

United Nations - Department of Economic and Social Affairs - Population Division. (2017). *World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables.* Working paper, New York.

Viswanathan M., Golin C., Jones C., et al, e. (2012). Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic disease in the US: a systematic review. *Ann Intern Med*, 785-95.

Volkscrant. (2017, September 22). *Honderdduizenden patiënten verzuimen medicijnen te slikken: kosten lopen in de miljarden.* Opgehaald van Volkscrant: <https://www.volkscrant.nl/wetenschap/honderdduizenden-patienten-verzuimen-medicijnen-te-slikken-kosten-lopen-in-de-miljarden~a4517965/>

VTV. (2018). *Trendscenario 2018.* Opgehaald van Volksgezondheid Toekomst Verkenning: <https://www.vtv2018.nl/trendscenario>

VWS, M. v. (2017). *Vervolg rapport medicatie veiligheid.* Den Haag.

WHO. (2017, March 29). *Medication Without Harm.* Geneva: WHO. Opgeroepen op July 18, 2017, van WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medication-related-errors/en/>

DRS K HOOGENDOORN



Karin Hoogendoorn heeft Bio-Farmaceutische Wetenschappen gestudeerd aan de universiteit van Leiden en vervolgens haar apothekersopleiding behaald aan de universiteit van Utrecht. Zij heeft twintig jaar ervaring in de farmaceutische industrie, op het gebied van productontwikkeling inclusief regulatoire zaken van vaccins, monoklonale antistoffen en advanced therapy medicinal products (ATMP's). Op dit moment is zij werkzaam als ATMP scientist/ PhD-student binnen het LUMC.

K Hoogendoorn

Inleiding

Ook binnen de wereld der geneeskunde staan de technologische ontwikkelingen niet stil. Farmaceutische producten die het genetisch materiaal in menselijke cellen specifiek kunnen veranderen of die zelf bestaan uit menselijke cellen, worden volop getest in klinische studies of zijn reeds op de markt. Deze producten vertonen veel overlap met conventionele geneesmiddelen, en zo ook de ontwikkeling daarvan. Echter, op een aantal specifieke vlakken zijn er significante verschillen.

Somatische celtherapieproducten, weefselmanipulatieproducten, geneesmiddelen voor genterapie en gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden ook wel 'geneesmiddelen voor geavanceerde therapie' (ATMP's) genoemd. Zij vormen een innovatieve en heterogene groep biotechnologieproducten, die gebaseerd zijn op levende cellen, weefsels en/of recombinant nucleïnezuren (desoxyribonucleïnezuur (DNA) en ribonucleïnezuur (RNA)), verpakt in een virale vector, een plasmide, of een cel om het genetische materiaal in het lichaam te krijgen, eventueel samen met een medisch hulpmiddel/actief implantaat.

Het gebruik van levende cellen in de medische praktijk is niet een nieuw concept. De eerste humane hematopoïetische stamcel (HSC)-transplantatie is reeds in 1968 met succes uitgevoerd in Nederland. Stamcellen, verkregen uit het beenmerg van een gezonde donor, zijn hierbij getransplanteerd naar een patiënt die leed aan leukemie. Anno 2018 is dit een standaard ingreep binnen de hematologie. Pas in het begin van de negentiger jaren van de vorige eeuw zijn stamcellen, te weten mesenchymale stromale cellen (MSC's), toegepast als medicijn voor de regeneratie van botweefsel en een aantal jaren later ook voor andere indicaties. Sinds de eeuwwisseling neemt het aantal klinische studies met ATMP's gestaag toe. Met name voor de behandeling van ziekten waarbij conventionele geneesmiddelen niet altijd het gewenste effect bereiken, zoals de ziekte van Alzheimer, Parkinson en musculaire dystrofie, worden ATMP's uitgebreid getest. Ook op het gebied van kanker vinden er al een aantal decennia tal van klinische studies met deze farmaceutische producten plaats. Echter, het duurde nog tot 2008 voordat op cel- en weefsel gebaseerde geneesmiddelen hun eigen specifieke wet kregen (verordening (EC) No. 1394/2007), met andere woorden: ook deze producten moeten worden ontwikkeld en bereid volgens GLP-, GCP-, GMP- en GDP-principes. ~~Op dit moment~~ vinden er wereldwijd meer dan 1000 klinische studies met ATMP's plaats, die voornamelijk worden uitgevoerd door kleine biotechnologiebedrijven en academische centra. Ook in Nederland zijn er bedrijven actief binnen het ATMP-veld,

zoals Kiadis, UniQure, Arthrogen, Gadeta, DCPrime, Kite Pharma en Glycostem. Academische centra die binnenshuis ATMP's produceren en klinisch testen zijn onder andere UMC Utrecht, Leids UMC, Radboud UMC, UMC Groningen, Erasmus MC en NKI/Slotervaart ziekenhuis. Tevens heeft Sanquin een ATMP-productiefaciliteit en de loonfabrikant Lonza heeft een ATMP-productiefaciliteit staan in Limburg (voormalig PharmaCell). Een aantal ziekenhuizen in ons land zijn betrokken bij het voor toediening gereedmaken en klinisch gebruik van ATMP's.

Echter, sinds de inwerkingtreding van de ATMP-verordening in 2008, is slechts voor tien producten door de Europese Commissie (EC) een handelsvergunning afgegeven, na een positief advies van de commissie voor humane medicinale producten (CHMP) binnen het Europees Medicijn Agentschap (EMA). Binnen de EMA is er een aparte commissie die wetenschappelijk advies geeft aan de CHMP over de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van ATMP's. Dit is de commissie voor geavanceerde therapieën (CAT). Van de toegelaten producten zijn er slechts acht op de markt (zie tabel 1); de overige vier medicijnen zijn alweer van de markt gehaald om verschillende redenen. De inherente complexiteit van deze innovatieve producten brengt een aantal unieke uitdagingen met zich mee voor de preklinische, klinische en farmaceutische ontwikkeling, productie en markttoelating (zie tabel 2). Zo zorgt de productie van levende cellen en weefsels voor complicaties rond batchconsistentie, proces en productanalyse, productstabiliteit en productie op grote schaal. Veel van de uitdagingen waar men tegenaan loopt binnen de ATMP-wereld zijn vergelijkbaar met de uitdagingen die men ondervond ten tijde van de ontwikkeling en commercialisatie van de eerste recombinant eiwitproducten in jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw. Uit de beperkte ervaring die men tot nu toe heeft met ATMP's kan worden geconcludeerd dat het naar de markt brengen van (betaalbare) ATMP's bewezen effectief is (positieve benefit/risk ratio). Daarnaast hebben ze een goede en consistente kwaliteit, dat geen eenvoudige opgave is in deze productcategorie.

In dit artikel worden achtereenvolgens de ATMP-classificatie, de huidige stand van het ATMP-onderzoek, met een focus op de klinische aspecten, alsook de rol van de (ziekenhuis) apotheker binnen het ATMP-onderzoek en gebruik ervan besproken.

product en classificatie	INN/beschrijvende product	indicatie	bedrijf	EMA ⁸ goedkeuring (maand/jaar)
ChondroSelect (TEP)	Characterized viable autologous cartilage cells expanded <i>ex-vitro</i> expressing specific marker proteins	Cartilage defects of the femoral condyle of the knee	Tigenix NV	10/2009 (teruggetrokken 08/2016)
Glybera (<i>in-vitro</i> GTMP ²)	Alipogene liparovec (AAV1 vector) ⁴	Hypolipoproteinaemia Type I	uniQure biopharma BV	10-2012 (teruggetrokken 10/2017)
MACI (TEP)	Autologous cultured chondrocytes	Fractures, Cartilage	Genzyme Europe BV	06/2013 (teruggetrokken 10/2014)
Provenge (SCTIMP ³)	Sipuleucel-T; autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF ⁵	Prostaat neoplasmen	Dendreon UK Ltd.	09/2013 (teruggetrokken 05/2015)
Imlygic (<i>in-vitro</i> GTMP)	Talimogene laherparepvec (HSV-1 vector) ⁶	Treatment of adults with melanoma that is regionally or distantly metastatic	Amgen Europe BV	12/2015
Holoclar (TEP)	<i>Ex-vitro</i> autologous corneal epithelial cells including stem cells	Corneal diseases stem cell transplantation	Chiesi farmaceutici SpA.	02/2015
Strimvelis (<i>ex-vitro</i> GTMP)	Autologous CD34 ⁺ cells transduced with retroviral vector containing the adenosine deaminase gene	Treatment of severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID) ⁷	GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.	05/2016
Zalmaxis (<i>ex-vitro</i> GTMP)	Allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (LANGR) and the herpes simplex 1 virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2) ⁷	Treatment in haploidentical haematopoietic stem cell transplantation	MolMed SpA	08/2016
Spherox (TEP)	Spheroids of human autologous matrix associated chondrocytes	Cartilage defects of the femoral condyle of the knee	Co.don AG.	07/2017
Alofisel (SCTIMP)	Darvadstroce; contains allogeneic expanded adipose stem cells	Treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/mildly active luminal Crohn's disease	Tigenix NV	12/2017
Kymriah (<i>ex-vitro</i> GTMP)	Tisagenlecleucel; contains autologous expanded and genetically modified T-cells	Treatment of paediatric and young adult patients (up to 25 years of age) with B-cell ALL ¹¹ that is refractory or in second or later relapse, and in adult patients with relapsed or refractory DLBCL ¹² after two or more lines of systemic therapy	Novartis Pharmaceuticals Corporation	06/2018 ¹⁰
Yescarta (<i>ex-vitro</i> GTMP)	Axicabtagene ciloleucel; contains autologous expanded and genetically modified T-cells	Treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL and PMBCL ¹³ , after two or more lines of systemic therapy	Kite Pharma Inc.	06/2018 ¹⁰

Tabel 1. ATMP's goedgekeurd in Europa (2008-juni 2018).

¹TEP = tissue engineered product; ²GTMP = gentherapie medicinaal product; ³SCTIMP = somatische celtherapie medicinaal product; ⁴AAV = adeno associated vector; ⁵PAP-GM-CSF = Pulmonaire alveolaire proteïnose granulocyt-macrofaag kolonie-stimulerende factor; ⁶ADA-SCID = adenosine deaminase severe combined immunodeficiency disease; ⁷HSV-TK Mut2 = herpes simplex 1 virus thymidine kinase; ⁸EMA = Europese medicijn agentschap; ⁹HSV-1 = disabled recombinant herpes simplex type 1 virus; ¹⁰Positief advies door EMA; ¹¹ALL = acute lymfatische leukemie; ¹²DLBCL = diffuse grote B-cel lymfoma; ¹³PMBCL = primaire mediastinale = primary mediastinal grote B-cel lymfoma.

categorie	aspect	uitdaging
preklinisch	diermodel	vaak zijn geen relevante diermodellen voorhanden om de veiligheid en effectiviteit in mensen te voorspellen
	pre-klinische veiligheidstesten	tumorgeniteitsstudies zijn vereist voor producten die gemaakt zijn vanuit pluripotente (zie later) stamcellen; voor genetherapeutica gebaseerd op virale vectoren moeten insertional mutagenese en recombinatie deficiënte virus studies worden gedaan
Klinisch	ADME/ farmacodynamische (PD) studies	veelal niet mogelijk en/ of relevant
	werkingsmechanisme	veelal onvoldoende bekend
	effectiviteit	soms pas na maanden te meten; sommige producten werken levenslang, door persistentie van de cellen in het lichaam; permanente genetische modificatie van zieke cellen
	fase-1 klinische studies	altijd in patiënten
	PK/ PD- studies	veelal niet mogelijk en/ of relevant
	toedieningsroute	veelal IV ² -infusie, soms lokale injectie (intratumoraal, hersenen, intradermaal, ruggemerg, intraoculair)
	patiëntenmonitoring	veelal gedurende jaren (10-20 jaar)
	traceerbaarheidssysteem	van donorstartmateriaal (weefselbiopt/cellen) via productieproces t/ m de patiënt vice versa; traceerbaarheidsdata moeten minimaal 30 jaar worden bewaard
farmaceutisch (kwaliteit)	productgroep	heterogeen (gebaseerd op weefsel, cellen, virale vectoren, plasmiden en/ of een combinatie hiervan)
	type formulering	veelal een dispersie/ suspensie van cellen
	dosis	veelal gebaseerd op totaal aantal (levende) cellen/ kg lichaamsgewicht of cm ² weefel
	productieproces	veelal een continu proces, zonder 'drug substance'
		veelal open en manuele productieprocessen; geen platformtechnologie; automatisering staat nog in de kinderschoenen
		veelal aseptische productie: sterilisatie middels hitte-inactivatie, gamma-sterilisatie en/ of steriele filtratie (0.2 micron filter) is niet mogelijk voor levende cel- en weefselproducten
	batchdefinitie	veelal 1 lot voor beperkt aantal patiënten; 'off-the-shelf'-producten zijn niet zo gebruikelijk
	veiligheid	inherent risico voor de transmissie van humane virussen van het donormateriaal via het productieproces naar de patiënt; potentieel viraal gecontamineerde dierlijke grond- en hulpstoffen en excipiënten
	productopslag (houdbaarheid) en transport	soms opslag bij 2-8°C of KT ⁴ (korte houdbaarheid), veelal in de dampfase van vloeibare stikstof (< -150°C) of -80°C vriezer

regulator	landschap wet- en regelgeving	nog niet volledig uitgekristalliseerd ATMP-specifieke wet- en regelgeving en expert commissie die de MAA ³ beoordeelt binnen de EMA (CAI ⁶)
ethiek	classificatie ongecontroleerde toediening van niet goedgekeurde producten publieke opinie/acceptatie	productclassificatie en productterminologie niet geharmoniseerd binnen Europa en tussen regio's stamceltoerisme het gebruik van embryonale stamcellen als startmateriaal voor de productie van ATMP's is controversieel in sommige landen in verband met geloofsovertuiging (onder andere Polen, Duitsland, Italië)
vergoeding door ziektekostenverzekeraar	kosten	in veel gevallen dure producten (20.000-1.000.000 Euro) per behandeling
overige	donorgegevens	de data van de donor van cellen en weefsels moeten minimaal 30 jaar worden bewaard binnen een "tissue establishment"

Tabel 2. Specifieke aspecten van ATMP's, die deze farmaca onderscheidt van niet-ATMP's.

¹ADME = absorptie, distributie, metabolisme, eliminatie; ²PK = farmacokinetiek; ³IV = intraveneus; ⁴KT = kamertemperatuur; ⁵MAA = marketing autorisatie applicatie; ⁶CAI = Commissie voor geavanceerde therapieën.

Classificatie van ATMP's

ATMP's kunnen op vele manieren worden geclassificeerd, onder andere:

1. gebaseerd op de indicatie, zoals neurologie, cardiovasculair, oogziekten.
2. of het product cellen en/of weefsels bevat van een bepaalde donor:
 - a. het startmateriaal wordt verkregen van dezelfde persoon (veelal de patiënt) die het product ontvangt (autoloog), met andere woorden de donor = ontvanger;
 - b. het startmateriaal wordt verkregen van een (gezonde) vrijwilliger (allogeen) en het product wordt aan een andere persoon (patiënt) toegediend;
 - c. het startmateriaal wordt verkregen van een dier (xenogeen); bijvoorbeeld de transplantatie van varkenseilandjes aan patiënten die lijden aan diabetes mellitus (DM) type I.
3. de potentie (biologische activiteit) van de cellen: bijvoorbeeld pluripotent, multipotent. (zie tabel 2).
4. het *in-vivo* werkingsmechanisme: farmacologisch, immunologisch, metabool of regeneratief (dit wil zeggen regeneratie, reparatie of vervanging van humaan weefsel);
5. de onderliggende technologie van het product. Deze indeling wordt gebruikt als de basis voor de bespreking van de verschillende type ATMP's en klinische aspecten in dit artikel (zie Mount *et al*, 2015):
 - a. somatische celtechnologieën (zie sectie 3.1 voor definitie);
 - b. *ex-vivo* genterapie (= buiten het lichaam genetische modificatie van cellen, meestal gebruikmakend van virale vectoren voor de modificatie);
 - c. *in-vivo* genterapie (= in het lichaam genetische modificatie van cellen, gebruikmakend van virale vectoren of andere systemen, bijvoorbeeld plasmiden, om het genetische materiaal (DNA/RNA) in het lichaam af te leveren op de plaats van werking);
 - d. genomediting technologieën;
 - e. technologieën gebaseerd op de plasticiteit van de cellen;
 - f. driedimensionale technologieën (3D-*printing*);
 - g. combinatie van de bovenstaande technologieën;
 - h. celtype: MSC, dendritische cel (DC), T-cel, HSC;
 - i. het regulatoire classificatiesysteem, zoals in de volgende twee secties kort uiteengezet.

Wanneer is een product een stamceltransplantatieproduct, en wanneer een geneesmiddel, dus een ATMP?

Een product, gebaseerd op humane cellen en/of weefsels, kan een transplantatieproduct zijn (bijvoorbeeld HSC-transplantatie, zoals hiervoor beschreven, zie figuur 1), waardoor het automatisch onder de cel- en weefseltransplantatie wet- en regelgeving valt (in Nederland de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (WVKL) (zie referentie) of een geneesmiddel, waardoor het onder de farmaceutische wet- en regelgeving valt (zie referentie). Of een product binnen de ene of de andere categorie valt, wordt bepaald door volgende drie criteria waaraan moet worden voldaan om een transplantatieproduct te zijn en dus **niet** een geneesmiddel:

1. de cellen/ weefsels zijn *niet* substantieel gemanipuleerd (zie tabel 4 voor definitie van 'manipulatie');
2. de cellen/ weefsels worden voor dezelfde essentiële functie(s) in de donor en de ontvanger (patiënt) gebruikt; dit wordt ook wel 'homologe toepassing' genoemd;
3. de cellen/ weefsels wordt niet gecombineerd met een medisch hulpmiddel of een actief implantaat.

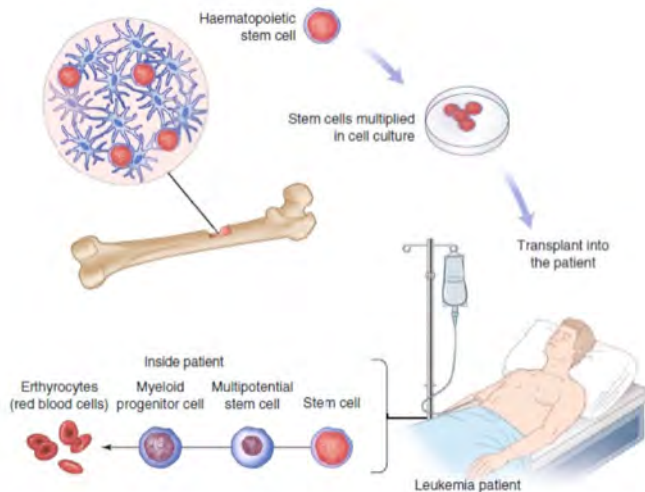
Indien een product voldoet aan bovenstaande drie criteria, is het geen geneesmiddel en hoeven er noch preklinische, noch klinische studies te worden uitgevoerd, hoeft het product niet conform GMP te worden geproduceerd en is er geen markttoelating via de centrale procedure (CAT-CHMP (EMA) - EC) noodzakelijk. Dit scheelt enorm veel werk, tijd en kosten. Echter, marktexclusiviteit is niet van toepassing voor dergelijke producten en het vergoedingssysteem is anders geregeld dan voor farmaca.

ATMP-classificatie in Europa

Binnen Europa bestaan er vier categorieën van ATMP's, te weten:

1. geneesmiddelen voor genterapie (GTMP's), zowel *ex-vivo* als *in-vivo*;
2. weefselmanipulatieproducten (= *tissue engineered products* (TEP's));
3. geneesmiddelen voor somatische celtherapie (somatische celtherapie medicinale producten (SCTMP's));
4. combinatie-ATMP's.

De regulatoire definitie van deze vier productklassen, alsook voorbeelden van producten die in de handel zijn/ waren (zie tevens tabel 1), staat in tabel 5. De CAT adviseert of een product wel of niet een ATMP is en zo ja, wat voor soort ATMP, de zogenaamde classificatieprocedure. Dit is een vrijwillige procedure, dus geen vereiste om een product preklinisch of klinisch te testen of naar de markt te brengen.



Figuur 1. Schematische weergave van humane hematopoïetische stamcel (HSC) transplantatie, ook wel beenmergtransplantatie genoemd. Het transplantaat bevat HSC's, die worden weggehaald bij een gezonde donor middels een beenmergpunctie en via intraveneuze infusie aan de patiënt gegeven. Indien de therapie aanslaat, migreren de HSC's naar het beenmerg van de patiënt om zich vervolgens te nestelen in niches in het beenmerg, waar ze zich kunnen ontwikkelen tot verschillende type bloedcellen. Het betreft hier dezelfde essentiële functie van de stamcellen in de donor en de ontvanger (uit: Crommelin et al, in print).

Wat is een stamcel?

De fundamentele eigenschap van een stamcel is het vermogen om te delen, met andere woorden om door meerdere en voor sommige stamcellen een oneindig aantal celdelingscycli te gaan via mitose, onderwijl de ongedifferentieerde celstatus behoudend. Tevens zijn stamcellen in staat om te differentiëren tot verschillende celtypes. Volwassen of somatische stamcellen, zoals HSC's en MSC's, embryonale stamcellen (ESC's) en *induced* pluripotente stamcellen (iPSC's) worden heden ten dage in veel klinische fase I-III studies voor verschillende toepassingen onderzocht. Stamcellen verschillen van volwassen, uitgedifferentieerde niet-stamcellen, waartoe ze kunnen uitgroeien, zoals DC's en pre- β -cellen, in het feit dat de niet-stamcellen niet meer kunnen differentiëren tot andere celtypes en zich niet meer kunnen vermenigvuldigen. Echter, sommige stamcellen of voorlopercellen, zoals huid- en spiercellen, kunnen zich wel vermenigvuldigen maar niet meer differentiëren in andere celtypes. In tabel 3 wordt dit verder toegelicht. ESC's en iPSC's zijn in staat om zich in kweek oneindig te delen. Humane hematopoïetische stamcellen kunnen zich niet oneindig vermenigvuldigen *ex-vivo*. Na een bepaald aantal celdelingen gaan de cellen dood.

stamceltype	afkomst	potentie	toepassing
volwassen (somatische) stamcel	cellen die voorkomen in kleine aantallen in vele weefseltypes, vaak in een specifieke en welgedefinieerde niches	multipotent: cellen kunnen differentiëren tot cellen van het betreffende weefsel, waarin ze voorkomen	neurale stamcel- en limbale stamcelproducten zijn in preklinisch en fase-1 klinisch onderzoek
MSC's (groep van volwassen stamcellen)	mesoderme lineage cellen, die voorkomen in stromaal of connectieweefsel, zoals beenmerg, vetweefsels, en de navelstreng;	multipotent: een heterogene groep van cellen, die lijken op stamcellen, en kunnen differentiëren tot cellen van het connectieve weefsel, zoals chondrocyten, osteoblasten en adipocyten	preklinisch en fasen 1-3 klinisch onderzoek; commerciële producten Prochymal® en Alofisel®
navelstrengbloed MSC's (primitieve stamcellen, tussen ESC's en volwassen stamcellen in ontwikkeling)	een specifieke subsoort van MSC's, geëxtraheerd uit navelstrengbloed bij de geboorte	multipotent: moet nog verder worden uitgezocht tot welke cellen ze kunnen differentiëren	private celbanken (biobanken) voor de ingevroren opslag van navelstrengbloed monsters; preklinisch en fase-1-2 klinisch onderzoek
ESC's (geen volwassen stamcellen)	<i>ex-vivo</i> kweek van de binnenste celmassa van een 5-9 dagen oud embryo (blastocyt)	pluripotent: cellen kunnen differentiëren tot alle celtypes van het lichaam, behalve de placenta en de navelstreng	belangrijke bron van allerlei soorten gedifferentieerde cellen voor researchdoelinden, preklinisch en fase-1 klinisch onderzoek
iPSC's (geen volwassen stamcellen)	<i>ex-vivo</i> kweek van volwassen cellen, zoals huidcellen, die via de-programmering in ongedifferentieerde cellen worden omgezet en vervolgens via re-programmering in specifieke gedifferentieerde cellen worden omgezet.	pluripotent (zie ESC's), alhoewel specifieke differentiatie technieken nog volop in ontwikkeling zijn	autologe oorsprong van iPSC's: als ziektemodel; geneesmiddel-screening tool; geneesmiddel-toxicologisch onderzoek; preklinisch en fase-1 klinisch onderzoek. Human leucocyte antigen (HLA)- <i>gematchte</i> allogene iPSC-lijnen in research en preklinisch onderzoek. Middels genoom editing technologieën worden universeel toepasbare iPSC-lijnen ontwikkeld die géén HLA-klasse-I-moleculen op hun oppervlak presenteren, waardoor HLA-match niet meer nodig is

Tabel 3. Afkomst, karakteristieken en toepassing van stamcelproducten.

Technologieën

Alhoewel ATMP's kunnen worden ingedeeld op basis van het regulatoire classificatiesysteem (zie eerder), kan de diversiteit van deze innovatieve groep van biotechnologieproducten wellicht beter worden geïllustreerd aan de hand van de classificatie volgens de toegepaste technologie om het product te maken (Mount *et al*, 2015). In deze sectie leggen wij aan de hand van concrete voorbeelden uit de preklinische, klinische en/of commerciële praktijk de verschillende technologieën uit.

Somatische celtherapietechnologieën

Het betreft hier cel- en weefselproducten, gebaseerd op volwassen (somatische) cellen, die worden geïsoleerd uit gezonde donoren (allogeen) of uit patiënten die zelf donor en ontvanger zijn (autoloog). Deze cellen worden vervolgens in een GMP-omgeving gemanipuleerd, gebruikmakend van purificatie, celkweek en/of differentiatiestappen, om tenslotte, na het formuleren en invullen in de primaire container, te worden (terug) gegeven aan de patiënt. Dit laatste geschiedt na vrijgifte-analyse en QP-vrijgifte.

Materialen en apparaten die worden gebruikt voor de productie van deze ATMP's, zoals kweekmedium, groeifactoren, buffers, kolommen, bioreactoren, etc., komen voor een behoorlijk deel overeen met die van recombinante eiwitproducten.

Voorbeelden van dergelijke producten zijn SCTMP's, gebaseerd op chondrocyten, HSC's, MSC's, huidstamcellen en immuuncellen (B- en T-lymfocyten). De uitdaging is dat er in het menselijk lichaam slechts een beperkt aantal van deze stam-/progenitorcellen aanwezig is. Deze cellen zijn niet altijd gemakkelijk te isoleren uit het lichaam en ze kunnen zich maar een beperkt aantal keren vermenigvuldigen buiten het lichaam voordat ze doodgaan. Het verkrijgen van grote aantallen cellen om vele producteenheden te produceren is dus niet altijd mogelijk. Ook de scheiding tussen de gewenste cellen (actieve substantie) en ongewenste cellen, die als onzuiverheden worden gezien, is niet altijd eenvoudig. Voor sommige producten, zoals MSC's, kan wel het *master en working* celbank (MCB en WCB) systeem worden toegepast, om meerdere productbatches van één donor te produceren. Echter, een strenge controle op de genetische stabiliteit van de cellen en behoud van het gewenste fenotype (zoals specifieke eiwitten en suikermoleculen op het oppervlak van de cellen, gemeten middels flowcytometrische technieken) tijdens de celkweek is cruciaal voor de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het cellulaire eindproduct.

substantiële (wezenlijke) manipulatie	niet-substantiële manipulatie
1. celexpansie (<i>ex-vivo</i> celkweek om het aantal cellen te doen vermeerderen)	1. snijden
2. differentiatie en/of activatie van cellen met behulp van bijvoorbeeld groeifactoren	2. malen
3. <i>ex-vivo</i> genetische modificatie van cellen (bijvoorbeeld met een virale vector)	3. vormen
	4. centrifugeren
	5. onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen
	6. steriliseren
	7. bestralen
	8. scheiden, concentreren of reinigen van cellen
	9. filtreren
	10. vriesdrogen
	11. invriezen
	12. cryo-preserveven
	13. vitrificeren

Tabel 4. Substantiële en niet-substantiële manipulatie stappen in het productieproces (zie verordening (EC) No 1394/2007).

Volwassen stamcellen voor stamceltransplantatie

Volwassen stamcellen worden reeds sinds de jaren zestig van de vorige eeuw toegepast voor de behandeling van verschillende vormen van leukemie. Deze stamcellen worden uit beenmerg verkregen. Deze procedure behelst de bestraling van het lichaam van de patiënt, die lijdt aan leukemie of *multiple myeloma*, om maligne cellen te doden, alvorens het HSC-transplantaat via intraveneuze (i.v.) infusie toe te dienen. In het transplantatieproduct is een beperkte hoeveelheid stamcellen aanwezig die zich, na toediening, zullen nestelen in het beenmerg van de patiënt, om aldaar te kunnen differentiëren tot bloedcellen, zoals B- en T-lymfocyten, granulocyten, monocyten, macrofagen, eosinofiele granulocyten, erythrocyten en megakaryocyten (zie figuur 1). Afstoting van het stamceltransplantaat alsook *graft-versus-host-disease* (GvHD) zijn ernstige bijwerkingen, die niet altijd kunnen worden voorkomen en ook niet altijd zijn te voorspellen op basis van de match tussen de donor van de cellen en de patiënt.

Volwassen stamcellen als geneesmiddel: immuuncellen

Met name voor de behandeling van allerlei vormen van kanker worden verschillende soorten immuuncellen ingezet, zoals DC's, tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's), $\gamma\delta$ -T-cellen, regulatoire T-cellen (Tregs) en macrofagen. Zowel cellen van autologe alsook allogene oorsprong worden als startmateriaal gebruikt om de celproducten te produceren. Immuuncellen hebben een specifiek werkingsmechanisme en bevinden zich in verschillende stadia van klinische ontwikkeling in Europa. T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn, bijvoorbeeld met lentivirale vectoren, zoals CAR-T-cellen (tabel 1 en tabel 5) worden volgens een veel complexer productieproces gemaakt dan niet genetisch gemodificeerde cellen en vallen daardoor in een andere technologieklasse, namelijk *ex-vivo* genterapie (zie pag 49 e.v.).

ATMP-classificatie	product-definitie	voorbeelden (zie tevens tabel 1)
<p>geneesmiddel voor genterapie (of genterapie medicinaal product (CTMP))</p>	<p>biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen: a) het geneesmiddel bevat een werkzame stof die geheel of gedeeltelijk bestaat uit recombinant nucleïnezuur* dat bij de mens wordt gebruikt of aan de mens wordt toegediend om een genetische sequentie te reguleren, te repareren, te vervangen, toe te voegen of te verwijderen; b) de therapeutische, profylactische of diagnostische werking van het geneesmiddel houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequenties of met het genetische expressieproduct van die sequentie. Vaccins tegen infectieziekten worden niet als geneesmiddelen voor genterapie beschouwd. Deze geneesmiddelen hebben ook een eigen set aan wet- en regelgeving. *)definitie 'nucleïnezuur': een stof, waarvan elk molecuul bestaat uit één of twee strengen nucleotiden, die samen één of twee polynucleotideketens vormen. Nucleïnezuur komt voor in desoxyribonucleïnezuur (DNA), een keten (molecuul) opgebouwd uit nucleotiden, die bestaan uit een suiker (desoxyribose), een stikstofbase (cytosine, guanine, adenine of thymine) en een fosfaatgroep en twee strengen nucleotiden vormt) en ribonucleïnezuur (RNA) nucleïnezuur dat ribose als sacharide bevat, een stikstofbase (uracil, adenine, guanine of cytosine) en een fosfaatgroep bevat en een enkele streng nucleotiden vormt). Definitie 'recombinant': combinatie van genetisch materiaal (DNA of RNA) dat met behulp van recombinant-DNA /RNA-technologie wordt geproduceerd, gebruik makend van biologische systemen (plasmiden, cellijnen, vergelijkbaar met de productie van recombinant eiwitten).</p>	<p>Glybera®; Kymriah® (autologe CD19⁺ CAR-T-cellen); Strimvelis® (genetisch gemodificeerde autologe CD34⁺-cellen)</p>
<p>geneesmiddel voor somatische celtherapie (of somatische celtherapie medicinaal product (SCTMP))</p>	<p>biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen: a) het geneesmiddel bestaat geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn, waarbij hun voor het beoogde klinische gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn gewijzigd, dan wel uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden; b) het geneesmiddel wordt aangediend als hebbende eigenschappen om een ziekte te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van deze cellen of weefsels, of voor bij de mens gebruikt dan wel aan de mens toegediend. Voor de toepassing van punt a) worden in het bijzonder de in bijlage I bij Verordening (EG) nr. 1394 /2007 genoemde manipulaties niet als wezenlijke manipulaties beschouwd (zie Tabel 4).</p>	<p>Alofisel® (allogene MSCs); bestraalde plasmacytoïde DC-lijn (allogeen), beladen met peptiden, afkomstig van tumor-antigenen)</p>
<p>weefselmanipulatie of weefseltherapie medicinaal product (TEP)</p>	<p>een product dat: a) geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat, en b) wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen of daarvoor bij de mens wordt gebruikt dan wel aan de mens wordt toegediend. Een weefselmanipulatieproduct kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong, dan wel van menselijke en dierlijke oorsprong bevatten. De cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Het kan ook aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, <i>scaffolds</i> of matrices.</p>	<p>ChondroCelect (autologe chondrocyten); Holoclar® (autologe corneale epitheelcellen, waarin tevens stamcellen aanwezig zijn)</p>

gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie	<p>aan de volgende voorwaarden moet worden voldaan:</p> <p>a) het moet als integrerend deel van het product een of meer medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder a), van Richtlijn 93/42/EEG of een of meer actieve implanteerbare medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder c), van Richtlijn 90/385/EEG omvatten, en</p> <p>b) het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan moet levensvatbare cellen of weefsels bevatten, of</p> <p>c) het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan dat niet-levensvatbare cellen of weefsels bevat, moet een werking op het menselijk lichaam kunnen hebben die kan worden beschouwd als primair voor de werking van de bedoelde medische hulpmiddelen.</p>	<p>allogene regeneratieve cellen uit vetweefsel, geëncapsuleerd in hyaluronidase zuur (TEP + medisch hulpmiddel)²; geëncapsuleerde allogenene cellen, GM-CSF³ uitscheidend + bestraalde autologe tumorcellen (GTMP + medisch hulpmiddel)</p>
--	---	--

Tabel 5. *ATMP-classificatie volgens de EU farmacuetische wetgeving (richtlijn 2001/83/EC, deel IV; zie Smith et al, 2015).*

¹CD19+ CAR-T-cellen = differentiatie cluster (CD) 19 positieve chimerische antigeen receptor (CAR) T-cellen; ²Hassan et al, 2013; ³GM-CSF = humane granulocyt-macrofaag kolonie stimulerende factor.

Volwassen stamcellen als geneesmiddel: MSC's

Mesenchymale stromale cellen, tevens multipotente stromale cellen of mesenchymale stromale stamcellen genoemd, worden voor vele klinische toepassingen getest. De origine van de cellen (beenmerg, vetweefsel, navelstrengbloed en *Watson's jelly* in de navelstreng) en de productieprocessen zijn divers. Tegenwoordig wordt in verschillende klinische centra de mogelijkheid geboden aan ouders om na de geboorte van het kind navelstrengbloed-stamcellen op te slaan in biobanken (in ampullen in de dampfase van vloeibare stikstof) voor potentieel toekomstig therapeutisch gebruik. Echter, of dergelijke stamcellen geschikt zijn als geneesmiddel, moet nog blijken. Slechts in beperkte mate is er klinische ervaring met deze cellen. Mesenchymale stromale cellen kunnen differentiëren in chondrocyten, osteoblasten en adipocyten en een aantal andere fenotypen. In allerlei preklinische modellen worden deze cellen getest vanwege hun brede palet aan potentiële functies in het lichaam. Afhankelijk van de omgeving waarin deze cellen zich bevinden, scheiden ze groeifactoren en chemokines uit, zijn angiogeen, voorkomen celdood, voorkomen fibrose of spelen een rol bij de bescherming van neuronen. In klinische fase I-III studies worden deze cellen getest voor de reparatie van bot/kraakbeen, de behandeling van long, lever, hart, neurologische en gastro-intestinale aandoeningen, de ziekte van Crohn en andere auto-immuun ziekten, GvHD na orgaantransplantatie, diabetes mellitus typen I/II en nieraandoeningen (Trounson *et al.* 2015). Mesenchymale stromale cellen worden zowel lokaal (subcutaan, in de laesie bij de ziekte van Crohn) i.v. toegediend. Er zijn klinische data die erop wijzen dat lokale toediening effectief is: bijvoorbeeld celproducten gebaseerd op MSC's die via een katheter in het hart worden geïnfundeed bij hartfalen en MSC's, uit vetweefsel geïsoleerd, die worden gekweekt en in fistels in de darm bij de ziekte van Crohn (het geregistreerde product Alofisel[®], zie tabel 1). Bij GvHD is i.v. toediening effectief gebleken. Echter, voor veel MSC-producten is het werkingsmechanisme niet exact duidelijk, zijn er weinig tot geen geschikte diermodellen voorhanden, is de definitie van de dosis niet duidelijk, is de beste toedieningsroute niet bekend of onvoldoende uitgezocht en is er weinig ervaring met productieplatforms die geschikt zijn voor productie op grote schaal voor grote fase III studies en commerciële productie. Tevens verblijven de cellen meestal kort (uren tot 1-2 dagen) in het lichaam en worden snel door de lever, mild en longen geklaard. Dit roept de vragen op in hoeverre ze op de plaats van bestemming aankomen en of ze ook therapeutisch actief kunnen zijn, met name na i.v.-toediening. Studies met gelabelde cellen zijn niet eenvoudig uit te voeren, soms niet mogelijk in verband met veiligheidsaspecten en het is de vraag welke impact

het label onder andere op de *in-vivo* activiteit van de cellen heeft. Mede hierdoor is het MSC-veld tot nu toe nog niet erg succesvol gebleken.

Andere, minder frequent gebruikte, volwassen stamcellen als startmateriaal voor SCTMP's zijn limbale stamcellen, neurale stamcellen en endothele stamcellen.

Ex-vivo genetische modificatie van cellen, gebruikmakend van virale-vectortechnologieën

De *ex-vivo* (= buiten het lichaam) modificatie van het genetisch materiaal van met name T-cellen, HSC's en MSC's, middels virale vectoren, wordt ingezet voor de behandeling van allerlei vormen van kanker, zeldzame levensbedreigende metabole ziekten en een aantal andere ziekten. Veel toegepaste virale vectorsystemen, die de cellen infecteren en daarmee het genetische materiaal overdragen aan de cellen, zijn: adeno-geassocieerde virus (AAV), herpes simplex virus (HPV), adenovirus (AV), lentivirus (LV) en gamma-retrovirus (γ -RV) (zie voor details van de meest gebruikte vectoren tabel 6). Deze vectorsystemen zijn zelf genetisch zodanig aangepast, dat ze op geen enkele wijze meer op het wildtype virus lijken en dus ook geen ziekte kunnen veroorzaken, zoals HIV, hepatitis B, etc. De cellen die buiten het lichaam genetisch worden veranderd, zijn zowel van allogene als autologe oorsprong en worden achtereenvolgens in de GMP-productiefaciliteit onder aseptische condities opgezuiverd, soms geactiveerd, genetisch gemodificeerd met de virale vector, vermenigvuldigd om meer productcellen te verkrijgen, gewassen en gecentrifugeerd, in een formulatiebuffer geresuspendeerd en afgevuld in een infusiezak of injectieflacon. Als het genetisch gemodificeerde product (GTMP) kort houdbaar is (uren-dagen bij kamertemperatuur of in de koelkast), wordt het toegediend onder bepaalde restricties, omdat niet alle vrijgiftedata dan al beschikbaar zijn. Indien het product een langere houdbaarheid heeft (maanden-jaren, meestal in de dampfase van vloeibare stikstof), wordt de vrijgifte-analyse alsook de vrijgifte van het product afgewacht alvorens het wordt toegediend.

eigenschap	retrovirus (RV)	lentivirus (LV)	adenovirus (AV)	adeno-associated virus (AAV)
genetisch materiaal	RNA	RNA	dubbelstrengs (ds) DNA	enkelstrengs (ss) DNA
genoom grootte (kilo base (kb); 1 kb = 103 bp)	7-11 kb	8 kb	26-45 kb	4.7 kb
kloningscapaciteit (kb)	8 kb	8 kb	circa 35 kb	< 5 kb
genoom vorm	geïntegreerd	geïntegreerd	episomaal	stabiel/ episomaal
diameter (nm)	100-145 nm	80-120 nm	80-100 nm	20-22 nm
tropisme (type cellen die worden geïnfecteerd)	alleen delende cellen	breed: delende en niet-delende cellen	breed: delende en niet-delende cellen	breed, niet geschikt voor hematopoëtische stamcellen
transgenexpressie (het gewenste DNA / RNA materiaal voor modificatie van humane genoom)	langzaam, continu	langzaam, continu	snel, kortstondig	middelmatig snel, kortstondig of continu
afgiftemethode	<i>ex-vivo</i>	<i>ex-vivo</i> en <i>in-vivo</i>	<i>ex-vivo</i> en <i>in-vivo</i>	<i>ex-vivo</i> en <i>in-vivo</i>
gemiddelde opbrengst (viruspartikels / ml)	< 10 ⁸	< 10 ⁷	< 10 ¹⁴	< 10 ¹³
risico op immunogeniciteit na toediening	laag	laag	hoog	gemiddeld
potentiële pathogeniciteit	laag risico	hoog risico	laag risico	geen risico
veiligheid	kans op insertionele mutagenese	kans op insertionele mutagenese	kans op inflammatoire reactie	veiligheidsrisico's op lange termijn (20-30 jaar na toediening) niet bekend
fysische stabiliteit	slecht	slecht	redelijk goed	goed

Tabel 6. Eigenschappen van virale vectoren voor *ex-vivo* en *in-vivo* gentherapie.

HSC's ex-vivo genetisch gemodificeerd

Sinds de negentiger jaren van de vorige eeuw zijn genetisch gemodificeerde HSC's gebruikt voor verschillende aandoeningen (zie tabel 7). Het voordeel van producten die gebaseerd zijn op genetisch veranderde HSC's is, dat de HSC's redelijk makkelijk kunnen worden verkregen uit perifere bloed of beenmerg, deze cellen goed te transduceren zijn met een virale vector en kunnen expanderen in gedifferentieerde langlevende cellen, die, na i.v.-toediening in de patiënt, naar verschillende plaatsen in het lichaam gaan, die toegankelijk zijn voor het bloed, zoals het beenmerg en lymfeknopen. Deze strategie kan heden ten dage goed worden ingezet voor de behandeling van ziekten van het bloed en het immuunsysteem, die gebaseerd zijn op een afwijking in slechts één gen (monogenetisch). Een voorbeeld van een product dat sinds een aantal jaren in Europa op de markt is, is Strimvelis® voor de behandeling van kinderen die lijden aan de zeldzame immunologische ziekte *adenosine deaminase severe combined immunodeficiency disease* (ADA-SCID). Door een afwijking in het gen, dat codeert voor het celreguleringsenzym ADA, hopen toxische hoeveelheden adenosinemetabolieten zich op in de cel, waardoor de kinderen allerlei infectieziekten oplopen, waar ze tenslotte aan kunnen overlijden. Om dit product te maken, worden CD34⁺-cellen, een subset van HSC's, uit het lichaam van het kind gehaald middels beenmergpunctie, in een GMP-omgeving getransduceerd met γ -RV-vectorpartikels, die een correcte kopie van het ADA-gen bevatten, daarna geëxpandeerd, gewassen en na resuspensie in een formulatiebuffer in een infusiezak afgevuld, waarna het verse product wordt teruggegeven via i.v.-infusie aan het zieke kind. Na toediening gaan de gemodificeerde CD34⁺-cellen terug naar het beenmerg, met als gevolg dat er geen adenosine metabolieten ophopen in de cellen, waardoor gezonde T- en B-lymfocyten worden aangemaakt door het beenmerg en het kind geen of veel minder last heeft van allerlei opportune infectieziekten. In de beginfase van het klinisch onderzoek hebben kinderen, die werden behandeld met RV-vectoren, leukemie gekregen ten gevolge van vector integratie in een proto-oncogeen. Door verbeteringen aan het vectorsysteem zijn deze ernstige bijwerkingen niet meer voorgekomen. Met Strimvelis® is inmiddels een aantal kinderen met succes behandeld in Italië, waar het product wordt gemaakt. Omdat het product maar kort houdbaar is, moet het zieke kind, samen met de ouder(s) reizen naar de productiesite, waarbij in de buurt het ziekenhuis is, voor toediening van het product. Dit is een enorme belasting voor de familie en ook erg kostbaar. Er wordt op dit moment gewerkt aan een vergelijkbaar product, dat kan worden ingevroren, zodat niet meer de patiënt hoeft te reizen, maar het product, zoals het geval is voor 'conventionele' geneesmiddelen. Het product moet in principe levenslang werkzaam zijn, maar dit moet nog worden bewezen. Er zijn echter wel gevallen bekend van kinderen die al 8-10 jaar ziektevrij zijn.

soort aandoening	voorbeelden
primaire immuundeficiënties	ADA-SCID ¹ (Strimvelis®), Wiskott-Aldrich syndroom, X-linked syndroom
hemoglobine gerelateerde ziekten en rode bloedcel afwijkingen	sikkelcelanemie, thalassemie
lysosomale stapelziekten en metabole ziekten	ziekte van Gaucher, mucopolysaccharidosis

Tabel 7. Kandidaten voor *ex-vivo* gentherapie met HSC's.

¹ADA-SCID = adenosine deaminase severe combined immunodeficiency disease

T-cellen ex-vivo genetisch gemodificeerd

Tumorcellen zijn getransformeerde cellen die immunogeen kunnen worden door de expressie van nieuwe antigenen (neo-antigenen) op hun oppervlak. Hierdoor kunnen ze worden herkend als niet-eigen, en dientengevolge een interactie kunnen aangaan met een specifieke antistof of receptor op het oppervlak van T-cellen, die een onderdeel vormen van het immuunsysteem (Sharpe en Mount, 2015). Echter, kankercellen bezitten ook het vermogen om het immuunsysteem te omzeilen, wat leidt tot overleving van de tumor en progressie van tumorgroei. Gedurende de laatste twee decennia zijn genetisch gemodificeerde T-cellen ingezet om selectief bepaalde kankercellen aan te vallen en op te ruimen. De *ex-vivo* genetische modificatie van T-cellen leidt óf tot de vorming van T-cellen waarvan de specificiteit van de T-cel receptor is verbeterd (TCR-therapie) óf tot de introductie van een antigeenspecifieke herkenning (receptor) op het oppervlak van de T-cel, de zogenaamde chimerische antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapie. Beide type producten werken volgens hetzelfde principe: binding van de T-celreceptor aan een specifiek antigen op een doelwitcel, wat gevolgd wordt door cellysis (celdood). De werkzaamheid van deze T-celproducten is met name aangetoond voor de behandeling van B-celleukemieën. Verklaringen hiervoor zijn onder andere: 1) B-cellen brengen op hun celoppervlak een glycoproteïne (CD19) tot expressie, dat vrijwel niet voorkomt op andere cellen en daarmee een goede target vormt voor T-celtherapie (hoge specificiteit); 2) deze kankercellen komen in de bloedbaan voor, dat de toediening, namelijk via i.v.-infusie, vergemakkelijkt. Een solide tumor is lastiger te behandelen, daar de cellen lokaal moeten worden toegediend, al dan niet via een operatie, of vanuit de bloedbaan zelf naar de tumor moeten migreren, wat tot variabele resultaten leidt. Echter, getransduceerde T-cellen worden wel degelijk klinisch getest voor lokale vormen van kanker, zoals prostaatkanker, borstkanker, glioblastoma en neuroblastoma. In Amerika zijn inmiddels twee CAR-T-producten, gericht tegen dit CD19-eiwit op het oppervlak van B-celtumoren (anti-CD19 CAR-T-immunotherapie, gebruikmakend van autologe T-cellen), op de markt, te weten Kymriah® en Yescarta®. Voor beide producten lopen er klinische studies in Nederland. In juni 2018 heeft de EMA een positieve opinie

uitgegeven voor het marketingautorisatiedossier (MAA) voor deze producten. Het is nu wachten op de uiteindelijke goedkeuring voor commercieel gebruik door de EC (zie tabel 1). Vervolgens begint de onderhandeling tussen de eigenaar van de MAA en de verzekeraars in de EU-landen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Dit is voor de goedgekeurde ATMP's een complex en in veel landen langdurig proces gebleken.

Factoren die de effectiviteit van deze producten beïnvloeden (Sharpe en Mount, 2015):

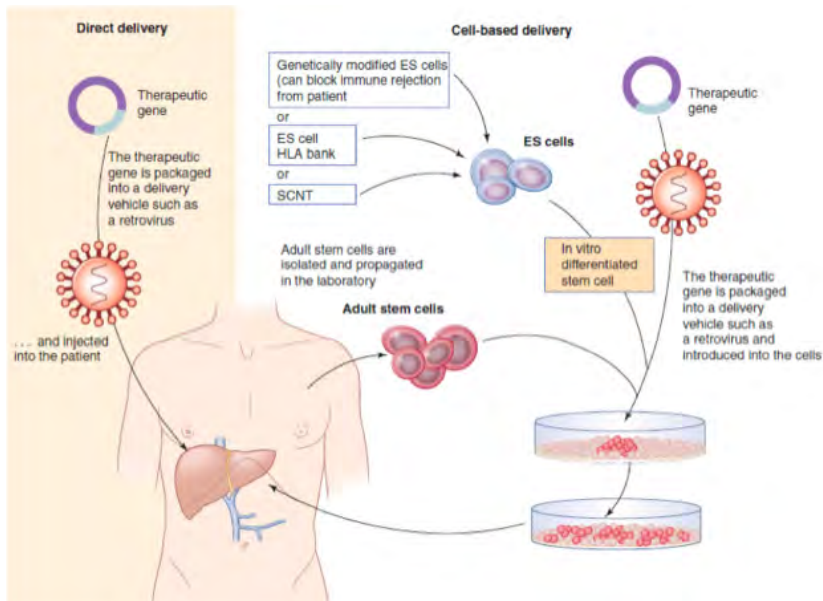
- overleving van de getransduceerde T-cellen in het lichaam van de patiënt. Er lijkt een causaal verband te bestaan tussen het preparatief conditioneren van de patiënten met bijvoorbeeld fludarabine om de in het lichaam aanwezige T-cellen te doden, zodat de getransduceerde T-cellen zich *in-vivo* kunnen vermenigvuldigen en daarmee effectiever zijn;
- celdosis (aantallen cellen/kg lichaamsgewicht). Aangezien de cellen zich *in-vivo* prolifereren en vermenigvuldigen, een proces dat varieert van patiënt tot patiënt, en een maat is voor het succes van de behandeling, is er geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de celdosis en de effectiviteit;
- de expressie van het CD19-eiwit op het celoppervlak van B-celtumoren kan in de loop van de tijd afnemen, waardoor de werkzaamheid van de CAR-T-immunotherapie vermindert;
- de B-celtumoren kunnen zorgen voor immuuntolerantie, waardoor het product minder effectief is.

Factoren die de veiligheid van deze producten beïnvloeden (Sharpe en Mount, 2015) zijn bijwerkingen:

- cytokinereleasesyndroom (CRS). CAR-T-cellen induceren B-cel lysis, met als gevolg dat een hoge concentratie aan cytokines, zoals interferon-gamma en interleukine-6 (IL-6), in de bloedbaan komt. Deze immunologische reactie is een onderdeel van het werkingsmechanisme van deze cellen. Echter, als de immuunreactie te heftig wordt, kan dat leiden tot het macrofaagactivatiesyndroom, waarvan hoge koorts, misselijkheid, braken en diarree de symptomen zijn. Aan deze bijwerkingen kan de patiënt overlijden. Anti-IL-6-receptor monoklonale antistoffen worden ingezet ter behandeling van het CRS.
- *on-target-off-tumor* activiteit. Aangezien het CD19-eiwit ook voorkomt op gezonde B-cellen, doden de CAR-T-cellen ook gezonde B-cellen, met als gevolg dat er een tekort is aan B-celimmunititeit (humorale immunititeit: uitscheiden van antistoffen als reactie op lichaamsvreemd materiaal). Hierdoor kunnen er allerlei

opportune infecties optreden. Deze bijwerking kan worden behandeld met immunoglobulinen, die in principe levenslang moeten worden toegediend. Een tweede generatie CAR-T-producten, die nog specifiekker zijn, bijvoorbeeld gericht tegen twee eiwitten op het oppervlak van de tumorcel, zijn in ontwikkeling. Zo kunnen gezonde B-cellen gespaard blijven.

- *off-target-activiteit*. Deze bijwerking is het gevolg van kruisreactiviteit, wat met name een risico is voor TCR-producten, die kunnen reageren met andere peptiden en eiwitten in het lichaam dan degene waartegen ze specifiek zijn bedoeld.



Figuur 2. De twee manieren om genetisch materiaal in het menselijk lichaam te brengen: de linkerzijde van het figuur toont de *in-vivo* (direct delivery) methode, waarbij het therapeutische gen bijvoorbeeld via een retrovirale vector parenteraal wordt toegediend; de rechterzijde van het figuur toont de *ex-vivo* (cell based delivery) methode, waarbij, gebruik makend van embryonale stamcellen (ES) of volwassen autologe of allogene stamcellen, het therapeutische gen in het lichaam wordt gebracht. Hiertoe worden in een GMP-productieomgeving de stamcellen vermenigvuldigd en genetisch gemodificeerd door middel van een virale vector, die het therapeutische gen in de cel brengt. (SCNT = somatic cell nuclear transfer; directe reprogrammeringstechnologie van cellen, ook wel therapeutische kloning genoemd; wordt niet behandeld in dit artikel) (uit: Crommelin et al, in print).

In-vivo genterapie

De ontdekking dat met behulp van exogeen DNA/RNA disfunctionerende gen(en) kunnen worden gerepareerd of vervangen, heeft geleid tot een heel nieuw veld aan therapeutische mogelijkheden om ziekten te behandelen, mensen te genezen of zelfs ziekten te voorkomen. Binnen de groep van GTMP's vallen zowel de *ex-vivo* genterapieproducten (zie het deel hiervoor) als de *in-vivo* genterapieproducten. De regulatoire definitie voor deze producten staat beschreven in tabel 5. In tegenstelling tot *ex-vivo* genterapie worden in het geval van *in-vivo* genterapie niet cellen buiten het lichaam genetisch gemodificeerd en vervolgens bij de patiënt toegediend, maar wordt het genetische materiaal (recombinant nucleïnezuursequentie) direct in het lichaam gebracht door middel van een vehikel, zoals een virale vector (zie eerder), een plasmide (circulair dubbelstrengs DNA) of door middel van een fysische of chemische methode (zie figuur 2). Op deze wijze kan een fout gen worden gecorrigeerd door de insertie van een normaal gen op een niet-specifieke locatie in het genoom in de kern van de cel of is het mogelijk om een niet-goed functionerend gen te repareren. Ook hier worden de producten via de parenterale route toegediend. De meest toegepaste *in-vivo* genterapeutische producten betreffen virale vectoren. De verschillende vectorsystemen en hun eigenschappen staan weergegeven in tabel 6. Er vindt echter steeds meer onderzoek plaats naar overdracht van genen met niet-biologische verzendsystemen (zie tabel 8). Voor de productie van recombinant-DNA/RNA-producten worden cellen en systemen gebruikt, die erg lijken op of identiek zijn aan de systemen die worden gebruikt om recombinante eiwitten te produceren. Het verschil is dat er door de productiecellen plasmiden, virale vectoren of naakt DNA in het medium worden uitgescheiden in plaats van een therapeutisch eiwit. In het geval van naakt DNA kan dit of direct of met behulp van een chemische of fysische methode worden toegediend (tabel 8). Genterapie wordt onder andere ingezet voor de behandeling van erfelijke aandoeningen, waarbij de virale vector of plasmide met genetisch materiaal een niet (goed) functionerend gen vervangt door een gezonde copie van het gen. Het betreft hier veelal zeldzaam voorkomende stofwisselingsziekten, veroorzaakt door het ontbreken of niet goed functioneren van een bepaald eiwit (enzym). Op dit moment kunnen mono-genetische afwijkingen zo worden behandeld. Een voorbeeld hiervan is de behandeling van mensen, die de stofwisselingsziekte lipoproteïne lipase (LPL)-deficiëntie hebben, met het weesgeneesmiddel Glybera®. LPL-deficiëntie veroorzaakt dat bij patiënten het vet in het bloed niet wordt afgebroken, waardoor het bloed stroperig wordt en de patiënt kans loopt op levensbedreigende ontstekingen van de alvleesklier.

gen-delivery-systeem	voordelen	nadelen
naakt DNA	geen specifieke apparatuur nodig; makkelijke productiemethode	lage transductie-efficiëntie; kortdurende (transiënte) genexpressie
fysische methoden		
micro-injectie	bij directe injectie in kern: 100% transductie-efficiëntie	specifieke vaardigheden nodig voor deze afgiftemethode
gen-‘geweer’	makkelijk uit te voeren; effectieve immunisatie van de cellen met lage hoeveelheden DNA	lastig om in specifiek weefsel binnen te dringen
electroporatie	hoge transductie-efficiëntie	kortdurende (transiënte) genexpressie; toxisch; weefselschade kan optreden, ook omdat het een zéér invasieve techniek is
sonoporatie (ultrasoon geluid)	methode wordt goed getolereerd voor andere medische toepassingen	kortdurende (transiënte) genexpressie; veiligheid / toxiciteit nog niet; lage transductie-efficiëntie duidelijk vastgesteld
bestralen middels laser	100% transductie-efficiëntie mogelijk	specifieke vaardigheden nodig voor deze afgiftemethode; dure apparatuur nodig
magnetofectie (middels magneet)	veiligheid van deze afgiftemethode in de kliniek aangetoond	lage transductie-efficiëntie met naakt DNA
chemische methoden		
liposomen	eenvoudig te produceren en ook op te schalen	eiwit- en weefselbinding een issue; kortdurende (transiënte) genexpressie
micellen	eenvoudig te produceren en ook op te schalen en te wijzigen formulering	niet een erg stabiel systeem; eiwit- en weefsel binding een issue
kationische polymeren	eenvoudig te produceren en ook op te schalen en te wijzigen formulering	toxisch
dendrimeren	hoge DNA-belading mogelijk; hoge transductie-efficiëntie	zéér toxisch
vaste nanopartikels	lage toxiciteit; gecontroleerde afgifte en <i>targeting</i> mogelijk	n.v.t.

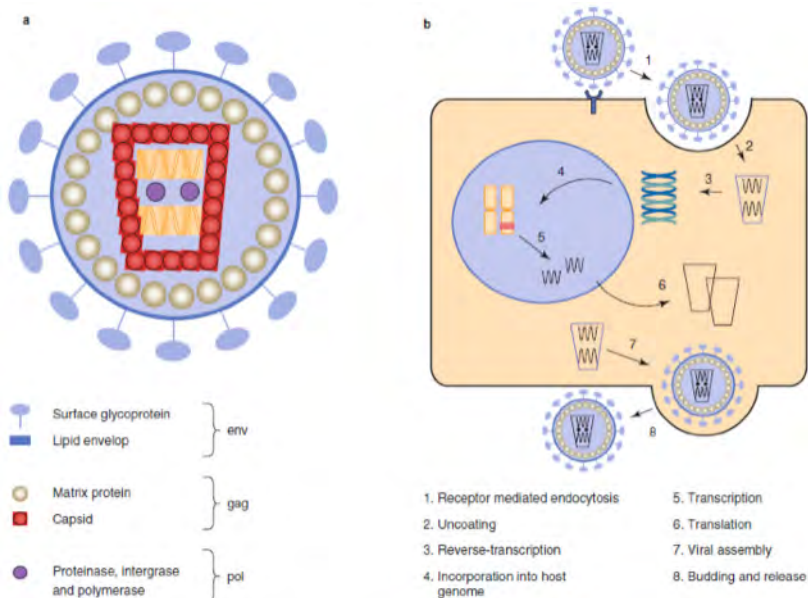
Tabel 8. Niet-biologische afgiftesystemen voor gentransfer en de voor- en nadelen van elk systeem.

Ongeveer 30 mensen in Nederland lijden aan deze aandoening. Glybera® is het eerste GTMP (AAV-vector systeem; *in-vivo* gentherapie) dat goedgekeurd is door de EC, in 2012 (zie tabel 1). Het product, ontwikkeld door het Nederlands bedrijf uniQure, is inmiddels alweer van de markt gehaald. Er is slechts één product in Duitsland verkocht voor het recordbedrag van 1.1 miljoen euro. De hoge kosten alsmede een mager *benefit/risk*-ratio hebben ertoe geleid dat het produkt niet lang commercieel verkrijgbaar is en slechts in enkele Europese landen werd vergoed. Andere voorbeelden van monogenetische aandoeningen zijn de ziekte van Pompe, taaislijmziekte en hemofilie A en B. Wellicht kunnen in de toekomst ook polygenetische afwijkingen worden aangepakt met virale vectoren en andere systemen. Op dit moment vinden wereldwijd ruim 2400 klinische studies plaats met *ex-vivo* en *in-vivo* GTMP of zijn afgerond. Met name op het gebied van de behandeling van allerlei soorten kanker zijn er veel producten in de pijplijn (65% van de klinische studies). Op de tweede plaats staan de monogenetische ziekten (11%), gevolgd door cardiovasculaire aandoeningen (7%), neurologische ziekten (bijna 2%) en oogziekten zoals leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (ruim 1%) (Ginn *et al*, 2018). Meer dan 50% van de producten zijn in fase I-onderzoek. Het genetische materiaal dat wordt getransfereerd codeert met name voor een antigeen (19% van de studies), een cytokine (14%), een receptor (ruim 11%) of een specifieke deficiëntie (ruim 8%). De meeste studies worden uitgevoerd met AV-vectoren (ruim 20%), RV-vectoren (18%; zie voor uitleg vectorproductie figuur 3) en naakt/plasmide DNA (ruim 16%). Het is niet zo vreemd dat er veel activiteit is in het oncologische veld, omdat kanker wordt veroorzaakt door schade aan het DNA, waarbij één of meerdere genen betrokken zijn, en bovendien is kanker een volksziekte geworden. De meeste klinische activiteit vindt plaats op het gebied van de behandeling van longkanker, gynaecologische kanker, huidkanker, gastro-intestinale tumoren en urologische tumoren. Inmiddels is er in Europa een *in-vivo* gentherapieproduct geregistreerd, te weten Imlygic®, waarmee volwassenen die lijden aan huidkanker, worden behandeld. Hiertoe wordt de HPV-1-vector lokaal in de huidlaesies ten gevolge van de tumor ingespoten. Er wordt reeds preklinisch onderzoek gedaan om extra genen toe te voegen die kunnen bijdragen aan de genezing van complexe aandoeningen zoals hart- en vaatziekten. Een andere vorm van gentherapie is het door middel van RNA-interferentie (RNAi) ‘stilleggen’ van genen. Hoewel de verwachtingen al decennia hooggespannen zijn, is nog geen enkele vorm van deze gentherapie op dit moment routinematig beschikbaar. Het nadeel van *in-vivo* gentherapie is dat de vector specifiek moet zijn gericht op het doelwitorgaan, of –weefsel, om voldoende werkzaamheid te bewerkstelligen en om gen-overdracht in verkeerde weefsels te

voorkomen, wat een veiligheidsrisico is. Uit preklinisch en klinisch onderzoek blijkt dat dit (nog) vaak erg lastig is. Veel afgiftesystemen zijn toch niet specifiek genoeg. Tevens blijft de afgifte in de kern van de gewenste cellen veelal nog een uitdaging. Voor behoorlijk wat producten is de veiligheid en de kortetermijneffectiviteit inmiddels aangetoond. Echter, de zelde langetermijnwerkzaamheid (en veiligheid) is voor de meeste producten nog niet aangetoond, aangezien de *follow-up* vooralsnog maximaal 10-15 jaar is. Een andere complexiteit is, dat deze GTMP's worden geclassificeerd als genetisch gemodificeerde organismen (GGO's), met additionele wet- en regelgeving om de veiligheid voor de patiënt, maar ook mensen die in contact komen met de patiënt en het milieu te waarborgen. Patiënten die met een GGO zijn behandeld, dragen altijd een codicil bij zich met informatie betreffende het toegediende GGO, zodat bij calamiteiten (bijvoorbeeld ongeval) het risico voor de omgeving kan worden ingeschat.

Genoomeditingtechnologieën

De recente ontwikkelingen op het gebied van genoomeditingtechnieken, zoals met zinkvingernucleases (ZFN's), meganucleases, transcriptie-activatie-effector nucleases (TALEN's) en cluster regulatoire *interspaced* korte palindroomherhalingen (CRISP)-geassocieerde proteïne⁹ (Cas9), vergroten verder de mogelijkheden van het ATMP-veld. Door middel van deze technieken, die het genoom heel specifiek kunnen veranderen (gen-insertie, genreparatie, of gen-inactiviteit middels knippen en plakken op specifieke plaatsen in het genoom), is het mogelijk om ziektemodellen met menselijk weefsel in het lab op te zetten die op cellulair of orgaan-niveau kunnen nabootsen wat in de patiënt gebeurt. Zo kunnen er patiënt-specifieke cardiomyocyten worden gekweekt met de iPSC-technologie (zie pag 62 en verder), waarbij er met behulp van CRISP-Cas9 veranderingen zijn aangebracht in het DNA waardoor het 'verlengd QT-syndroom' wordt nagebootst in een kweekbakje (Sayed *et al*, 2016). Op deze wijze kunnen allerlei geneesmiddelen worden getest op patiëntniveau, dat ook wel *personalized medicine* wordt genoemd. Cardiomyopathieën die worden veroorzaakt door één genmutatie, zoals het Barth syndroom en Duchenne musculaire dystrofie, kunnen worden gecorrigeerd met genoom-*editing* technieken. Dit is reeds in preklinische modellen uitgebreid aangetoond, maar nog niet klinisch getest. Er zitten nog wel wat haken en ogen aan deze veelbelovende technieken, zoals het risico op ongewenste genetische veranderingen. Ook de afgifte in de kern van de juiste cellen (*drug targeting/delivery*) moet nog verder worden uitgezocht. Er is inmiddels al één fase I-klinische studie uitgevoerd met de ZFN-technologie, waarbij autologe CD4⁺ T-cellen genetisch zijn veranderd voor de behandeling van HIV-patiënten (Tebas *et al*, 2014).



Figuur 3. Schematisch overzicht van een retrovirus (RV) en vermenigvuldiging in de humane cel, die door het virus wordt geïnfecteerd, zoals tijdens een virale infectie. Doorsnede van een retrovirus (a). De RV-replicatiecyclus (b). RVs komen de cel binnen via receptor-gemedieerde endocytose (1). In het cytoplasma worden de RV-partikels ontdaan van hun lipide envelop en het eiwitcapside rond het RNA wordt afgebroken (2). Het virale RNA wordt via reverse-transcriptase omgezet in het dubbelstrengs DNA, dat naar de celkern wordt vervoerd (3). Aldaar wordt het dubbelstrengs DNA geïncorporeerd in het DNA van de geïnfecteerde humane cel als pro-virus (4). In de cel aanwezige RNA-polymerase kopieert vanuit het dubbelstrengs DNA het virale RNA in de celkern (5). Deze RNA-moleculen worden getransporteerd naar het cytoplasma, alwaar het als template fungeert voor het maken van kopieën van het virale RNA en messenger RNA (6). Het messenger-RNA wordt vertaald in virale eiwitten, die de envelop van het viruspartikel gaan vormen (7). Nieuwe RV-partikels worden samengesteld in het cytoplasma en vervolgens uit de cel afgescheiden (8). Andere virussen zien er anders uit, maar de vermenigvuldigingsprocessen vertonen veel overlap met die van het RV. Om als geneesmiddel te kunnen worden gebruikt voor in-vivo genterapie of als startmateriaal voor ex-vivo genterapie worden de oorspronkelijke ‘wildtype’ viruspartikels zodanig gewijzigd, dat vermenigvuldiging in humane cellen niet meer kan plaatsvinden. Het aangepaste virale vectorssysteem kan slechts eenmalig een humane cel infecteren en het gewenste genetische materiaal in het DNA van de geïnfecteerde cel afleveren (uit: Crommelin et al, in print).

Technologieën gebaseerd op de plasticiteit van cellen

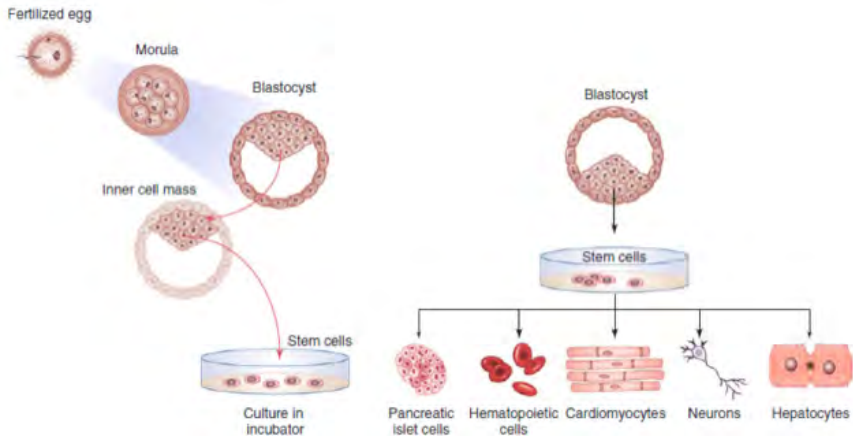
Celplasticiteits-technieken zijn gebaseerd op de uitvinding, ongeveer 50 jaar geleden, dat sommige cellen het vermogen bezitten om zich te ontwikkelen tot celtypes buiten hun eigen differentiatierepertoire, zoals humane ESC's (hESC's) en iPSC's. Deze

technologie heeft enorme klinische potentie, aangezien er een bijna onbeperkt aantal cellen kan worden verkregen, via gebruikmaking van celbanken, en de mogelijkheid bestaat om een cel product te maken dat een volledige of gedeeltelijke HLA-match vertoont met de ontvanger. Pluripotente stamcellen zoals hESC's en iPSC's worden niet alleen gebruikt als startmateriaal voor de productie van celtherapieproducten, maar ook voor *tissue engineering* en organogenese (zie later bij 'combinatie van bovenstaande technologieën'), om patiëntspecifieke ziektemodellen te maken, voor *drug discovery*, alsook toxicologisch onderzoek.

Embryonale stamcellen

De bevruchting van een eicel door een zaadcel leidt tot de vorming van een diploïde cel, die onipototent is (dat wil zeggen, die kan alle cellen, weefsels en organen van het lichaam vormen inclusief de placenta). Op dag vijf van de embryogenese wordt een blastocyst gevormd, een klompje cellen, die zich nog wel kunnen ontwikkelen tot de drie kiemlagen waaruit het lichaam wordt gevormd, endoderm, mesoderm en ectoderm, maar niet meer tot de placenta. De celmassa binnenin de blastocyst, ook wel 'embryoblast' genoemd, kan worden geïsoleerd en *ex-vivo* gekweekt als hESC's (zie figuur 4). Deze procedure is voor het eerst succesvol uitgevoerd in 1981 met muizenembryo's (Evans en Kaufman, 1981). Echter, het duurde nog tot 1998 voordat de eerste humane ESC's konden worden gekweekt (Thomson *et al*, 1998). Op dit moment zijn er wereldwijd verschillende humane embryonale stamcellijnen voorhanden, van waaruit celbanken worden gemaakt, die de basis vormen voor celproducten. De startmaterialen hiervoor, bevruchte embryo's, zijn overgebleven van *in-vitro* fertilisatieprocedures, die alleen mogen worden gebruikt voor onderzoek en/of klinische toepassing na schriftelijke goedkeuring (*informed consent*) door de 'donoren', de biologische ouders. De productie van de hESC's vindt plaats zowel in 2D-cultures, waarbij de cellen hechten aan een oppervlak (bijvoorbeeld de bodem van een kweekfles of microcarriers in een suspensiecultuur), alsook in 3D-cultures (suspensiekweek in bioreactoren analoog aan celkweken voor de productie van recombinant eiwitten). Afhankelijk van de gebruikte groeimmedia en de daaraan toegevoegde groei- en morfogenesefactoren, kunnen de stamcellen in principe differentiëren in alle cel- en weefseltypes van het menselijk lichaam. Echter, als de cellen te lang worden doorgekweekt, bestaat er de kans op genetische afwijkingen van de cellen, die kunnen leiden tot het ontstaan van tumorcellen. Het is cruciaal dat de uitgedifferentieerde cellen (het eindproduct) uitvoerig worden getest op de afwezigheid van ongedifferentieerde stamcellen en cellen die vanuit de gedifferentieerde status zijn

teruggedifferentieerd in ongedifferentieerde cellen of in cellen van een andere kiemlaag, aangezien dergelijke cellen in het lichaam op de plaats van toediening of elders in het lichaam potentieel tumorigeen zijn. Tot dusver is er een aantal hESC-producten in de kliniek getest in fase I/II-studies voor verschillende indicaties (zie tabel 9). Op dit moment is het verfijnen van de differentiatiestappen een belangrijk onderwerp van onderzoek. Zo is bijvoorbeeld de pre-differentiatie in neurale cellen in een celweek goed te sturen. Echter, verdere differentiatie tot volwassen zenuwcellen kan leiden tot de vorming van een heterogene populatie van verschillende soorten neurale cellen en gliacellen. Een andere uitdaging betreft de HLA-match die nodig is tussen het donormateriaal (embryo) en de ontvanger, tenzij de cellen worden toegediend in een immuunprivilegieerde omgeving, zoals het oog, de testikels, of sommige tumoren. In dergelijke weefsels treedt er namelijk geen immunoreactie op bij afwezigheid van een (gedeeltelijke) HLA-match. Om het immuunsysteem op andere locaties in het lichaam te omzeilen, kunnen de cellen in een medisch hulpmiddel worden gestopt dat geen contact met het afweersysteem toelaat (*immune protective device*). Een voorbeeld hiervan is Encaptra[®], waarin de vanuit hESC's verkregen bètacel-voorlopercellen zitten, die klinisch worden getest bij diabetes mellitus type I-patiënten, die onvoldoende reageren op insuline. Hiertoe wordt het medische hulpmiddel (systeem met cellen) onder de huid geplaatst. Het bijkomende voordeel van dit hulpmiddel is, dat bij eventuele veiligheidsproblemen, zoals tumorvorming, het systeem uit het lichaam kan worden gehaald. De nadelen van een dergelijk systeem zijn: kans op fibrosevorming rondom het systeem en onvoldoende uitwisseling van gassen en vloeistoffen tussen de bloedbaan en de cellen in het binnenste gedeelte van het hulpmiddel. Sinds de eerste ESC's werden geïsoleerd uit humane embryo's twintig jaar geleden, is de klinische toepassing controversieel, met name vanuit geloofsoverwegingen, maar ook andere ethische aspecten spelen een rol. Tevens is immunogeniciteit een potentiële bijwerking van het product zoals hierboven beschreven. Deze en andere redenen hebben ertoe geleid dat de ontwikkeling van celproducten gebaseerd op iPSC's een enorme vlucht heeft genomen.



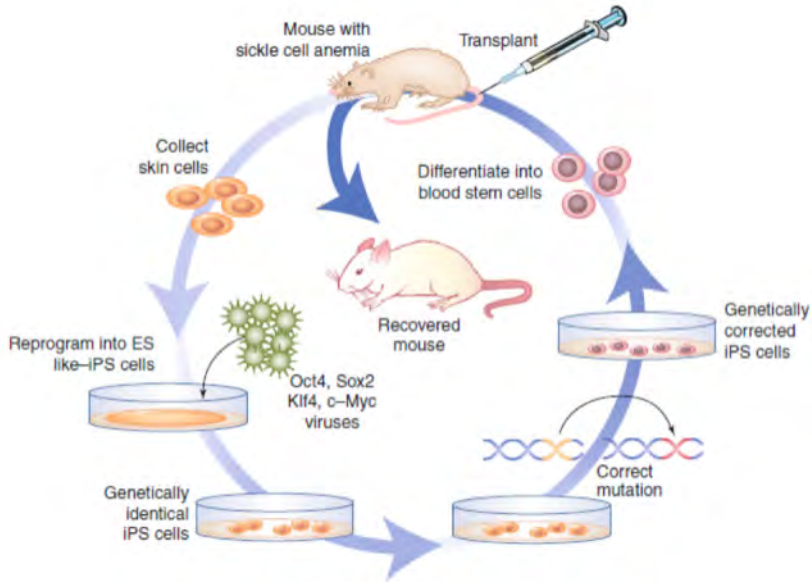
Figuur 4. Isolatie van humane embryonale stamcellen (ESCs) vanuit de binnenste celmassa van de blastocyst. Deze ESCs kunnen *ex-vivo* worden gekweekt, zodat er meer ESCs kunnen worden geproduceerd. Vanuit deze stamcellen kunnen door differentiatiestappen meer dan 200 celtypes van het volwassen menselijk lichaam worden gemaakt. (uit: Crommelin *et al*, in print).

Geïnduceerde pluripotente stamcellen

De uitvinding binnen de groep van Takahashi *et al.* in 2006 in Japan dat huidfibroblasten van muizen, volwassen cellen die zijn uitgedifferentieerd, konden worden gedeprogrammeerd in pluripotente stamcellen (geïnduceerde PSC's, iPSC) door vier specifieke genen (Sox2, Oct4, Klf4 en cMyc) in het DNA van deze cellen tot expressie te laten brengen. Hierbij werd van LV-vectoren gebruik gemaakt (zie figuur 5); dit was een mijlpaal binnen de regeneratieve geneeskunde (Takahashi en Yamanaka, 2006). Een jaar later was men ook in staat om huidfibroblasten van de mens om te zetten in PSC's (Takahashi *et al*, 2007). Door middel van een kleine

indicatie	actieve substantie	sponsor (land)
natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)	hESC's als startmateriaal voor retinale gepigmenteerde epitheelcellen (RPEs)	Pfizer (UK)
natte LMD	hESC's als startmateriaal voor RPE's	London project to cure blindness (UK)
natte LMD	iPSC's als startmateriaal voor RPE's (allogeen)	Riken Instituut (Japan)
hartfalen	hESC's als startmateriaal voor cardiomyocyt progenitorcellen	Assistance Publique-Hopitaux de Paris (Frankrijk)
ziekte van Parkinson	humane parthenogenese cellen als startmateriaal voor neurale stamcellen	International Stem Cell Corp (Australië)
beschadiging van het ruggenmerg	hESC's als startmateriaal voor oligodendrocyt precursorcellen	Asterias Biotherapeutics (USA)

Tabel 9. Voorbeelden van klinische studies met pluripotente stamcellen (hESC's en iPSC's).



Figuur 5. In een celweksysteem worden vanuit muizen, die lijden aan sikkelcelanemie (voorbeeldindicatie) huidcellen geïsoleerd. Deze cellen worden gedeprogrammeerd in geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs). Hierop volgt correctie van het genetische defect (verantwoordelijk voor sikkelcelanemie) en differentiatie van de genetisch gecorrigeerde iPSCs in bloedstamcellen. Deze uitgedifferentieerde, genetisch correcte, bloedstamcellen worden tenslotte gegeven aan de muis die lijdt aan sikkelcelanemie (uit: Crommelin et al, 2016).

huidbiopsie van een patiënt konden zo autologe (patiënt-eigen) PSC's worden gemaakt, die oneindig konden delen, net als ESC's. Vanuit deze stamcellen kunnen nu patiënt-specifieke celproducten worden gemaakt, waarbij groei- en morfogenesefactoren worden toegepast voor de differentiatie van de stamcellen tot volwassen cellen, die vergelijkbaar of identiek zijn aan de factoren die worden gebruikt voor de productie van ATMP's gemaakt van hESC's. Tegenwoordig worden ook andere, veiligere, methoden gebruikt voor de herprogrammering van de volwassen cellen in plaats van virale vectoren, zoals non-virale plasmiden, RNA's, eiwittransductiemethoden en zelfs chemische stoffen. Tevens worden andere cellen, zoals volwassen bloedcellen, cellen aanwezig in de urine of MSC's aanwezig in de mond, als startmateriaal gebruikt voor ATMP's geproduceerd vanuit iPSC's. Dergelijke cellen kunnen via een minder invasieve methode worden verkregen dan huidfibroblasten. Behalve voor de productie van ATMP's worden deze cellen ook ingezet als hulpmiddel om een beter begrip te krijgen van bepaalde ziekten (*disease modeling*), voor geneesmiddelscreening (om te kijken welke patiënt of patiëntengroep

goed reageert op bestaande geneesmiddelen of nieuw te ontwikkelen medicijnen), voor het uitvoeren van geneesmiddeltoxiciteitstesten en ter correctie van genetische defecten (zie eerder). Er wordt uitgebreid preklinisch onderzoek gedaan naar allogene geïnduceerde pluripotente stamcellijnen, zowel HLA-*matched* als HLA-geïnactiverde cellijnen. De laatste groep zou universeel toepasbaar kunnen zijn, door middel van het uitschakelen van de verschillende HLA-types op chromosomaal niveau met genomeditingtechnieken. Zo zou het mogelijk moeten zijn om op grote schaal, vanuit één of een beperkt aantal ‘super’ donoren, veel verschillende ATMP’s ter behandeling van vele ziektes te ontwikkelen en te produceren. Hierbij valt echter wel de kanttekening te plaatsen dat er goed dient te worden uitgezocht welk genetisch profiel geschikt is om een veilig en effectief product te maken ter behandeling van een bepaalde indicatie. Vooralsnog zitten er nogal wat haken en ogen aan deze innovatieve technologie. Zo bestaat de kans op de vorming van tumoren in het lichaam en ook het ontstaan van ectopische weefsel op de plaats van toediening. Voor veel indicaties ontbreekt het vooralsnog aan geschikte diermodellen. Tevens is het toxicologisch onderzoek in dieren lang niet altijd voorspellend voor de uitkomst in mensen, daar de dierlijke en menselijke cellen veelal niet vergelijkbaar zijn en/of de *in-vivo* situatie compleet anders is (zie ook tabel 2). Soms wordt voor het preklinische veiligheids- en effectiviteitsonderzoek een combinatie van homologe (diereigen cellen in diermodel) en niet-homologe (menselijke cellen in diermodel) modellen gebruikt.

Anno 2018 is er één klinische fase-I-studie uitgevoerd met een product, verkregen uit allogene HLA-*matched* iPSC’s, voor de behandeling van natte LMD (zie tabel 9). Het is niet zo vreemd dat het oog als eerste doelwitorgaan is gebruikt, daar het een immuungeprivilegieerde omgeving is, waar de kans op afstoting van de getransplanteerde cellen gering is in vergelijking met andere organen en weefsels. Een aantal andere producten voor oog- of andere aandoeningen, zoals neurologische, hematologische en cardiovasculaire, zitten in de pijplijn, voornamelijk in Japan, Amerika en Europa.

Driedimensionale technologieën (3D-printing)

Weefselmanipulatietechnologieën (*tissue engineering*) worden gedefinieerd als de technieken die zijn gebaseerd op de combinatie van somatische celtherapie-technieken, zoals in bovenstaande secties beschreven, met verschillende biocompatibele materialen die als drager fungeren voor de cellen, waarmee de cellen een 3D-structuur krijgen. Zie voor de regulatoire definitie tabel 5. Deze technieken worden regelmatig toegepast binnen de orthopedische chirurgie en andere specialismen.

subtype 3D-technologie	voorbeeld van producten/organen in preklinische of klinische ontwikkeling of commercieel verkrijgbaar
<p>simpele biomaterialen (hyaluronidasezuur, botssubstituten, alginaat-geïncapsuleerde eilandjes van Langerhans)</p>	<p>allogene uit weefsel verkregen regeneratieve cellen (keratinocyten), in hyaluronidase zuur voor de vorming van een extracellulair matrix, ter behandeling van corneale blindheid; transplantatie van eilandjes van Langerhans in immuunprotectieve alginaatcapsules ter behandeling van DM type I; MACI® (zie tabel 1; van de markt gehaald) ter behandeling van botdefecten in de knie: chondrocyten in een collageene matrix</p>
<p>3D-print technologie om <i>scaffolds</i> te produceren die zorgen voor de vorm van een specifiek orgaan in combinatie met biomaterialen ter bevordering van celtroei en celviabiliteit</p>	<p>blaas, trachea</p>
<p><i>scaffolds</i> die verkregen worden middels de-cellularisatie van een bepaald humaan weefsel, waaraan vervolgens factoren en biomaterialen worden toegevoegd om de sterkte van het gedecellulariseerde weefsel te bevorderen</p>	<p>oesophagus, trachea</p>
<p><i>smart 2^e</i> generatie biomaterialen die thixotroop en temperatuurgevoelig zijn, groeifactoren bevatten en zo kunnen reageren op de <i>in-vivo</i> omgeving of zelf <i>assemblerende</i> eigenschappen hebben, als de materialen na transplantatie in aantaking komen met hun omgeving</p>	<p>chitosan en hyaluronidasezuur als excipiënten voor de vorming van temperatuurgevoelige hydrogelen, waarin cellen zijn geïncapsuleerd</p>

Tabel 10. 3D-technologieën met voorbeelden.

Het dragermateriaal, *scaffold* (hydrogel, geweven fibers, composieten), kan als voedingsbodem dienen om cellen in leven te houden, om cellen te doen differentiëren door afgifte van groeifactoren, en/of om te zorgen voor een bepaalde vorm, grootte en volume van het *ex-vivo* geproduceerde weefsel. 3D-printing wordt al preklinisch getest als productiemethode voor bijvoorbeeld het maken van een artificiële blaas. Voorbeelden van producten die door middel van deze technieken klinisch worden getest of al op de markt zijn, staan vermeld in tabel 10. Voor meer achtergrondinformatie, zie Murphy en Atala, 2014 en Kim en Matsunaga, 2017.

Combinatie van bovenstaande technologieën

Een combinatie van bovenstaande technologieën wordt momenteel preklinisch getest, zoals de zichzelf vormende complexe organen (*organ buds*), ook wel organoïden genoemd (Sasai, 2013).

De rol van de apotheker bij ATMP's

De openbaar apotheker zal in de dagelijkse praktijk niet met ATMP's te maken krijgen, daar ATMP's alleen in het ziekenhuis door specifiek daarvoor getraind personeel worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een arts. Echter, de bekendheid met deze innovatieve geneesmiddelen is van grote importantie, om de klant/patiënt optimaal van informatie te kunnen voorzien omtrent andere en nieuwe behandel mogelijkheden. Hiertoe kan de klant/patiënt worden doorverwezen, via de huisarts, naar een medisch specialist, maar ook naar patiëntenorganisaties, onder andere het Diabetesfonds, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en organisaties die zich inzetten voor zeldzaam voorkomende metabole en andere ziekten, op nationaal of internationaal niveau. Patiëntenorganisaties hebben ook een stem in het kapittel binnen de CAT bij ATMP-gerelateerde wetenschappelijke discussies en beoordelingen van dossiers. Voor de ziekenhuisapotheker is de kans groter om tijdens de opleiding en/of het werkzame leven met ATMP's in contact te komen, zeker binnen academische centra. Dit betreft dan veelal farmaceutische activiteiten, zoals productie, analyse, vrijgifte (QC/QA/QP) en/of voor toediening gereed maken (VTGM), maar soms ook preklinisch werk en directe betrokkenheid bij klinische studies.

Referenties

- Crommelin DJAC *et al.*** Pharmaceutical Biotechnology, 5th edition, in print
- Crommelin DJAC *et al.*** Pharmaceutical Biotechnology, 4th edition, 2016
- Evans MJ, Kaufman MH.** Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292: 154–156.
- Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR.** Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update. *J Gene Med* 2018; 20: 3015.
- Hassan W, Dong Y, Wang W.** Encapsulation and 3D culture of human adipose-derived stem cells in an in-situ crosslinked hybrid hydrogel composed of PEG-based hyperbranched copolymer and hyaluronic acid. *Stem Cell Research & Therapy* 2013; 32: 1-11.
- Kim YJ, Matsunaga YT.** Thermo-responsive polymers and their application as smart biomaterials. *J. mat. Chem. B* 2017;5: 4307-4321.
- Mount NM, Ward SJ, Kefalas P, Hyllner J.** Cell-based therapy technology classifications and translational challenges. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2015; 370: 1-16.
- Murphy SV, Atala A.** 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotech* 2014; 8: 773-785.
- Pollock K, Stroemer P, Patel S, Stevanato L, Hope A, Miljan E, Dong Z, Hodges H, Price J, Sinden JD.** A conditionally immortal clonal stem cell line from human cortical neuroepithelium for the treatment of ischemic stroke. *Exp. Neurology* 2006; 199: 143-155.
- Sasai Y.** Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 520-530.
- Sayed N, Liu C, Wu JC.** Translation of human-induced pluripotent stem cells. *J. of the American College of Cardiology* 2016; 18: 2161-2176.
- Sharpe M, Mount N.** Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Disease Models & Mechanisms* 2015; 8: 337-350.
- Takahashi K, Yamanaka S.** Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–676.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S.** Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861–872.
- Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, Holmes MC, Gregory P.** Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014; 370: 901-910.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145–1147.

Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 11-22.

Wet- en regelgeving

WVKL wet- en regelgeving: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0014682/2016-08-01>

ATMP wet- en regelgeving: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0

https://www.lumc.nl/cen/att/80813053317221/1263833/Rapport_-_Advanced_Therapy_Medicinal_Products_naar_reguliere_klinische_zorg_2016.pdf

PROF. DR AG VULTO



Arnold G. Vulto (1952) behaalde zijn diploma farmacie aan de Universiteit van Groningen in 1981, met stages in Cambridge (VK). Hij werd opgeleid als farmacoloog aan het Rudolf Magnus Instituut aan de Universiteit Utrecht en aan het Karolinska Instituut (Stockholm, Zweden). Hij specialiseerde zich tot ziekenhuisapotheker aan het Academisch Ziekenhuis Maastricht en promoveerde aan de Universiteit Utrecht.

In 1988 werd hij benoemd tot hoofd van de apotheek van de faculteit Diergeneeskunde (Universiteit Utrecht). In 1995 werd hij als plaatsvervangend hoofd/onderzoeksdirecteur van de ziekenhuisapothek van het Erasmus MC in Rotterdam benoemd, waar hij in 2004 hoogleraar ziekenhuisapothek en praktijktherapie werd.

Arnold Vulto is (co-)auteur van meer dan 150 internationale *peer-reviewed* artikelen en heeft in totaal 45 ziekenhuisapothekers en promovendi begeleid. Hij was lid van de raad van bestuur van de Europese vereniging van ziekenhuisapothekers (*European Association of Hospital Pharmacists; EAHP*) en was voorzitter van zijn wetenschappelijk comité (2004-2008). Hij was lid van de stuurgroep en voorzitter van de programmacommissie van de eerste wereldwijde conferentie over de toekomst van de ziekenhuisapothek (Basel, 2008). Hij ontving verschillende onderscheidingen: 'Visionaire begeleiding en leiderschap' in ziekenhuisapothek (EAHP) en de Jan Glerum *Lifetime Achievement Award* voor zijn bijdrage aan de opleiding van ziekenhuisapothekers. Arnold Vulto was 8 jaar hoofdredacteur van de *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* (2004-2012).

Arnold Vulto is een van de medeoprichters van het *Generics & Biosimilars Initiative* (GaBI; 2008) en de *Initiative Group Biosimilars* Nederland (2013). In 2015 heeft hij de eerste nationale conferentie over biosimilars in Nederland georganiseerd en voorgezeten. In oktober 2018 werd hij benoemd tot ereprofessor aan de Katholieke Universiteit in Leuven. In april 2018 ging hij met emeritaat in zijn functie in het Erasmus MC in Rotterdam.

In april 2018 kreeg hij de titel van officier in de Orde van Oranje-Nassau.

a.vulto@gmail.com

AG Vulto

Inleiding

Het ontwikkelen van geneesmiddelen is een riskante zaak. Veel stoffen die worden onderzocht, pakken uiteindelijk toch niet goed uit, en als dan een middel de eindstreep heeft gehaald, ligt de concurrentie op de loer om alternatieven te ontwikkelen. Waarbij de concurrent heeft geleerd van de tekortkomingen van een *first-in-a-class* (eerste-in-zijn-klasse) molecuul. Om de ontwikkeling te stimuleren, bestaat een systeem van patenten om een nieuw product gedurende een aantal jaren te beschermen tegen namaak. Vanaf het basispatent is dat 20 jaar, en na registratie heeft een nieuw product vaak nog 10 jaar marktexclusiviteit. Die marktexclusiviteit is bedoeld om fabrikanten de tijd te geven hun investering terug te verdienen. Maar als we nu kijken naar de prijsstelling van geneesmiddelen, heeft dat weinig te maken met de ontwikkel- of productiekosten. Het is wat de markt bereid is te betalen oftewel: wat een gek ervoor geeft. En je hoeft de krant er maar op na te slaan hoe gek we zijn. We betalen tegenwoordig rustig 200.000 tot 500.000 euro per gewonnen levensjaar. Na het aflopen van de marktexclusiviteit kunnen anderen het geneesmiddel namaken en ontstaat er marktwerking, waardoor de prijzen meestal dramatisch dalen. Bij chemisch vervaardigde stoffen kennen we dit verschijnsel als generieke, merkloze kopieën van een merkgeneesmiddel. Bij biologische geneesmiddelen is er een probleem. Deze producten hebben een inherente variatie waardoor het vrijwel niet mogelijk is een exacte kopie te maken, want het origineel is ook variabel van batch tot batch. Daar is na veel gepuzzel en overleg door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) een oplossing voor gevonden, het biosimilar-principe (Schiestl, 2017), en daarover gaat deze bijdrage.

Wat zijn biologische geneesmiddelen?

Biologische geneesmiddelen zijn eiwitten (of soms een poly-suiker zoals heparine) waarvan het actieve bestanddeel is geproduceerd in levende organismen zoals cellen, bacteriën, gisten et cetera. Dat betekent dat de condities (kweekmedium, temperatuur, beluchting et cetera) waaronder deze organismen worden gekweekt een grote invloed hebben op de eiwitten die het kweekproces oplevert. Daarna moet het werkzame bestanddeel worden geïsoleerd en gezuiverd, wat het eiwit ook sterk kan beïnvloeden. Tot slot vindt er een confectionering plaats, bijvoorbeeld vriesdrogen in een injectieflacon. Opnieuw een stap die grote invloed kan hebben op de eigenschappen van het eiwit als het vervolgens weer wordt opgelost en toegediend. Variabiliteit is

inherent aan de productie van biologische geneesmiddelen. Geen batch is identiek (Planinc *et al*, 2016). Daar bovenop komt dat fabrikanten soms productiewijzigingen doorvoeren om bijvoorbeeld een grotere opbrengst te verkrijgen (Vezer *et al*, 2016). Dan zien we dat bovenop de batch-tot-batch variatie, er ineens een sprong in eigenschappen kan plaatsvinden (Schiestl *et al*, 2011; Kim *et al*, 2017). Dit is op zich allemaal niet erg, zolang de klinische eigenschappen van het biologische middel, waaronder werkzaamheid en veiligheid, maar globaal hetzelfde blijven. Dat is echter niet altijd het geval (Kim *et al*, 2017)

Biologische geneesmiddelen: innovator-producten en biosimilars

Biologische geneesmiddelen hebben de geneeskunde dramatisch veranderd. Zij hebben therapeutische effecten die met klassieke chemische middelen (nog) niet kunnen worden bereikt.

Een eerste groep betreft substitutie-producten: recombinant-DNA-versies van bestaande hormonen of groeifactoren, die in het lichaam die functie kunnen overnemen zoals insuline, epoëtine, groeihormoon en filgrastim. De tweede groep bestaat uit moleculen die een bepaald farmacologisch effect bewerkstelligen, zoals het reduceren van ontstekingsreacties. Belangrijke vertegenwoordigers zijn monoklonale antilichamen zoals adalimumab en infliximab. Het fusie-eiwit etanercept hoort hier ook bij. Zij worden bijvoorbeeld toegepast bij ontstekingsziekten van de darm, bij reuma en psoriasis. De derde groep bestaat uit eiwitten die via ingrijpen in boodschapper-systemen in bijvoorbeeld kankercellen de overleving op langere termijn kunnen beïnvloeden. Hieronder vallen onder andere trastuzumab bij Her2-positieve borstkanker en rituximab, dat onder andere wordt toegepast bij hematologische maligniteiten, maar ook bij gewrichtsreuma.

Kenmerkend voor al deze producten is, dat ze peperduur zijn in de toepassing. De kosten bedragen zo'n 15.000 euro of meer per jaar per patiënt. Het is dus begrijpelijk dat reikhalzend werd uitgekeken naar het verlopen van de marktexclusiviteit van het *innovator*-product, zodat andere versies van dezelfde stoffen de concurrentie kunnen aangaan. Zo kregen we vanaf 2006 biosimilars van groeihormoon, epoëtine en filgrastim. In 2013 werd het eerste biosimilar monoclonale antilichaam geregistreerd: infliximab. Pas in 2017-2018 kwam de eerste biosimilars voor de oncologie op de markt, ofschoon de patenten al langer waren verlopen.

Tabel 1 geeft een overzicht van de biosimilars die sinds 2006 in Europa zijn toegelaten. Er zou nu volop marktwerking kunnen zijn, mits artsen en patiënten bereid zijn de biosimilars te accepteren. Daar hapert het nogal eens aan.

molecuul	referentie®	biosimilar(s)®
adalimumab	Humira	Amgevita, Cyltezo, Halimatoz, Hefiya, Imraldi, Solimbic
bevacizumab	Avastin	MVasi
enoxaparine	Clexane	Inhixa, Thorinane
epoetine alfa	Eprex	Absaemed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal, Retacrit, Silapo,
etanercept	Enbrel	Benepali, Erelzi,
filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola, Ovaleap
infliximab	Remicade	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
insulin glargine	Lantus	Abasaglar, Lusduna, Semglee
insulin Lispro	Humalog	Insulin Lispro Sanofi
rituximab	Mabthera IV	Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima
somatropine	Genotropin	Omnitrope
teriparatide	Forsteo	Movymia, Terrosa
trastuzumab	Herceptin IV	Herzuma, Kanjinti, Ontruzant

Tabel 1. Door de EMA goedgekeurde biosimilars in Europa, geordend naar molecuul. Niet alle producten zijn in alle Europese landen verkrijgbaar.

Bron: EMA-website: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jsenabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=authDate&pageNo=1

Bezocht op: 06 augustus 2018

Dokters vinden het lastig om vertrouwde middelen los te laten, of hebben een warme relatie met de fabrikant. Bijkomend probleem is, dat het ontwikkelmodel van biosimilars fundamenteel anders is dan dat van innovatieve middelen, en dat dokters niet vertrouwd zijn met de geavanceerde technieken die daarbij worden toegepast (Markus *et al* 2017). Ze blijven vragen om meer onderzoeken bij meer patiënten, terwijl patiëntenonderzoek een ongevoelig instrument is om de gelijkwaardigheid van twee geneesmiddelen aan te tonen. Laboratoriumtechnieken zijn daarvoor vele malen beter (Vulto & Jaquez, 2017).

Over hoe dat vergelijkingsonderzoek in zijn werk gaat, gaat de volgende paragraaf.

Hoe weten we dat biosimilars hetzelfde doen als de innovator: similarity exercise?

Het maken van een biosimilar begint met het zorgvuldig in kaart brengen van alle eigenschappen van de innovator, het referentieproduct. De biosimilarfabrikant koopt 10-20 batches van het innovator-product, bepaalt in geval van een eiwit de aminozuursequentie (dit moet bij de biosimilar identiek zijn), en kijkt hoe het

molecuul is geglycosyleerd en driedimensionaal is gevouwen. Daarna probeert de ontwikkelaar vast te stellen wat de kritieke plaatsen zijn in het molecuul voor enerzijds de farmacologische werking/klinische werkzaamheid en anderzijds welke onderdelen kritisch zijn voor het optreden van bijwerkingen zoals immuunreacties. Dit zijn de zogeheten *critical quality attributes* (CQA's), die leidend zijn in het opzetten van een programma met wel 50 of meer vergelijkingsproeven (Vulto & Jaquez, 2017). Zo wordt er een nauwgezette vingerafdruk gemaakt van het referentieproduct, inclusief de variaties die er tussen batches nu eenmaal altijd zijn. Daarmee worden dan de eisen opgesteld, waaraan de biosimilar moet voldoen.

Na deze vingerafdruk en de bijbehorende batterij van testen, wordt de aminozuursequentie in een productie-cel gekloneerd, die vervolgens wordt opgekweekt. Omdat dat een random proces is, ontstaat er een mengsel van heel goed producerende cellen, en cellen waar iets verkeerd uitkomt, of waarvan de opbrengst te laag is. Zo worden honderden klonen geanalyseerd, waarbij er een selectie overblijft. Die gaan naar de volgende fase, waarbij het geproduceerde eiwit nog harder aan de tand wordt gevoeld. En zo kiest men uiteindelijk de cel die het best gelijkende molecuul produceert in commercieel haalbare hoeveelheden. Dan wordt het tijd dat er een GMP-waardige klinische batch wordt gemaakt, voor het fase I- en fase III-onderzoek.

In de eerste stap wordt gekeken of de blootstelling (farmacokinetiek) tussen referentieproduct en de biosimilar gelijk is. Bij 20-40 vrijwilligers of patiënten wordt een eenmalige dosis ingespoten en de bloedconcentratie wordt vergelijkenderwijs gevolgd in de tijd. Als ook deze test is geslaagd, kan de vergelijking tussen *innovator* en biosimilar worden gemaakt bij patiënten. Dit klinisch geneesmiddelenonderzoek is fundamenteel anders van opzet dan het onderzoek bij een nieuw geneesmiddel. Bij een nieuw geneesmiddel moet worden aangetoond dat het werkt bij bepaalde indicaties met aanvaardbare bijwerkingen. Bij een biosimilar moet worden aangetoond dat de kandidaat-biosimilar zich hetzelfde gedraagt bij patiënten als het referentieproduct. Daarvoor is een ander type onderzoeksopzet nodig. Het onderzoek moet worden uitgevoerd bij een stabiele patiëntenpopulatie (zodat variatie in patiënten geen roet in het eten gooit) bij een indicatie met een gevoelig eindpunt. Het onderzoek wordt zo opgezet, dat de kans op het vinden van een verschil tussen referentieproduct en biosimilar maximaal is. Dat wil zeggen dat allerlei bronnen van ruis die in ieder ander onderzoek zit, hier zoveel als mogelijk zijn uitgeschakeld. Het gevolg is dat de doorsnee dokter die geen kaas heeft gegeten van biosimilars zo'n onderzoek maar niets vindt, omdat de eindpunten niet zijn gekozen op klinische relevantie, maar op gevoeligheid een verschil te vinden tussen beide moleculen. Dit leidt zelfs tot

misverstanden tot op het hoogste niveau. Toen in 2017 in de *Lancet Hematology* de twee cruciale patiëntenonderzoeken werden gepubliceerd naar rituximab-biosimilars, op basis van prima uitgevoerde trials, stond er een commentaar bij. De auteurs van het commentaar schreven twijfels te hebben over de betekenis van deze onderzoeken. Daar hebben we toen een stevige brief over geschreven: ze hadden er niets van begrepen (Jurczak *et al*, 2017).

Om biosimilars te kunnen begrijpen, moet je kennis hebben van het compleet andere ontwikkelmodel en van de fijne kneepjes van wat wordt genoemd de *comparability exercise* (gelijkwaardigheids-test; Markus *et al*, 2017).

Vaak zelfs al voorafgaande aan de ontwikkeling van een biosimilar heeft de fabrikant contact met het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA om af te stemmen of het onderzoek dat wordt opgezet wel strookt met wat de beoordelaars willen zien. Als de fabrikant dit wetenschappelijk advies volgt, en de resultaten van de proeven zijn goed, kan het dossier worden ingediend bij de EMA ter beoordeling. De doorlooptijd daarvan bedraagt ongeveer een jaar, gemiddeld genomen zelfs langer dan van veel nieuwe geneesmiddelen. De beoordeling wordt uiterst zorgvuldig gedaan, met verschillende vragenrondes et cetera. Als de EMA, of om preciezer te zijn, het Committee voor de Beoordeling van Geneesmiddelen CHMP van de EMA, tevreden is, stelt die een positief advies op voor de Europese Commissie, die vervolgens na haar eigen procedure na circa 3-4 maanden een handelsvergunning afgeeft. Op dat moment publiceert de EMA een cruciaal belangrijk document: het European Public Assessment Report (EPAR) dat een samenvatting is van de wetenschappelijke beoordeling door de EMA. Dat document bevat alle belangrijke resultaten van proeven gedaan met het nieuwe middel, met het oordeel van de wetenschappelijke beoordelaars erbij vermeld. Dit is de enige plek waar alle informatie bij elkaar staat en veel van die informatie wordt verder nooit gepubliceerd. Ik ben daarom van mening dat je pas een sterke opinie kunt hebben over een biosimilar als je je goed op de hoogte hebt gesteld van de inhoud van de EPAR. Fragmentarische publicaties links en rechts leveren geen compleet beeld. En het principe is, dat de EMA een biosimilar beoordeelt op basis van wat zij noemen *totality of evidence*: het hele pakket aan informatie (Markus *et al*, 2017).

Kan men dan geen informatie halen uit de bijsluiter? Ja, dat kan wel, maar de bijsluiter van een biosimilar is in principe een kopie van de bijsluiter van het referentieproduct, behalve op die punten waar de biosimilar afwijkt. En in principe kan dat niet veel zijn, want dan is het geen biosimilar meer.

De biosimilar mag in de handel komen, mits het patent van het originele middel is verlopen. Dit is geen flauw regeltje, maar harde realiteit. Toen de eerste infliximab-

biosimilar in 2013 werd geregistreerd, mocht die in West-Europa vanwege patent-regelgeving pas in 2015 in de handel komen. Dit herhaalt zich dit jaar met biosimilars van adalimumab. Er zijn reeds diverse biosimilars geregistreerd (zie tabel), maar de exclusiviteitsrechten van AbbVie op Humira lopen nog tot 10 oktober 2018.

Hoe werkt dat in de dagelijkse praktijk?

Het Europese Geneesmiddelenagentschap heeft inmiddels een grote ervaring opgebouwd in het beoordelen van biosimilars (Schiestl *et al*, 2017). Op 1 augustus 2018 waren er 44 biosimilars geregistreerd, gebaseerd op 13 verschillende moleculen (zie tabel). De vraag is dan: welke patiënten komen voor behandeling met het biosimilar in aanmerking? Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is daarover heel helder: biosimilars zijn gelijkwaardig aan het referentieproduct en kunnen dus op precies dezelfde manier worden gebruikt als het referentieproduct. Daarbij wordt wel een kanttekening gemaakt bij patiënten die al worden behandeld met een referentieproduct. Die patiënten dienen adequaat te worden geïnformeerd over de omzetting naar een biosimilar en daarvan moet aantekening worden gemaakt in het patiëntendossier. Verder zegt het CBG dat patiënten moeten worden gemonitord met betrekking tot werkzaamheid en optreden met neveneffecten. Maar dat is in Nederland de gangbare praktijk bij elke behandeling met geneesmiddelen: bij elk doktersbezoek wordt er gekeken naar het effect van de behandeling en gevraagd naar eventuele bijwerkingen. Het Landelijke registratie en evaluatie bijwerkingen van geneesmiddelen (Lareb) heeft daarenboven nu de mogelijkheid geschapen voor alle biologische geneesmiddelen om gebruikerservaringen direct via een applicatie op de telefoon terug te koppelen. De Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (BOGIN) heeft een mobiele applicatie ontwikkeld waarbij de patiënt zelf precies kan bijhouden welk biologisch geneesmiddel wordt gebruikt, en welk chargennummer daarbij is toegediend. Deze applicatie kan direct doorschakelen naar het Lareb. Daarbij zijn alle voorwaarden voor een passend zelfmanagement in Nederland aanwezig. Organisaties van patiënten en specialisten zijn soms toch nog huiverig bij het omzetten van patiënten van een duur referentieproduct op een gelijkwaardig alternatief met een lagere aanschafprijs (Markus *et al*, 2017). Daar zijn verschillende redenen voor: macht der gewoonte, angst voor het onbekende, geen tijd om het de patiënten allemaal uit te leggen en soms speelt ook de bevriende relatie met de fabrikant van het referentieproduct een rol. Soms wordt er heel simpel gezegd: de patiënt wordt er niet beter van, ik heb er geen tijd voor, en wie wordt er wijzer van? Het gaat in Nederland per jaar om een potentiële besparing van 300-400 miljoen euro, zeg 1 miljoen euro

per dag. Dat is een maatschappelijke verantwoordelijkheid, waarvan de last wordt afgewenteld op dokters en andere verzorgenden. Dat is geen goede situatie. Als ziekenhuizen en artsen/apothekers/verpleegkundigen zich inspannen om dit soort besparingen te realiseren, moet daar ook iets tegenover staan. Dat principe heet *gain sharing*: het samen delen van de voordelen en niet alles laten afromen door bijvoorbeeld de verzekeraars. Dat is in Nederland nog niet goed geregeld.

Een ander probleem is dat er over biosimilars veel weinig betrouwbare, ongefundeerde onzin-informatie in omloop is, zoals er over allerlei medische zaken onzin informatie wordt verspreid. Dus als een patiënt met een biosimilar naar huis gaat en gaat googelen, is er een grote kans, dat hij of zij die onzin-informatie onder ogen krijgt. Prompt zal het middel minder goed werken. Dat noemen we het nocebo-effect: door negatieve patiëntverwachtingen gaat de werking achteruit of treden er bijwerkingen op. En dan denkt de dokter dat de biosimilar niet deugt

Om dat te voorkomen is er door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), samen met de Federatie Medisch Specialisten (FMS) een *Toolbox Biosimilars* ontwikkeld met praktische voorbeelden voor het introduceren van biosimilars in het ziekenhuis.

Een goed introductiebeleid in een ziekenhuis heeft 4 kenmerken.

1. *multi-stakeholder* benadering (diverse belanghebbende benadering): de organisatie moet zorgen dat alle relevante partijen in het ziekenhuis betrokken zijn bij het biosimilar-beleid, er ook van op de hoogte zijn van dat beleid. Het moet zo worden georganiseerd, dat iedereen zich erin kan vinden. Het is ook verstandig om biosimilars op de agenda te zetten van de patiëntenraad of een ander vertegenwoordigend orgaan en daar uit te leggen waarom het ziekenhuis dit doet;
2. *one voice principe* (één stem principe): alle betrokkenen dienen met 1 stem te spreken: biosimilars zijn even goed als het bestaande merkproduct, maar het kostenvoordeel is goed voor zorg en patiënt. Arts, verpleegkundige, apotheker en apothekersassistent moeten met dezelfde stem spreken. Voorkomen moet worden dat iemand zegt: we doen dit omdat het moet, of: dit middel is veel goedkoper et cetera. Biosimilars zijn even waardevol, kosten het ziekenhuis alleen minder, en uit die ruimte kan bijvoorbeeld andere innovatie worden betaald;

3. *shared decision making* (gezamenlijk genomen besluiten): het CBG heeft bepaald dat bij omzetten de patiënt moet worden betrokken bij de besluitvorming tot omzetting van *innovator*-product naar biosimilar. Dit moet dus met de patiënt worden besproken, en dat kunnen gespecialiseerde verpleegkundigen vaak prima doen. We hebben wel gezien dat in sommige ziekenhuizen een gerichte training hierbij wel kan helpen;
4. *gain sharing* (besparing eerlijk verdelen): waarom zou de werkvloer zich inspannen voor biosimilars, als hogerop de voordelen worden afgeroomd en pardoes ergens verdwijnen? Het is dus van belang om hierover ziekenhuisbreed afspraken te maken. Ook in de gezondheidszorg is het alleen de zon die voor niets opgaat.

Deze 4 principes in de juiste dosering bij elke omzetting maximaliseert de kans op succes. En dan kan het prijsvoordeel indirect de patiënt en de zorg terugvloeien in bijvoorbeeld de vorm van meer verpleegkundigen, meer (andere) geneesmiddelen die beschikbaar komen, et cetera.

Het zou heel welkom zijn, als zo'n biosimilars *toolbox* ook wordt ontwikkeld voor de eerste lijn. Met de biosimilar insuline wil het maar niet vlotten. Het blijkt dat de eerste lijns markt toch anders in elkaar zit, en daar moet dus een gezamenlijk beleid voor worden gemaakt.

Kunnen biologische geneesmiddelen magistraal worden bereid?

De productie van biologische geneesmiddelen is complex en levert een variabel product. Daarnaast is het zuiveren van het product – met voldoende hoge opbrengst – een enorme klus. De bijbehorende kwaliteitscontrole vraagt eveneens een grote inspanning (en veel materiaal). Het eerste kan inderdaad op een studentenpracticum wel worden uitgevoerd. Maar dat op GMP-niveau uitvoeren en valideren is echt andere koek. Het opzuiveren gaat gepaard met aanzienlijke verliezen. Je moet dus uitgaan van behoorlijk grote batches. De kwaliteitscontrole is heel complex en kan alleen in gespecialiseerde laboratoria plaatsvinden. Zolang deze fundamentele problemen niet zijn opgelost, is magistraal bereiden op (ziekenhuis)apothek niveau van biologische geneesmiddelen geen haalbare kaart. Een extra handicap is, dat zowel de bereidingskennis als de kennis van biologische geneesmiddelen in veel apotheken juist aan het afnemen is. De NVZA probeert dat wel bij te spijkeren met speciale opleidingscursussen over biologische geneesmiddelen. Mijn conclusie: een toekomstdroom. Maar zonder dromen geen vooruitgang, dus wie weet over 10-15

jaar? Het zou prachtig zijn als dit onderdeel van het apothekersvak op deze manier een bijdrage zou kunnen leveren aan de kostenbeheersing in de zorg.

Bronnen

Lezenwaardige achtergrondinformatie.

Er zijn inmiddels duizenden artikelen verschenen over biosimilars. De literatuur uit de Verenigde Staten (VS) is veelal slecht van toepassing op Europa. De FDA hanteert immers andere begrippen en het land loopt wat betreft toegankelijkheid tot betaalbare geneesmiddelen en biosimilars hopeloos achter. Wat in Europa (dat een pioniersrol heeft als het gaat om biosimilars) waar is, hoeft dat in VS niet te zijn. Allemaal erg verwarrend.

Er zijn een paar erg goede overzichten:

Cornes and Bennett (2018) Fast facts: Biosimilars, Uitgeverij Karger

<https://www.karger.com/Book/Home/277615>.

De Europese Unie heeft samen met de EMA een goed stuk gemaakt voor zorgprofessionals, en ook patiënteninformatie over biosimilars in alle Europese talen, waaronder Nederlands.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

Voor patiënten: wat moet ik weten over biosimilars?

https://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2017/06/Patient-QA-Biosimilars-GROW-2016-01666-01-01-NL-final2_17f23.pdf

Een uitgebreide (68 pagina's) en mooi geïllustreerde informatie-brochure (wel uit de VS) is hier te vinden:

http://www.researchadvocacy.org/sites/default/files/resources/Biosimilar%20Medicines_Final-download.pdf

Medicines for Europe, de brancheorganisatie van generieke- en biosimilar bedrijven, geeft periodiek een schitterend literatuuroverzicht uit, met actieve links naar de oorspronkelijke publicaties. Deze lijst wordt regelmatig vernieuwd.

<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/M-Biosimilars-Reading-list-update-20180416.pdf>

De website van het *Generics and Biosimilar-initiative* (GaBi) is een betrouwbare bron over nieuws met betrekking tot generieke geneesmiddelen en biosimilars (www.gabionline.net).

De Stichting Biosimilars Nederland (IBN) heeft een informatieve website voor zorgverleners en patiënten. (www.biosimilars-nederland.nl). Zij organiseren ook jaarlijks het Nationale Biosimilars Symposium.

Referenties

Jurczak W, Vulto AG, Amersdorffer J, Kim WS, Coiffier B. Research on Biosimilars: pivotal trials and principles. *Lancet Haematol* 2017; 4: e409-e410.

Kim S, Song J, Park S, Ham S, Paek K et al. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: Impact on development of a trastuzumab biosimilar. *MAbs* 2017; 9: 704-714.

Markus, R, Lui J, Ramchandani M, Landa D, Bron T et al. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs* 2017; 31: 175-187.

NVZA. Toolbox Biosimilars, Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg. 2017.

https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf.

Planinc A, Dejaegher B, Vander Heyden Y, Viaene J, Van Praet S, et al. Batch-to-batch N-glycosylation study of infliximab, trastuzumab and bevacizumab, and stability study of bevacizumab. *Eur J Hosp Pharm* 2016; 24: 286-92.

Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29 :310–2.

Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 1509-1515.

Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829–34.

Vulto AG, Jacquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology* 2017; 56: iv14-iv29.

PROF. DR H-J GUCHELAAR



Henk-Jan Guchelaar studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen (RuG) en specialiseerde zich vervolgens tot ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Hij is in verschillende ziekenhuizen (waaronder het AMC) werkzaam geweest als productieapotheker, laboratoriumapotheker en als hoofd apotheek en opleider.

Sinds 2003 is hij ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog en hoogleraar Klinische Farmacie en hoofd van de afdeling Klinische

Farmacie & Toxicologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Vanaf oktober 2008 is Henk-Jan tevens hoogleraar Klinische Farmacie bij de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen aan de Leidse Universiteit. Hij is trekker van het profileringsgebied Translationeel Geneesmiddelenonderzoek van de Leidse Universiteit.

Farmaceutische patiëntenzorg en oncologie vormen zijn belangrijkste klinische aandachtsgebieden.

Zijn onderzoeksinteresse gaat vooral uit naar farmacogenetica. Daarbij bestudeert hij de interindividuele variabiliteit van effecten van geneesmiddelen, zowel wat betreft hun bedoelde dat wil zeggen therapeutische, als onbedoelde (bijwerkingen, toxiciteit) effecten.

Henk-Jan is Collegelid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, lid van de Raad voor Medische Wetenschappen van de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen, en grondlegger van de Master Farmacie bij het LUMC.

Hij is getrouwd met ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Dr. Lidwien Hanff en zij hebben twee zonen.

h.j.guchelaar@lumc.nl

H-J Guchelaar

Inleiding

Elke clinicus ervaart dat patiënten verschillend kunnen reageren op geneesmiddelen. Bij sommige patiënten werkt het geneesmiddel in de standaarddosering niet, terwijl het bij andere patiënten bijwerkingen veroorzaakt. Variabiliteit van geneesmiddelrespons is daarmee een van de oudste vraagstellingen van de farmacologie.

Sinds circa 40 jaar weten we dat, naast factoren zoals geslacht, lichaamsbouw en etniciteit, ook erfelijkheid een rol speelt bij variabiliteit van geneesmiddelrespons. Farmacogenetica is het vakgebied dat 'de erfelijkheid van geneesmiddelrespons' bestudeert en de kennis over de werking van geneesmiddelen de afgelopen jaren sterk heeft vergroot. Hierdoor wordt geneesmiddeltherapie effectiever, veiliger en meer kosten-effectief.

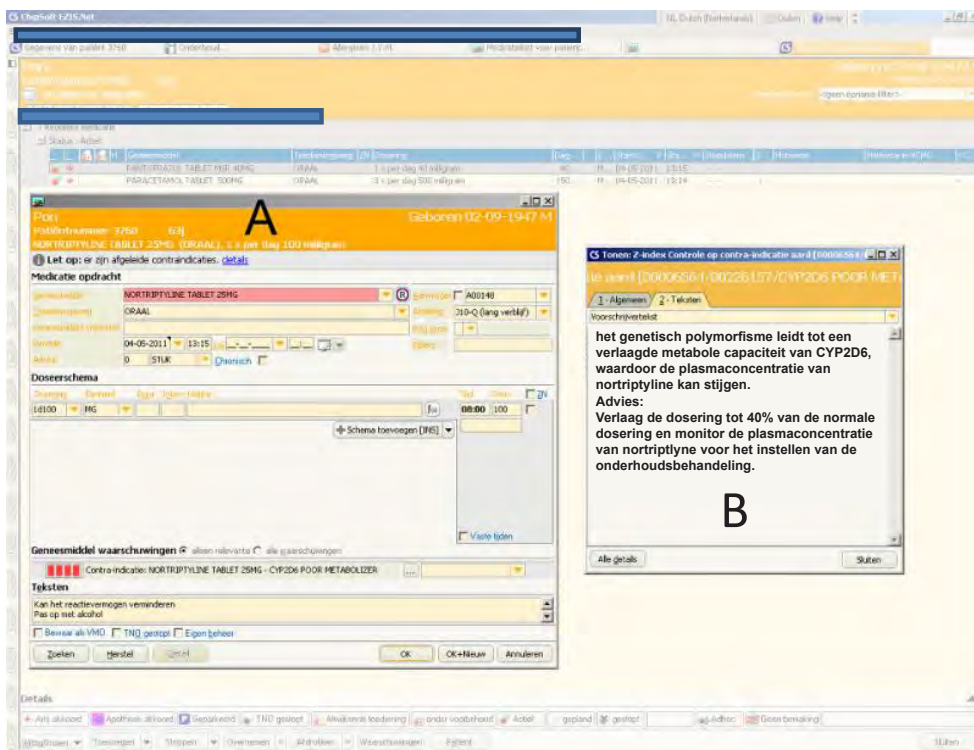
Bewijs voor het nut van de toepassing van farmacogenetica

Er zijn inmiddels 6 *randomized clinical trials* (RCT) waarin het nut van farmacogenetische screening en het op basis daarvan voorschrijven van geneesmiddelen is onderzocht.

In deze studies zijn patiënten gerandomiseerd voor farmacogenetische screening versus standaardbehandeling. Een van de eerste studies (Mallal *et al*, 2008) betrof het individualiseren van de behandeling met abacavir. Patiënten werden vooraf gescreend voor dragerschap van het 'major histocompatibility complex, class I, B' (HLA-B) *5701-allel, en indien positief kreeg men abacavir niet voorgeschreven in verband met het risico op een overgevoelighedsreactie. Immunologisch bevestigde overgevoelighedsreacties konden hiermee volledig worden voorkomen en dit leidde ertoe dat het vooraf testen op HLA-B *5701-dragerschap door de registratie-autoriteiten in de bijsluiter werd opgenomen en verplicht werd gesteld.

In de Nederlandse TOPIC-trial (Coenen *et al*, 2015) hebben we in een RCT onderzocht of het individualiseren van de azathioprine/mercaptopurine-dosering op basis van het thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype bij patiënten met inflammatoire darmziekten nuttig is. 781 Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor screening versus standaardbehandeling: in geval van dragerschap van het TPMT*2-, TPMT*3A- of TPMT*3C-allel werd een 50% dosisreductie toegepast bij heterozygoten en 90% bij homozygoten. Voor het primaire eindpunt (incidentie van leukocytopenie gedefinieerd als leukocyten dalend onder $3.0 \cdot 10^9 / l$, of van trombocytopenie gedefinieerd als trombocyten dalend onder $100 \cdot 10^9 / l$) werd een 10-voudige reductie in incidentie van leukocytopenie of trombocytopenie gevonden bij dragers van een TPMT-variant zonder dat de effectiviteit van de behandeling in gevaar kwam.

De Farmacogenetica-werkgroep van de KNMP maakt sinds 2005 farmacogenetica-richtlijnen. Op basis van systematisch literatuuronderzoek wordt een advies geformuleerd voor gen-geneesmiddelinteracties. Inmiddels zijn er 94 gen-geneesmiddelinteracties beschreven en is een interpretatie met advies voor de behandelaar voorhanden, waarvan 47 een zogenaamd *actionable* advies betreffen, dit wil zeggen dat er een dosisaanpassing moet worden toegepast of een alternatief geneesmiddel de voorkeur verdient. De KNMP-richtlijnen zijn opgenomen in de Z-index en daarmee beschikbaar voor alle artsen en apothekers in Nederland. Hiermee is het gebruik van farmacogenetica volledig geïntegreerd in de elektronische voorschrijfsystemen en medicatiebewakingssystemen (figuur 1) en dus in de workflow van artsen en apothekers, wat wereldwijd uniek is.

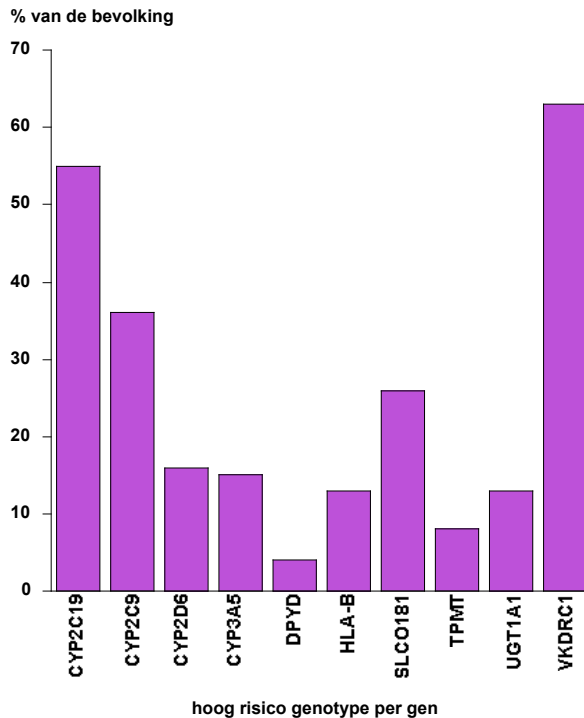


Figuur 1. Een screenshot van een elektronisch voorschrijfsysteem waarbij nortriptyline wordt voorgeschreven aan een patiënt met verlaagd cytochroom P450 2D6 voor geneesmiddelmetabolisme ('CYP2D6 poor metabolizer'). Het systeem genereert een medicatiebewakingsmelding en adviseert conform de KNMP-richtlijn om de dosis tot 40% van de normale dosering te reduceren (B).

'Number needed to genotype'

Vanuit een maatschappelijk gezondheidszorgperspectief bezien is de betekenis van een gen-geneesmiddelinteractie niet alleen afhankelijk van de sterkte van de associatie tussen de genetische biomarker en het farmacologisch effect, maar ook van de frequenties van de bijwerking en van de genetische variant. Zo zullen bij een zeldzame bijwerking of een zeldzame genetische variant een groot aantal patiënten moeten worden getest voordat het nut ervan duidelijk wordt. In dit verband wordt wel het *number needed to genotype* (NNG) gebruikt. Het NNG is het aantal patiënten dat moet worden getest om bij 1 patiënt een bijwerking te kunnen voorkomen. In de bovengenoemde studie met TPMT-genotypering en azathioprine/mercaptopurine bleek de NNG ongeveer 200 te zijn. Dat wil zeggen dat er 200 patiënten moeten worden gegenotypeerd om bij 1 patiënt een leukocytopenie/thrombocytopenie te voorkomen. De meeste farmacogenetische testen hebben een NNG van 20-1000. Uiteraard is dat ook sterk afhankelijk van (de incidentie van) het eindpunt: zo zal de NNG voor het voorkomen van sterfte in het algemeen erg hoog zijn.

Het probleem van een hoge NNG is te omzeilen door een zogenaamde panelbenadering. In dat geval wordt niet gescreend voor 1 genetische variant in een bepaald gen maar voor een panel van varianten in verschillende farmacogenen. Deze panelbenadering is binnen het bereik gekomen omdat de kostprijs van genotypering sterk is gedaald: het testen van een panel van 50 varianten in 13 farmacogenen heeft een kostprijs van circa €150. Deze panelbenadering is zeer kosteneffectief. Uit diverse studies is gebleken dat circa 95% van de bevolking tenminste 1 *actionable* variant draagt wanneer een het panel van 50 varianten wordt getest: circa 10% draagt zelfs 4 genetische varianten (figuur 2). Daarmee komt de NNG bij een panel-benadering in de buurt van 1: dat wil zeggen dat alle geteste patiënten er vroeg of laat baat bij hebben.



Figuur 2. Percentage van de patiënten (y-as) met een verwacht 'actionable' genotype voor de verschillende individuele genen weergegeven op de x-as. Bij het testen van een panel van varianten van de belangrijkste 'actionable genotypes' (farmacogenen) (x-as) hebben 95% van de patiënten tenminste 1 actionable genotype; de y-as presenteert het voorkomen (de prevalentie) van elk 'actionable' genotype (Dunnenberger et al, 2015).

Toepassing van farmacogenetica in de klinische praktijk

Aanvankelijk werden farmacogenetische testen vooral uitgevoerd om bij een patiënt een afwijkende respons op een geneesmiddel te kunnen verklaren. Een patiënt krijgt bijvoorbeeld een antidepressivum voorgeschreven in een normale dosering maar ondervindt geen effect van de behandeling. Een verklaring zou kunnen zijn dat de patiënt een verhoogde cytochroom P450 2D6 enzymactiviteit heeft (en dus een 'CYP2D6 ultrarapid metabolizer' is) waardoor het antidepressivum versneld wordt gemetaboliseerd en er in de patiënt geen therapeutische spiegel wordt opgebouwd. In feite wordt de farmacogenetische test diagnostisch toegepast. Hoewel deze toepassing nuttig kan zijn is het grote nadeel dat de kennis niet voorafgaand aan de behandeling wordt toegepast en de bijwerking of het uitblijven van effect al is opgetreden.

De pre-therapeutische toepassing van farmacogenetica is voor een aantal geneesmiddelen ingevoerd. In deze gevallen wordt bij een patiënt de farmacogenetische test uitgevoerd alvorens het geneesmiddel wordt voorgeschreven. De arts of apotheker kan dan de behandeling individualiseren op basis van de uitslag van de test. Het al genoemde HLA-B *5701-allel bij het voorschrijven van abacavir is een voorbeeld van een pre-therapeutische test. In een groot aantal ziekenhuizen in Nederland wordt ook therapeutisch getest voor varianten in het gen (DPYD) dat codeert voor het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) bij het voorschrijven van capecitabine/fluorouracil. Bij dragers van een DPYD-variant wordt de dosis capecitabine/fluorouracil geïndividualiseerd met het doel om ernstige toxiciteit te voorkomen. Pre-therapeutisch testen stelt hoge eisen aan de logistiek en *turnaround time* van het laboratorium. Immers, door het uitvoeren van de test mag er geen vertraging in de behandeling optreden.

Bij pre-emptief farmacogenetisch testen speelt dit niet meer: patiënten worden getest voor een panel van varianten (de eerder genoemde panelbenadering) op een moment dat behandeling nog niet aan de orde is. De uitslag van de test, die levenslang zijn waarde behoudt, wordt in het medisch dossier van de patiënt gezet en gebruikt op het moment van een behandeling.

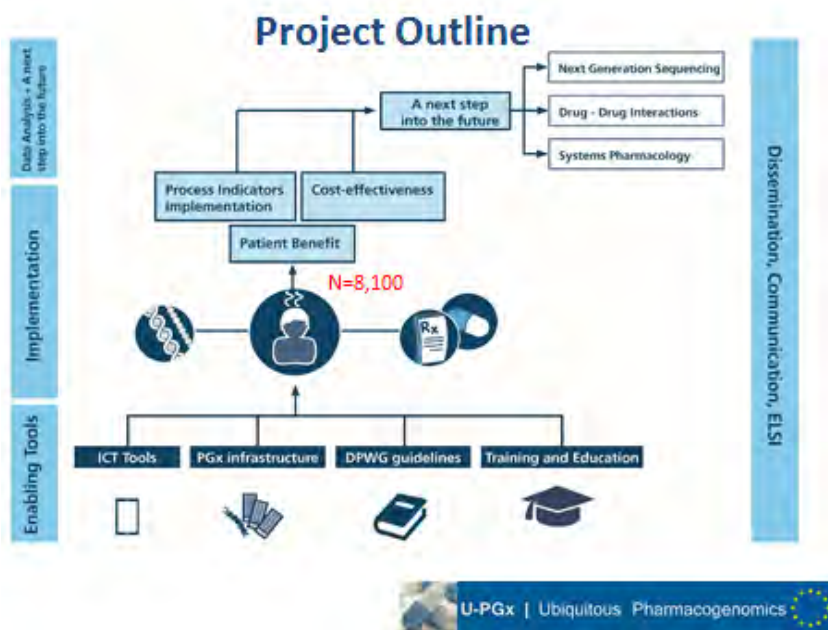
De toepassing van farmacogenetica zal in de toekomst dus verschuiven van diagnostisch ('als verklaring waarom een bijwerking bij een patiënt optrad') via pre-therapeutisch naar pre-emptief (als patiëntkenmerk: voorspellend welk geneesmiddel (-dosering) veilig en effectief is voor de individuele patiënt). De daling van de kosten van genotypering zal de toepassing van pre-emptief testen verder stimuleren.

Implementatiestudies

Ondanks de uitstekende infrastructuur die we in Nederland hebben voor toepassing van farmacogenetica, met richtlijnen in elektronische voorschrijfsystemen en medicatiebewakingssystemen en laboratoria die testen aanbieden, is het gebruik van farmacogenetica in de klinische praktijk toch nog beperkt. Een van de mogelijke oorzaken is dat de mogelijkheden van farmacogenetica bij beroepsbeoefenaren toch nog relatief onbekend zijn en men geen *hands-on* ervaring heeft kunnen opdoen. Om die reden zijn er de afgelopen jaren verschillende farmacogenetica-implementatiestudies gestart, in Nederland en daarbuiten.

Een grote, door de EU-gesubsidieerde, farmacogeneticastudie is de zogenoemde PREPARE-studie van het U-PGx-consortium (www.upgx.eu; figuur 3) (Van der Wouden *et al*, 2017). Het project is gestart op 1 januari 2016 en in een RCT wordt

nagegaan of het individualiseren van de behandeling op basis van het genotype leidt tot een vermindering van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Patiënten worden pre-emptief (bij het optreden van de eerste klinische verschijnselen) getest voor een panel van 50 varianten in 13 farmacogenen en bij de helft wordt de dosis aangepast conform de KNMP-richtlijnen. De studie loopt in 7 landen in de EU (Nederland, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Slovenië, Griekenland en Oostenrijk) en in totaal zullen ruim 8.000 patiënten in het onderzoek worden geïncludeerd. Er wordt beoogd een reductie van 30% van ernstige *Common Toxicity Criteria* (CTC; graad 3 of hoger) bijwerkingen te bewerkstelligen door individualisatie van de behandeling. Patiënten die deelnemen aan de PREPARE-studie ontvangen een Medication-safety code card: een farmacogenetisch paspoort (figuur 4). Het paspoort bevat een matrix barcode ('QR code') waarin de uitslag van de farmacogenetische test van de patiënt is opgeslagen. Bij het scannen van de QR code wordt men naar de website geleid met de interpretatie van de uitslag en de adviezen van de Farmacogeneticawerkgroep van de KNMP, opdat de behandelaar de behandeling op basis van het genetisch profiel van de patiënt kan afstemmen.



Figuur 3. Studie-opzet van de PREPARE-studie van het U-PGx-consortium. Ongeveer 8.100 patiënten worden getest voor een panel van 50 varianten van de belangrijkste 13 farmacogenen in een RCT. Primair eindpunt is de incidentie van ernstige bijwerkingen.



Figuur 4. Medication-safety code card: een farmacogenetisch paspoort.

Afsluitend

De wetenschappelijke inzichten in de farmacogenetica als vakgebied van de erfelijkheid van geneesmiddelrespons zijn de afgelopen jaren explosief gegroeid. Het vakgebied orienteerde zich oorspronkelijk op de genetica van het metabolisme van geneesmiddelen en het achteraf verklaren van de farmacokinetiek van een geneesmiddel en/of van zijn afbraakprodukten (metabolieten) in het lichaam van een individuele patiënt. Meer recente ontwikkelingen in het vakgebied hebben de deuren geopend naar meer pro-actieve toepassingen van de farmacogenetica, zoals het gebruik van het genetisch profiel van een patiënt bij het voorschrijven van een geneesmiddel en het farmacogenetisch paspoort van de individuele patiënt om in de toekomst op terug te vallen bij het nemen van farmacotherapeutische beslissingen.

Zonder twijfel gaat de inhoud van dit paspoort groeien met meer genen dan die het geneesmiddelmetabolisme beïnvloeden, zoals genen die een rol spelen bij opname, verdeling en uitscheiding van een geneesmiddel, en genen die betrokken zijn bij respons op receptorniveau.

De farmacogenetica is een relatief nieuw vakgebied dat pas net de klinische praktijk heeft bereikt, maar waar elke patiënt, voorschrijver en apotheker op termijn mee te maken krijgt.

Referenties

Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. TOPIC Recruitment Team. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 907-17.

Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffmann JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five United States medical centers. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 89-106.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.

van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:341-358. doi: 10.1002/cpt.602.

Andere bronnen

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC); <https://cpicpgx.org/>
KNMP Werkgroep Farmacogenetica; <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/farmacogenetica>
Stanford University School of Medicine, Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB); <https://www.pharmgkb.org/>



Yvette van der Raad – Meijer heeft een MSc Farmacie (RU Utrecht). Zij is werkzaam als Senior Scientist 3D Printed Pharmaceuticals and Personalized Medicine bij Teva Pharmaceuticals.

Zij heeft brede ervaring met complexe steriele formuleringen en procesontwikkeling, analytische technieken, opschalen en productie-gereedmaken, verpakkingen en combinatieproducten, 'extractables & leachables', procesvalidatie, kwaliteitsbeheer, registratie en octrooien.

Haar passie voor innovatie en voor het verbeteren van de kwaliteit van leven heeft haar naar het veld van het 3D-printen van medicijnen en gepersonaliseerde medicijnen gebracht. Sinds 2015 maakt zij deel uit van Teva's 3D-printwerkgroep, naast haar rol van senior scientist in het formuleringsonderzoek van complexe middelen voor injectie. Sinds 2018 zijn haar werkzaamheden voornamelijk gericht op 3D-geprinte medicijnen en gepersonaliseerde medicijnen. Zij verbindt daarbij de vele disciplines die komen kijken bij het 3D-printen. Ze houdt zich bezig met selectie van de meest geschikte 3D-printtechnologie, met printerontwikkeling, IT-oplossingen, analytische methodes, octrooirecht, kwaliteit, registratie en met het beschikbaar maken van 3D-geprinte medicijnen.

PRODUCTEN UIT DE PRINTER - 3D-GEPRINTE MEDICIJNEN EN DE APOTHEKER

Y van der Raad – Meijer

Inleiding

3D-printen is het laag voor laag opbouwen van een 3D-structuur met een printer op basis van een computermodel. 3D-printen is al sinds eind jaren '80 van de vorige eeuw in ontwikkeling en is in de laatste jaren ook in de gezondheidssector in opmars. Wat begon als 'rapid-prototyping' technologie bij het Massachusetts Institute of Technology (MIT), wordt steeds vaker ingezet om artsen te laten oefenen met 3D-geprinte modellen van patiënten die een operatie moeten ondergaan, om weefsels en protheses te printen, om verbrijzelde lichaamsdelen te reconstrueren en om open ruggetjes (spina bifida) zelfs al in de baarmoeder te dichten¹.

Zijn er al 3D-geprinte medicijnen op de markt?

Ook in de farmaceutische wereld zit men op het gebied van 3D-printen, ook wel 'additive manufacturing' genoemd, niet stil. Sinds de goedkeuring door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) van het eerste 3D-geprinte medicijn in augustus 2015 (Spritam[®] tabletten; Aprecia Pharmaceuticals), is er enorm veel geschreven over 3D-printen van medicijnen. Aprecia heeft sindsdien het nog altijd enige 3D-geprinte medicijn op de markt. De Spritam[®] snel-dispergeerbare tabletten bevatten de werkzame stof levetiracetam en hebben door de alternatieve bereidingswijze een structuur gekregen die voordelen biedt (figuur 1 en 2)².



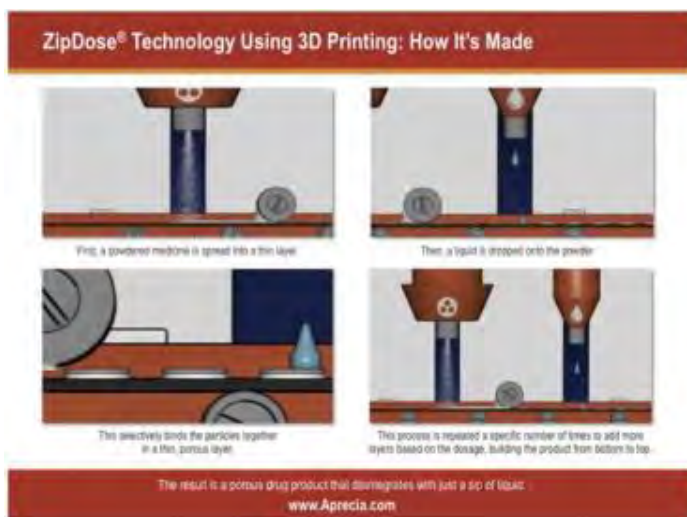
Figuur 1. 3D-geprinte Spritam[®]-tablet van 750 mg (voorgond) en 1000 mg (achtergrond).



Figuur 2. De 3D-geprinte Spritam[®]-tablet (links) dispergeert in enkele seconden, sneller dan een dispergeerbare tablet geproduceerd volgens 'fast-melt' technologie (rechts).

Door middel van de zogenaamde Zipdose[®]-technologie worden de tabletten laag voor laag opgebouwd (figuur 3). Dit gebeurt door een laagje poeder te printen en daar vervolgens een laagje van een bindende waterige vloeistof overheen te printen. Dit procedé wordt herhaald totdat er een tablet is ontstaan met de juiste hoeveelheid levétiracetam. Het tablet krijgt hierdoor een zeer poreuze structuur, waardoor de opname van water veel sneller is dan bij een geslagen tablet. Hierdoor valt het tablet na contact met water in enkele seconden uiteen. Bijkomend voordeel is dat hoge doseringen kunnen worden bereikt, tot 1000 mg, omdat de gebruikelijke hulpstoffen voor tabletteren zoals smeermiddelen, glijmiddelen en vulmiddelen niet nodig zijn.

Aprescia is opgericht in 2003. De Spritam[®]-tabletten zijn in 2015 geregistreerd en in 2016 in de Verenigde Staten op de markt gebracht. Er is een aparte productielijn opgezet voor de 3D-printtechnologie en alle gebruikelijke testen en validaties voor een industriële bereiding zijn uitgevoerd (figuur 4). Momenteel werkt het bedrijf aan nog drie producten. Twee daarvan bevinden zich in de fase van formuleringsontwikkeling, en één nog in het haalbaarheidsonderzoek.



Figuur 3. Illustratie van de ZipDose[®] 3D-printingtechniek.



Figuur 4. De 3D-printingproductielijn voor de Spritam®-tablet.

Waar gaat het heen? Behandeling op maat ('personalized medicine')

3D-geprinte medicijnen zijn regelmatig in het nieuws. Maar waarom zou je een volledig gevalideerd tabletteerproces, dat efficiënt is en op hoge snelheid vele duizenden tabletten produceert, vervangen door een tragere en duurdere manier voor het maken van tabletten?

De trends zoals gedefinieerd in het Pharmaceutisch Weekblad³ zijn 1) 'personalized medicine', 2) toenemende complexiteit van geneesmiddelen, 3) versnelde toegang tot de markt, 4) post-marketing veiligheid van geneesmiddelen, en 5) geneesmiddelenonderzoek in de echte wereld.

Hoe komt 3D-printen daaraan tegemoet?

Het voordeel van 3D-geprinte medicijnen zit vooral in de mogelijkheid om kleine charges te maken met specifieke doseringen, met afwijkende vormen, maten en/of afgifteprofielen⁴. Dit kan worden toegepast in preklinisch en klinisch onderzoek en voor 'personalized medicine'.

Er zijn diverse 3D-printtechnieken om medicijnen te printen. De technieken zijn in te delen in systemen gebaseerd op inkjetprinten, extrusie en lasertechnologie (zie tabel 1)⁵. Apria maakt gebruik van de *drop-on-solid deposition*, waarbij poeder gebonden wordt door er druppels inkt op te printen. Een andere veelgebruikte methode in het farmaceutisch onderzoek op het gebied van 3D-printen is *fused deposition modeling* (FDM). Bij FDM wordt gebruik gemaakt van slierten van polymeer met actieve stof (filamenten), die in de printkop worden gesmolten en na printen direct in de gewenste vorm uitharden (figuur 5).

lasertechnieken

stereolithografie: structuren opgebouwd door het onder UV uitharden van lichtgevoelige vloeistof

inktjettechnieken (thermische of piezo-electrische printkop)

drop-on-solid depositie: structuren opgebouwd door het binden van materiaal op poederbasis

drop-on-drop depositie: structuren opgebouwd door het uitharden van inktdruppels

extrusie-technieken

vast

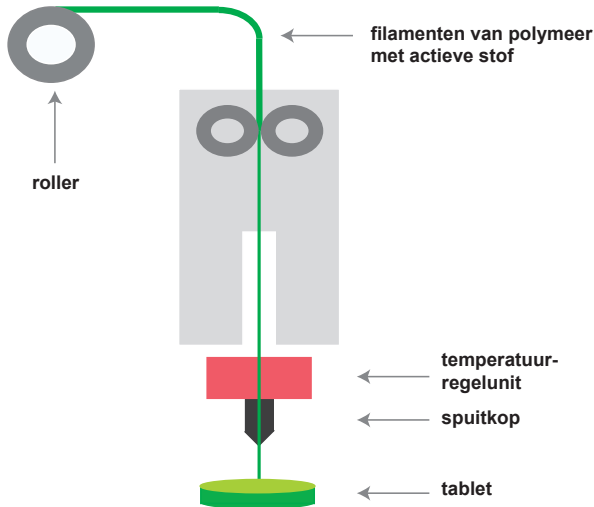
fused depositie: structuren opgebouwd door het uitharden van toegevoegd gesmolten materiaal

halfvast

spuiten onder druk: structuren opgebouwd door het uitharden van gespoten half-vast materiaal

Tabel 1. Overzicht van 3D-printingtechnieken.⁵

Door de veelheid aan beschikbare technologieën en door de mogelijkheid om ze onderling te combineren, zijn de toepassingen van 3D-printen voor farmaca eindeloos. Technologisch gezien zijn er weinig tot geen beperkingen, maar op het gebied van implementatie en regelgeving zijn die er des te meer. Het zijn nieuwe processen voor de farmaceutische sector en bestaande productielijnen zullen moeten worden aangepast, of volledig nieuwe productielijnen zullen moeten worden gebouwd. Om de benodigde investeringen te kunnen opvangen, zullen de kleine charges voor gepersonaliseerde medicijnen om relatief hoge medicijnprijzen vragen.



Figuur 5. 'Fused deposition modeling' 3D-printsysteem (naar⁹).

Aan de andere kant van het spectrum, bij de apotheekbereiding, zijn de charges weliswaar altijd al klein en de vergoedingen hoger, maar daar kan niet iedere 3D-printtechniek worden toegepast. Een poederprintproces zoals dat van Apreece, is niet geschikt voor apotheekbereiding, vanwege de hoge risico's op kruisverontreiniging en blootstelling aan actieve ingrediënten, en vanwege de vereiste schoonmaakwerkzaamheden tussen de verschillende charges.

Voor een echte doorbraak moet het proces voor het 3D-printen van medicijnen eenvoudig en efficiënt zijn, weinig onderhoud vragen, en goed aansluiten bij de reeds bestaande processen. De vrijgifte van 3D-geprinte tabletten gebeurt bij voorkeur met zo min mogelijk interventie. De analyses voor vrijgifte worden zoveel mogelijk 'in-line' uitgevoerd en de printer en het printproces voldoen aan alle gestelde eisen.

Als dat lukt, dan kunnen we gaan tableteren met een geheel herziene en 'state-of-the-art' bereidingswijze. Dat is al een revolutie op zich, maar als daarmee ook gepersonaliseerde tabletten kunnen worden gemaakt, is de apotheker pas echt terug op zijn honk.

Een 3D-printer is breed toepasbaar en kan verschillende doseringen printen. De technologie is zeer nauwkeurig en betrouwbaar. Maar voor welke medicijnen is dit nuttig? De werkzame stoffen met een kleine therapeutische breedte zullen hiervoor in aanmerking komen, maar ook medicijnen voor patiënten die vaak een aangepaste dosering nodig hebben, zoals ouderen en kinderen, zullen baat hebben bij een dergelijke mate van personalisering.

Met de mogelijkheid om gepersonaliseerde medicijnen te printen zijn we er echter nog niet. De voorschrijver is degene die bepaalt welke dosering wordt gegeven, dus zolang die niet op de hoogte is van de mogelijkheden tot personalisatie zal hij of zij de standaarddoseringen blijven voorschrijven. De verwachting is dat de voorschrijver samen met de apotheker de juiste dosering voor de specifieke patiënt zal bepalen. Daar waar de arts gewend is te kiezen uit 10 mg, 20 mg en 50 mg, zal nu keuze zijn uit alle tussenliggende sterktes. Hiermee zal een verschuiving plaatsvinden van het gebruik van standaarddoseringen naar gepersonaliseerde bereidingen en krijgt de apotheker het weer druk met het doen waar hij goed in is: het leveren van zorg op maat.

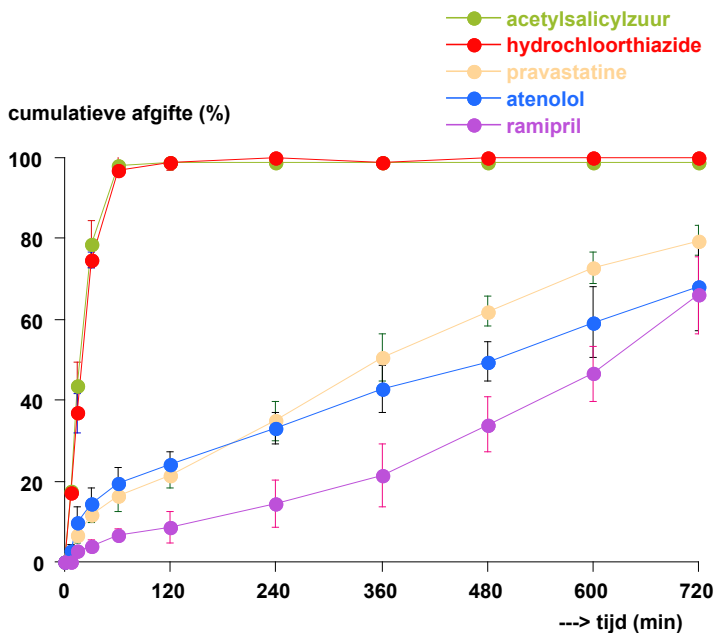
Welke uitdagingen zijn er om in Nederland een doorbraak van 'personalized medicine' te realiseren? Gerichte verzameling en ontsluiting van patiëntdata is nu nog een knelpunt. Ook de systemen van toelating en vergoeding van nieuwe geneesmiddelen vragen om herziening. En behandelrichtlijnen zijn nog niet optimaal voorzien van de meest actuele inzichten.

3D-printen kan zorgen voor versnelde toegang tot de markt van medicijnen. Gecombineerd met digitale platforms zoals gezondheidsapps, waarmee directe feedback kan worden verkregen, kunnen de veiligheid en de effectiviteit van de 3D-geprinte medicijnen (post-marketing) worden onderzocht. De kleine charges voor de individuele patiënt en de directe feedback verlagen bovendien het risico dat het nieuwe geneesmiddel met zich meebrengt in termen van tegenvallende werkzaamheid of veiligheid in de dagelijkse praktijk na toelating tot de markt. De apotheker kan zich zodoende specialiseren en profileren in het veilige en werkzame gebruik van nieuwe geneesmiddelen in de patiëntenpopulatie van het eigen zorggebied. Hiermee wordt met 3D-geprinte medicijnen voldaan aan alle vijf trends zoals gedefinieerd in het Pharmaceutisch Weekblad.

Wil de patiënt wel een 3D-geprint medicijn? En zo ja, wat wil de patiënt dan?

Een ander belangrijk vraagstuk is de acceptatie van de technologie door de patiënt. Twijfels over de juistheid en werkzaamheid van de medicatie zullen moeten worden weggenomen door goed gevalideerde systemen. De patiënt zal zich afvragen of een eventueel ander uiterlijk van het tablet geen gevolgen heeft voor de werkzaamheid ervan. Welke voordelen zitten er aan een 3D-geprint tablet voor de patiënt en de apotheker? Zijn de medicijnen straks bijvoorbeeld sneller beschikbaar? Wordt de dosering aangepast aan de patiënt? Moet de patiënt nog steeds naar de apotheek, of kan hij/zij ook thuis de medicijnen geleverd krijgen of zelfs thuis zelf de eigen medicijnen printen? Met de huidige digitale technologie is ontzettend veel mogelijk. Printen vanaf de smartphone krijgt misschien wel een heel andere betekenis. Daarnaast kan het gebruik van 'wearables' om vitale waarden te meten, worden gekoppeld aan de te printen dosering.

De mogelijkheden en onmogelijkheden hiervan zijn nog niet voldoende onderzocht en de patiëntvisie zal moeten worden meegenomen om ervoor te zorgen dat de zorg aansluit bij de wensen van de patiënt.



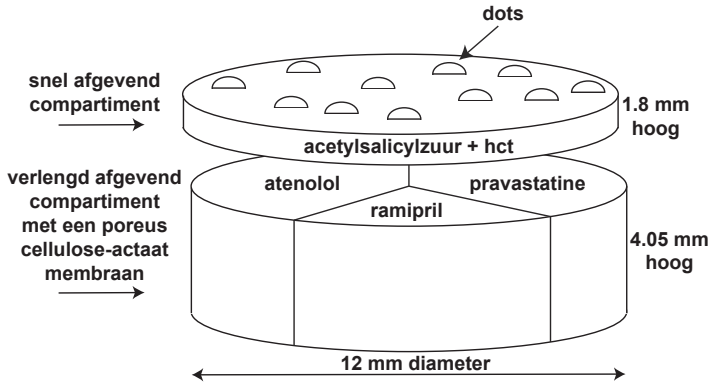
Figuur 6. In-vitro-afgifteprofielen van een polypil met een directe-afgifte (immediate-release)-compartiment met acetylsalicylzuur en hydrochloorthiazide, en drie gecontroleerde-afgifte-compartimenten met pravastatine, atenolol en ramipril.

Minder slikken met ‘polypills’

Sinds de toelating van Aprecia’s Spritam®-tabletten is er veel geschreven over zogenaamde ‘polypills’. Dit zijn bijvoorbeeld combinaties van de vijf meest gebruikte medicijnen in één enkel tablet. De medicijnen kunnen afzonderlijk van elkaar in het tablet worden geprint, zodat interactie tijdens opslag wordt uitgesloten. Per medicijn kan het afgifteprofiel worden geoptimaliseerd.

Khaled *et al.* hebben zo’n 3D-geprinte ‘polypil’ beschreven⁶. Ze hebben een tablet gemaakt met vijf gecompartmenteerde medicijnen met twee afzonderlijk gecontroleerde afgifteprofielen om te laten zien dat het mogelijk is om complexe medicatieregimes in één enkel tablet te presenteren (figuur 6).

Deze polypil bevat cardiovasculaire medicatie in een directe-afgifte-compartiment met acetylsalicylzuur en hydrochloorthiazide, en drie gecontroleerde-afgifte-compartimenten met pravastatine, atenolol en ramipril. Door de te variëren met de verhouding tussen actieve stof en excipiënten kan men het afgifteprofiel beïnvloeden (figuur 7).



Figuur 7. Opbouw van de 3D-geprinte polypil met een directe-afgifte (immediate-release)-compartiment met acetylsalicylzuur en hydrochloorthiazide (bovenzijde), en drie gecontroleerde-afgifte-compartimenten met pravastatine, atenolol en ramipril (onderzijde). De op de tablet geprinte puntjes ('dots') dienen om de tablet visueel en op de tast te identificeren (naar⁹).

Dat is allemaal goed mogelijk met 3D-printen, maar er zitten haken en ogen aan. De combinatie zal moeten worden gepersonaliseerd, omdat de benodigde sterktes van de individuele medicijnen van patiënt tot patiënt verschillen. Om die reden is een industriële opzet van 3D-geprinte polypillen haast ondenkbaar. De chargegrootte wordt dan immers te klein voor industriële toepassingen. In de apotheek dan? Ook dat zal niet zonder meer gaan. Het printproces is vele malen complexer voor een polypil en vraagt een ander type 3D-printer dan voor een tablet met één enkel medicijn. Het risico op fouten is groter en de testen voor vrijgifte van dergelijke polypillen zullen omvangrijk zijn.

Wat heeft de apotheker eraan?

De rol van de apotheker is de laatste jaren sterk veranderd. Er worden steeds minder bereidingen gedaan en de beroepsgroep staat onder druk door gedwongen prijsverlagingen en het preferentiebeleid van verzekeraars. Wat als de apotheker weer zijn rol van zorgverlener kan vervullen?

3D-printen brengt moderne technologie naar het traditionele vakgebied van de farmacie. Processen die keer op keer met de hand worden of werden uitgevoerd, worden vervangen door een gestandaardiseerd, gevalideerd en geautomatiseerd proces.

Hoe ver is de toekomst?

Het Pharmaceutisch Weekblad spreekt in de visie over de verre toekomst met betrekking tot 3D-printers in de apotheek. Over 20 jaar zou het een feit kunnen zijn. Zo lang gaat het echter niet meer duren. De technologische ontwikkelingen gaan razendsnel, en het is zaak dat de medische en de farmaceutische wereld de technologie omarmen zodra is aangetoond dat 3D-printen kan zorgen voor betrouwbare medicijnen op maat.

Momenteel is er nog een gebrek aan regelgeving op dit gebied. De FDA heeft weliswaar een richtlijn uitgegeven over 3D-printen⁷, maar die is vooral gericht op medische hulpmiddelen. In Europa is er nog niets op dit gebied gepubliceerd. Dat maakt het anticiperen op komende regelgeving lastig, maar het biedt ook ruimte voor de ontwikkelaars om zelf de leiding te nemen, en met iets vernieuwends te komen.

Veel van het onderzoek dat wordt verricht met betrekking tot 3D-geprinte medicijnen is nog in een vroeg stadium en is nog niet gericht op gebruik in de markt. Toch zal het geen 20 jaar meer duren voordat de 3D-technologie ook in de farmaceutische wereld gemeengoed wordt. In het World Economic Forum⁸ wordt 3D-printen genoemd als onderdeel van de vierde industriële revolutie. Tien jaar geleden had nog niemand een iPad en we verbaasden ons over het feit dat je door het bewegen van de iPad een balletje door een labyrint kon laten bewegen. Inmiddels zijn we diverse generaties van de iPad verder en is de computer 'tablet' niet meer weg te denken uit ons leven. De 3D-geprinte tabletten zullen een dergelijk pad bewandelen. Niet over 20 jaar, maar over 5 tot 10 jaar zou het zo ver kunnen zijn dat medicijnen worden geprint. Achterover leunen kan, maar meewerken aan die revolutie is veel leuker.

Referenties

1. **3D-printen** bij spina bifida <https://nos.nl/artikel/2068428-3D--printer-om-foetus-in-baarmoeder-te-behandelen.html>, geraadpleegd juli 2018.
2. **Aprecia** <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php>, geraadpleegd juli 2018.
3. **Rook L.** Geneesmiddelen in de 21e eeuw: dit zijn de vijf voornaamste trends. Pharm Weekbld 2017; 152: 26-31.
4. **Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW.** 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. Trends Pharmacol Sci 2018; 39: 440-51.

5. **Jamroz W, Kurek M, Lyszczarz E, Brniak W, Jachowicz R.** Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Pol Pharm* 2017; 74: 753-763.
6. **Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ.** 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release* 2015; 217: 308-14.
7. **FDA Guidance on 3D- printing of medical devices** <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/3D-printingofmedicaldevices/default.htm>, geraadpleegd juli 2018.
8. **World Economic Forum** <https://www.weforum.org/agenda/archive/3D--printing/>, geraadpleegd juli 2018.
9. **Konta AA, García-Piña M, Serrano DR.** Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* 2017; 4: E79. doi: 10.3390/bioengineering4040079.

Terminologie

additive manufacturing: fabricage door het laag-voor-laag toevoegen van materiaal om een volledig voorwerp te bouwen. Deze benadering is het tegenovergestelde van klassieke fabricagetechnieken die berusten op het weghalen van materiaal om een voorwerp te maken, zoals beeldhouwen, houtsnijden en stansen.

polypill: een combinatie van, vaak generieke, geneesmiddelen in een enkele presentatievorm zoals een tablet of capsule, en niet zozeer een 'pil' in klassieke zin. Het concept van de eerste *polypill* werd gepresenteerd door Ward & Law in 2003, met het voorstel voor een goedkope combinatie van een statine, drie bloeddrukverlagers (bijvoorbeeld een thiazide met een β -blokker en een *angiotensin converting enzyme* (ACE)-remmer), foliumzuur en acetylsalicylzuur, voor de preventie van hartaanvallen en beroertes (Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326; 1419).

rapid prototyping: het snel fabriceren van een schaalmodel van een onderdeel of van een volledig voorwerp door middel van 3-dimensionele computer- en printertechniek.

vitale waarden: meetsignalen aan het menselijk lichaam die aangeven hoe het is gesteld met voor het leven essentiële functies, zoals hartslag (polsslag), ademhaling, lichaamstemperatuur en bloeddruk.

wearable: slimme elektronische apparaten die kunnen worden gedragen of in het lichaam worden geïmplant, met het doel om de gebruiker te informeren, te ondersteunen en/of te behoeden voor problemen. Voorbeelden zijn het horloge, *smart watches* en *fitness trackers*, met de opmerking dat de groep van *wearables* en hun toepassingen dagelijks groeit. Met deze ontwikkeling zullen de *wearables* overlappen met medische hulpmiddelen zoals pacemakers en hoortoestellen.

PROF. DR M DANHOF



Meindert Danhof is emeritus hoogleraar Farmacologie en voormalig Wetenschappelijk Directeur van het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR) van de Universiteit Leiden.

Als farmacoloog is hij gespecialiseerd in systeemfarmacologie, het onderzoek naar de relaties tussen de lotgevallen van chemische stoffen in het lichaam en de werking. Door gegevens uit experimenteel laboratoriumonderzoek, klinische trials

en epidemiologische cohortstudies te integreren, worden wiskundige modellen ontwikkeld waarmee het effect van therapeutische interventies in individuele patiënten kan worden voorspeld.

Hij is (mede-) auteur van 471 wetenschappelijke publicaties in internationale tijdschriften. Onder zijn leiding zijn er 65 mensen gepromoveerd. Daarnaast heeft hij 21 postdoctorale fellows begeleid.

M Danhof, K Klein en P Stolk

Samenvatting

Met de opmars van de persoonlijke therapie kan in theorie de belofte worden ingelost van nieuwe geneesmiddelen waarmee het ziekteproces in een vroeg stadium, en toegesneden op de maat van de individuele patiënt wordt geremd.

Nieuwe 'systeem-therapeutische interventies' (STI's) zijn precisiebehandelingen die worden ontworpen op basis van de interactie met een virtueel biologisch netwerk. Dat leidt tot behandelingen die:

- zijn gestratificeerd afhankelijk van het moleculaire mechanisme van de ziekte,
- preventief of pre-emptief worden ingezet ter voorkoming van ziekteverschijnselen,
- geïndividualiseerd zijn om te corrigeren voor interindividuele variabiliteit, en
- complex zijn om de veerkracht van het systeem te overwinnen.

De invoering van STI's heeft belangrijke gevolgen voor de organisatie van onderzoek en ontwikkeling, voor de toepassing in de klinische praktijk, en voor de therapeutische evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid in het kader van het toezicht door de overheid.

* deze bijdrage is mede geïnspireerd door discussies in verschillende sessies van het 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 'Future Medicines for One World: Systems Approaches to Drug Discovery, Development and Clinical Usage', 20-24 mei 2017 in Stockholm

Inleiding

Vooruitgang op het terrein van de humane genetica, de moleculaire biologie en de systeembioïogie biedt nieuwe mogelijkheden om therapeutische interventies te ontwerpen, waarmee een ziekteproces kan worden beïnvloed en waarmee het voortschrijden van chronisch progressieve ziekten kan worden afgeremd. Dit artikel beschrijft en analyseert de ontwikkeling van 'systeem-therapeutische interventies' (STI's). In eerste instantie behandelt dit overzicht de concepten die ten grondslag liggen aan het ontwerp en de ontwikkeling van STI's. Aansluitend wordt ingegaan op implicaties van de invoering van STI's voor de organisatie van het wetenschappelijk onderzoek, de toepassing in de klinische praktijk en de therapeutische evaluatie van werkzaamheid en veiligheid in het kader van het overheidstoezicht.

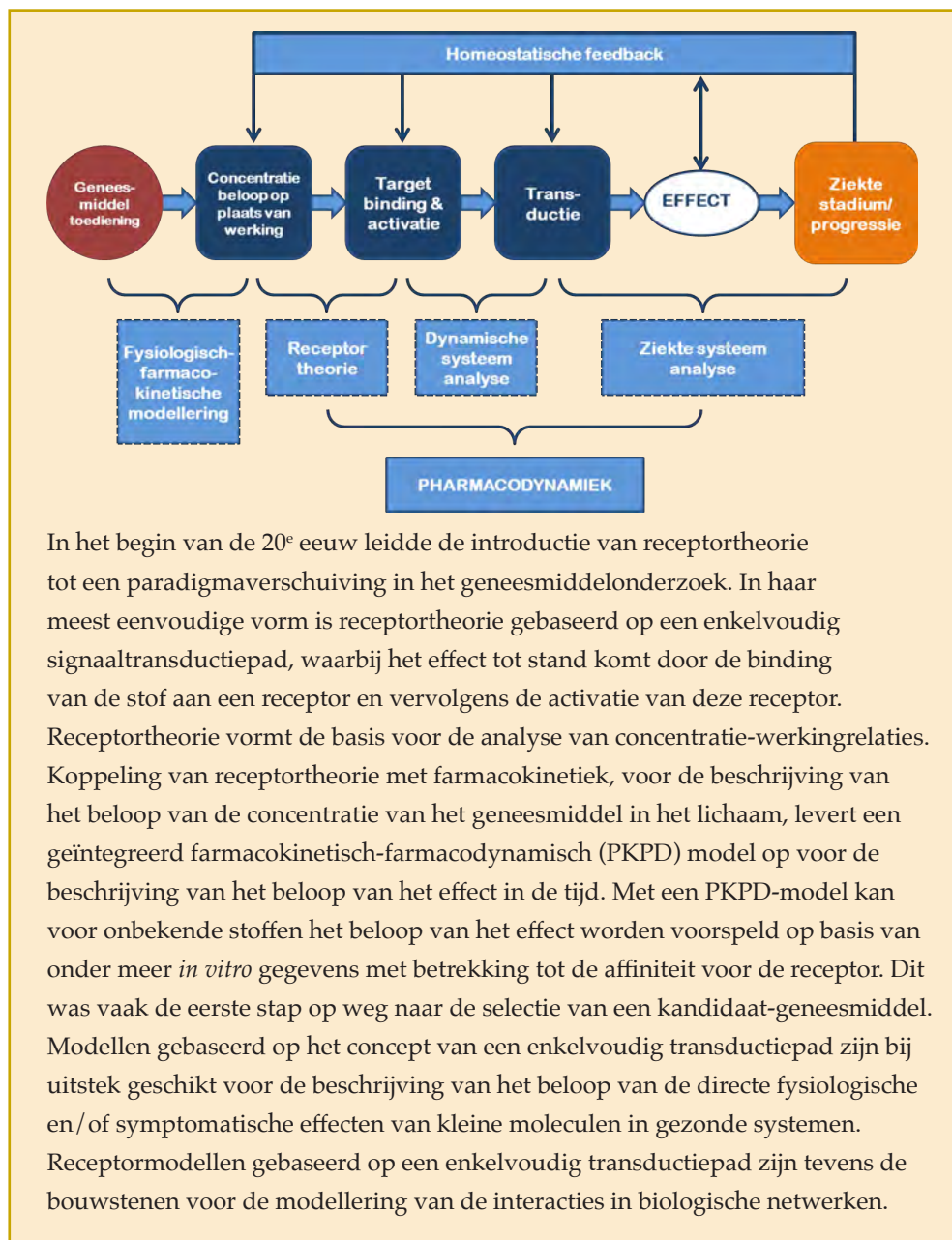
Paradigmaverschuivingen in de farmacologie

Eeuwenlang was het gebruik van geneesmiddelen gebaseerd op serendipiteit: de 'toevallige' ontdekking van de heilzame werking van producten van natuurlijke oorsprong. In de afgelopen decennia heeft wetenschappelijk onderzoek bijgedragen aan de ontwikkeling van een verscheidenheid aan innovatieve therapieën, waaronder: zogenaamde 'kleine moleculen' (bijvoorbeeld agonisten en antagonistenvoor G-eiwitgekoppelde receptoren), biologische geneesmiddelen (bijvoorbeeld therapeutische eiwitten, enzymen en antilichamen), *advanced therapy medicinal products* (ATMP's: gentherapie, celtherapie) en rationale geneesmiddelcombinaties (1- 5). Met de ontwikkeling van deze therapieën werd het wetenschappelijke fundament gelegd voor het ontwerp van STI's.

In het begin van de vorige eeuw was het de vooruitgang in de synthetisch-organische chemie, en daaraan gekoppeld de ontwikkeling van de receptortheorie, die leidde tot een paradigmaverschuiving in het geneesmiddelenonderzoek (zie kader 1) (6, 7). Geïnspireerd door de opheldering van de structuur van DNA en die van neurotransmitters leidde dat tot de synthese van de 'kleine moleculen' als azathioprine, acyclovir, propranolol, cimetidine en chloorpromazine. Kleine moleculen hebben een belangrijke rol gespeeld bij de vooruitgang in de geneeskunde in de tweede helft van de vorige eeuw (8). De werking van de kleine moleculen is veelal symptomatisch. Dit betekent dat wel de symptomen van ziekte kunnen worden gecorrigeerd, maar dat er geen direct effect is op het ziekteproces. In de praktijk worden deze geneesmiddelen veelal langdurig toegediend volgens het '*one size fits most*' principe. Na deze successen richtte de farmaceutische industrie zich jarenlang, met wisselend succes, op de ontwikkeling van zogeheten '*blockbusters*', relatief veilige geneesmiddelen die in een

vaste dosering aan grote groepen patiënten kunnen worden toegediend en daarmee hoge omzetten voor de fabrikant genereren.

Kader 1. Receptortheorie: enkelvoudig transductiepad.



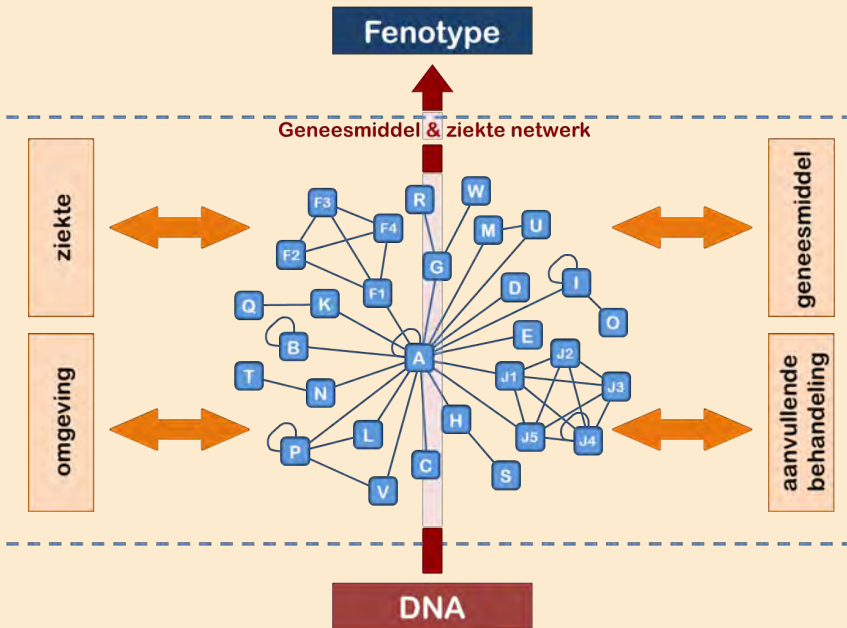
In het begin van de 20^e eeuw leidde de introductie van receptortheorie tot een paradigmaverschuiving in het geneesmiddelonderzoek. In haar meest eenvoudige vorm is receptortheorie gebaseerd op een enkelvoudig signaaltransductiepad, waarbij het effect tot stand komt door de binding van de stof aan een receptor en vervolgens de activatie van deze receptor. Receptortheorie vormt de basis voor de analyse van concentratie-werkingrelaties. Koppeling van receptortheorie met farmacokinetiek, voor de beschrijving van het beloop van de concentratie van het geneesmiddel in het lichaam, levert een geïntegreerd farmacokinetisch-farmacodynamisch (PKPD) model op voor de beschrijving van het beloop van het effect in de tijd. Met een PKPD-model kan voor onbekende stoffen het beloop van het effect worden voorspeld op basis van onder meer *in vitro* gegevens met betrekking tot de affiniteit voor de receptor. Dit was vaak de eerste stap op weg naar de selectie van een kandidaat-geneesmiddel. Modellen gebaseerd op het concept van een enkelvoudig transductiepad zijn bij uitstek geschikt voor de beschrijving van het beloop van de directe fysiologische en/of symptomatische effecten van kleine moleculen in gezonde systemen. Receptormodellen gebaseerd op een enkelvoudig transductiepad zijn tevens de bouwstenen voor de modellering van de interacties in biologische netwerken.

Aan het begin van de 21^{ste} eeuw is het de vooruitgang in de humane genetica, de moleculaire biologie en de systeembio­logie die een nieuwe paradigmaverschuiving in de ontwikkeling van geneesmiddelen in­lu­id­de. Systeembio­logie is gebaseerd op de analyse van biologische netwerken die het functioneren van biologische systemen beschrijven (9). Vooruitgang in de systeembio­logie biedt nieuwe mogelijkheden om de moleculaire mechanismen van ziekte op te helderen en daaraan gekoppeld nieuwe doelwit­ten voor geneesmiddelen te identificeren. Biologische netwerkmodellen zijn ook de basis voor de analyse van ziekteprocessen. Gecombineerd met receptortheorie vormen zij de wetenschappelijke basis voor het ontwerp van geneesmiddelen die rechtstreeks ingrijpen in het ziekteproces. Dit levert op de individuele patiënt toeges­ne­den interventies op waarmee de ziekte kan worden genezen of het ziekteproces tot staan wordt gebracht of ten minste wordt afgeremd.

Grondslagen van de farmacologie: biologische netwerken in focus

In zijn meest elementaire vorm is receptortheorie gebaseerd op een enkelvoudig signaaltransductiepad, waarbij het effect tot stand komt door de binding van een geneesmiddel­mole­cuul aan één enkelvoudig doelwit, dat veelal wordt aangeduid met de term 'receptor' (kader 1) (6, 7). Receptortheorie vormt de basis voor de analyse van concentratie-werkingsrelaties en daaraan gekoppeld een aantal fundamentele karakteristieken van farmacologische effecten in het lichaam: niet-lineariteit (bijvoorbeeld de verzadiging van het effect dat optreedt bij hogere concentraties), hysteresis (het verschijnsel dat het beloop van het effect achterloopt bij de concentratie in bloed), en intra- en interindividuele variabiliteit (6, 7). Maar receptortheorie volstaat niet voor het beschrijven van meer complexe eigenschappen van het gedrag van biologische systemen, waaronder convergentie of 'redundancy' (het verschijnsel dat meerdere moleculaire mechanismen de oorzaak kunnen zijn van één ziekte met vergelijkbare symptomen), veerkracht of 'resilience' (het verschijnsel dat verstoringen in het evenwicht van het systeem worden gedempt), en multistationariteit of 'multistationarity' (het verschijnsel dat een systeem kan bestaan in meerdere stabiele toestanden). Voor de analyse van deze karakteristieken van het gedrag van biologische systemen zijn meer geavanceerde modellen gebaseerd op virtuele biologische netwerken nodig. Dit sluit aan bij ontwikkelingen in de systeembio­logie (kader 2) (9). Op biologische netwerken gebaseerde modellen vormen ook een wetenschappelijke basis voor de analyse van de effecten van geneesmiddelen op het voortschrijden van de ziekte (10).

Kader 2. Receptor: biologisch netwerktransductiemodel



In het begin van de 21^e eeuw leidt vooruitgang op het terrein van de moleculaire en de systeembiologie opnieuw tot een paradigmaverschuiving in het geneesmiddelenonderzoek: de introductie van modellen waarin het effect tot stand komt door de interactie met een biologisch netwerk. Daarmee kunnen fundamentele karakteristieken van het gedrag van biologische systemen en de werking van geneesmiddelen worden beschreven, waarvoor het enkelvoudig transductiepadmodel niet toereikend is: convergentie, variabiliteit, veerkracht en multistationariteit. Convergentie verklaart dat verschillende moleculaire mechanismen kunnen leiden tot een en dezelfde ziekte. Dit vormt de basis voor de stratificatie van patiënten bij het opstellen van het individuele behandelplan. Het verschijnsel dat meerdere parallelle paden kunnen leiden naar hetzelfde eindpunt vormt een verklaring voor de veerkracht van het biologisch systeem. Het gevolg kan dan zijn dat voor een bevredigend effect een patiënt met meer dan één stof moet worden behandeld. Tenslotte kunnen de interacties in een netwerk ertoe bijdragen dat voor een gegeven systeem meerdere stabiele toestanden bestaan.

Systeem-therapeutische interventies (STI's)

De ontrafeling van de biochemische netwerken levert nieuwe inzichten op in de moleculaire mechanismen van ziekten en daaraan gekoppeld in de nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen. Dat maakt het mogelijk STI's te ontwerpen. De behandeling met STI's verschilt in een aantal opzichten van de traditionele behandeling met geneesmiddelen:

- STI's hebben vaak geen direct symptomatisch effect, maar zijn gericht op modificatie van het ziekteproces;
- nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen van ziekte leiden tot verfijning van de diagnostiek. Vaak kunnen meerdere subtypen van dezelfde ziekte worden onderscheiden. De behandeling wordt dan toegesneden op subgroepen van patiënten die gestratificeerd zijn op basis van het moleculaire mechanisme van de ziekte;
- de behandeling is gericht op het voorkómen van ziekte. De behandeling is dan pre-emptief of preventief en wordt gestart voordat de klinische verschijnselen zichtbaar zijn. Dit heeft belangrijke gevolgen voor diagnostiek en behandeling. Nieuwe diagnostische technieken zijn nodig om in een vroeg stadium de diagnose te stellen. Het beloop van de ziekte wordt geëvalueerd op basis van biomarkers in plaats van op klinische eindpunten;
- naast stratificering kan verdergaande individualisering nodig zijn, om de dosering aan te passen aan interindividuele verschillen in farmacokinetiek en/of farmacodynamiek;
- een belangrijk struikelblok bij het ontwerpen van effectieve therapeutische interventies is de veerkracht van het biologisch systeem waardoor een aanvankelijk gunstig effect wordt teniet gedaan. Om een geneesmiddeleffect tot stand te brengen, kan het noodzakelijk zijn met rationale combinaties van geneesmiddelen op meer dan één punt in te grijpen in het biologische systeem.

Nieuwe concepten

De ontdekking en ontwikkeling van STI's zal, in tegenstelling tot de ontwikkeling van symptomatisch werkende kleine moleculen, in eerste instantie gebaseerd zijn op onderzoek in de patiënt, gericht op het identificeren van moleculaire defecten in biologische netwerken als oorzaak van de ziekte. Recent onderzoek op het terrein van de pathologie van onder meer diabetes en de ziekte van Parkinson heeft aan het licht gebracht dat meerdere moleculaire mechanismen de oorzaak kunnen zijn van ziekten met vergelijkbare fenotypische verschijnselen (11, 12). De behandeling met

geneesmiddelen wordt dan gestratificeerd op basis van het onderliggende moleculaire mechanisme van de ziekte. Bovendien kan het nodig zijn te werken met rationele combinaties van geneesmiddelen om de effecten uit te schakelen van fysiologische regelmechanismen, waardoor (een deel van) het effect teniet wordt gedaan. Tenslotte kan er de noodzaak zijn om de doseringen van de geneesmiddelen aan te passen aan variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek.

STI's zijn complexe precisie-behandelingen die nauwkeurig zijn afgestemd op de individuele patiënt. In de praktijk is een STI niet één specifiek medicinaal product met een van tevoren vaststaande samenstelling, maar een algoritme waarmee voor iedere patiënt een op hem of haar toegesneden behandeling wordt ontworpen. Het betreffende algoritme is op zijn beurt gebaseerd op een wiskundig model voor het functioneren van het biologisch systeem. Daarbij wordt rekening gehouden met genetische factoren die bepalend zijn voor de kans op het ontstaan van de ziekte, de variabiliteit in de blootstelling aan en het primaire farmacologische effect van de (combinatie van) actieve stof(fen), en tenslotte de kans op en de ernst van mogelijke bijwerkingen. Voor de identificatie van het structurele model en de schatting van de waarden van de systeem- en stofspecifieke parameters zijn geavanceerde wiskundige en Bayesiaanse statistische methoden onmisbaar. De ontwikkeling van nieuwe biomarkers die in strikt kwantitatieve zin een afspiegeling zijn van veranderingen in de onderliggende biologische processen, is een integraal onderdeel van dit proces.

Bij de ontwikkeling van STI's vormen complicaties op het niveau van de lotgevallen van geneesmiddelmoleculen in het lichaam (de absorptie, de verdeling, de afbraak en de uitscheiding van lichaamsvreemde chemische stoffen) vaak een struikelblok (13).

In veel gevallen moet de structuur van de actieve stof worden geoptimaliseerd om de plaats van werking in het lichaam te bereiken. Dit betreft in het bijzonder stoffen met een intracellulair aangrijpingspunt (13). In de afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in het onderzoek naar de functionele rol van transporteiwitten in de verdeling van geneesmiddelmoleculen in het lichaam (14). Dit heeft aanknopingspunten opgeleverd voor het optimaliseren van de structuur van STI's met een intracellulair aangrijpingspunt. Het ophelderden van de processen die bepalend zijn voor de intracellulaire verdeling van het geneesmiddelmolecuul vormt nog steeds een belangrijk aandachtspunt voor wetenschappelijk onderzoek.

Vanuit wetenschappelijk oogpunt vormen de productie en de kwaliteitsborging van de farmaceutische formulering en toedieningssystemen van op de individuele patiënt toegesneden STI's een uitdaging (15). De invoering van STI's leidt ertoe dat een deel van de productie verschuift van externe productiefaciliteiten voor de

productie van geneesmiddelen onder GMP-condities naar kleine productie-eenheden in de directe omgeving van de patiënt, voor de assemblage van het uiteindelijke op de individuele patiënt afgestemde product (16). Dat heeft belangrijke gevolgen voor de beroepsuitoefening van de apotheker. Bij een STI gaat het niet alleen om de keuze en dosering van de (combinatie van) actieve stof(fen) en adjuvantia, maar ook om de gecontroleerde toediening, rekening houdend met eventuele verschillen in farmacokinetiek. Om wereldwijde toepassing van STI's mogelijk te maken, is het noodzakelijk om de robuustheid van de STI als farmaceutisch product te vergroten, bijvoorbeeld door het gebruik van geavanceerde systemen voor de langdurige gecontroleerde toediening van de actieve componenten. Door de frequentie van toediening te verminderen en het doseringsregime te vereenvoudigen, wordt de therapietrouw verbeterd en kan een belangrijke gezondheidswinst worden bereikt (17).

De gevolgen voor organisatie van onderzoek & ontwikkeling

De succesvolle introductie van nieuwe STI's op wereldniveau is afhankelijk van 1. de organisatie en onderlinge afstemming van onderzoek in multidisciplinaire projectteams, 2. het delen van informatie tussen partijen, en 3. de opleiding van een nieuwe generatie van onderzoekers en klinici (artsen, apothekers).

Bij keuze van onderzoek naar STI's voor specifieke ziekten is de verdeling van de ziektelast over de wereldbevolking een belangrijk factor. In de westerse wereld is er, als gevolg van de 'dubbele vergrijzing', een sterke toename in het vóórkomen van chronisch progressieve ziekten (bij voorbeeld hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten en kanker). In Azië en Afrika is er daarnaast een hoge ziektelast door infectieziekten (tuberculose) en tropische ziekten (malaria). Samen met de ontwikkeling van resistentie voor antibiotica, snelle verplaatsing van mensen door vliegvluchten, en klimaatverandering vormen deze ziekten een bedreiging voor de volksgezondheid op wereldniveau. Voor de efficiënte ontwikkeling van STI's voor gezondheidsproblemen is internationale afstemming en samenwerking nodig.

De efficiënte ontwikkeling en invoering van STI's heeft gevolgen voor de samenstelling van en de samenwerking in multidisciplinaire projectteams. In de praktijk is de ontwikkeling van een STI een continu proces waarbij in eerste instantie onderzoek in de patiënt de basis vormt voor de ontdekking van de moleculaire mechanismen van de ziekte en vervolgens, daaruit voortvloeiend, doelwitten voor behandeling kunnen worden ontwikkeld, en tenslotte algoritmes voor op de individuele patiënt toegesneden therapeutische interventies kunnen worden ontworpen en getest. Toepassing van STI's in de klinische praktijk leidt tot nieuwe inzichten in werkzaamheid en veiligheid

waarmee het algoritme verder kan worden geoptimaliseerd. De ontwikkeling van STI's is daardoor 'werk in uitvoering'. Het ontwerp, de ontwikkeling en de klinische toepassing gaan hand in hand. Het gevolg is een verschuiving van het onderzoek van het laboratorium naar de kliniek en een intensivering van de samenwerking tussen onderzoekers en klinici.

De succesvolle ontwikkeling van STI's vraagt om aanpassing van de regelgeving met betrekking tot de bescherming van intellectueel eigendom, het exclusieve gebruik van data en de toelating van nieuwe geneesmiddelen tot de markt. Bestaande regelgeving heeft ertoe geleid dat nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld in een zogenoemd 'gesloten innovatiemodel'. Daardoor is veel informatie met betrekking tot de mechanismen van ziekten en de werkingsmechanismen van chemische stoffen niet vrij toegankelijk. Dit vormt een ernstige belemmering voor de snelle en efficiënte ontwikkeling van STI's. In afgelopen jaren is in verschillende door de overheid gesteunde programma's wereldwijd ervaring opgedaan met 'open innovatie' modellen waarin een snelle uitwisseling van informatie mogelijk is en waarmee het ontwikkelproces van STI's aanmerkelijk kan worden versneld. Werken in publiek-private '*partnerships*' (PPP's) maakt het mogelijk om op basis van wederzijds vertrouwen de belangen van de overheid en de samenleving (met betrekking tot de volksgezondheid) en die van private partners (met betrekking tot de beloning voor innovatie), met elkaar in overeenstemming te brengen.

Voor de succesvolle ontwikkeling en toepassing van STI's is de opleiding van een nieuwe generatie van breed opgeleide wetenschappelijk onderzoekers nodig. Onderzoekers met een achtergrond in zowel de geneeskunde als in technologische aspecten van de ontwikkeling van geneesmiddelen zijn bij uitstek gekwalificeerd om in multidisciplinaire projectteams bijdragen te leveren aan snelle en efficiënte ontwikkeling van STI's. Jonge onderzoekers brengen in het bijzonder ervaring met de toepassing van nieuwe technologieën als '*big data*' en '*machine learning*' mee. Voor de toepassing van complexe STI's is wereldwijd, naast aandacht voor de opleiding van onderzoekers, aandacht voor de opleiding van praktiserende klinici (artsen, apothekers) cruciaal.

De gevolgen voor de klinische praktijk

Nieuwe STI's zijn gericht op modificatie van het ziekteproces. Om die reden worden behandelingen bij voorkeur in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte gestart. Indien mogelijk zal de behandeling preventief (dit wil zeggen vóór het optreden van de eerste klinische verschijnselen) of pre-emptief (bij het optreden van de eerste

verschijnselen) worden gestart. Dat heeft belangrijke gevolgen voor de uitvoering van STI in de klinische praktijk.

De eerste stap in de ontwikkeling van een STI is altijd een nauwkeurige diagnose gericht op ophelderen van het moleculaire mechanisme van de ziekte. Dit is essentieel voor stratificering van patiënten in de keuze van de behandeling. Naast een nauwkeurige diagnose is, vooral als de behandeling preventief of pre-emptief is, een biomarker nodig waarmee, in de afwezigheid van meetbare klinische verschijnselen, het effect van de behandeling op het beloop van de ziekte kan worden vastgesteld. In de praktijk gaat het daarbij om een parameter die in strikt kwantitatieve zin veranderingen in het onderliggende ziekteproces reflecteert. Recente ontwikkelingen op het terrein van *'metabolomics'* vormen een nieuwe basis voor de ontdekking van zulke laagmoleculaire biomarkers (18, 19).

De introductie van STI's heeft gevolgen voor de rol van apothekers en andere werkers in de gezondheidszorg. In de toekomst zal het ontwerp en de implementatie van STI's een vast onderdeel zijn van het behandelplan. In die situatie zal de apotheker medeverantwoordelijk zijn voor het ontwerp en de uitvoering van op de individuele patiënt toegesneden STI's. Dat betekent een verschuiving van verantwoordelijkheid voor de distributie van medicinale producten naar het opstellen en implementeren van behandelprocessen.

Voor het opstellen van op individuele patiënten toegesneden behandelingen is informatie nodig met betrekking tot de (variatie in) waarden van de systeemp parameters die bepalend zijn voor het functioneren van het biologische systeem. Met moderne *'monitoring-technologieën'* (smartphones, wearables) kan het effect van de behandeling op biomarkers en klinische eindpunten in individuele patiënten op afstand worden gevolgd. Daarmee worden gedetailleerde data over het natuurlijke beloop van de ziekte en van de effecten van de STI in de doorsnee patiëntenpopulatie verkregen. Op basis daarvan kunnen zowel de structuur van het wiskundige model, dat ten grondslag ligt aan het behandel-algoritme, als de waarden van de systeemspecifieke modelparameters worden bijgesteld. De wisselwerking tussen onderzoek en klinische toepassing draagt er toe bij dat in de individuele patiënt de juiste behandeling op het juiste moment kan worden ingezet, en op het juiste moment kan worden bijgesteld op basis van op afstand gevolgde effectiviteit en veiligheid (20).

De volgende stap in deze ontwikkeling is dat in de klinische praktijk verkregen data worden geïntegreerd met geavanceerde leersystemen, waaronder kunstmatige intelligentie, data-integriteit en *'machine learning'*. Dat kan leiden tot geheel nieuwe inzichten in het functioneren van biologische systemen en de dynamiek

van het ziekteprocessen (21). Dat kan nieuwe STI's gericht op het modifieren van ziekteprocessen en genezing opleveren. Deze ontwikkelingen leiden tot grote veranderingen in de rol van professionals in de gezondheidszorg. Bovendien zal een nieuwe generatie van deskundigen, waaronder datascientists en experts in digitale gezondheidstechnologie, zijn intrede doen (22).

De gevolgen voor de therapeutische evaluatie

De invoering van STI's heeft in meerdere opzichten gevolgen voor de therapeutische evaluatie in het kader van het toezicht door de overheid op de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen.

STI's zijn gericht op modificatie van het ziekteproces, al dan niet in combinatie met een symptomatisch effect. De therapeutische evaluatie van STI's heeft betrekking op het effect op het ziekteproces, op het symptomatisch effect, én op hun onderlinge interactie. Dat heeft gevolgen voor de opzet van clinical trials (klinisch geneesmiddelenonderzoek) en voor de analyse van de resultaten. Een belangrijke factor is dat symptomatische effecten en ziekte modifierende effecten zich op verschillende tijdschalen manifesteren. Dat maakt in principe een onderscheid tussen beide effecten mogelijk. Afhankelijk van de snelheid van ziekteprogressie kan dat leiden tot ingewikkelde en langdurige clinical trials, met als gevolg dat de ontwikkeling van een STI niet binnen een redelijke termijn kan worden afgerond. Een bijkomende complicerende factor is dat de algemeen aanvaarde statistische technieken voor de evaluatie van symptomatisch werkende stoffen in clinical trials, niet toepasbaar zijn in situaties waarin, als gevolg van ziekteprogressie, het biologische systeem verandert in de tijd. De ontwikkeling van nieuwe systeemfarmacologiemodellen biedt aanknopingspunten voor de analyse van geneesmiddel effecten op ziekteprogressie en de therapeutische evaluatie van STI's. Bij de therapeutische evaluatie van STI's ligt de nadruk op het proces van het ontwerp en de klinische toepassing van op de individuele patiënt toegesneden precisiebehandelingen. Dit heeft als gevolg dat de therapeutische evaluatie wordt gebaseerd op gegevens die zijn verkregen in gestratificeerde patiëntenpopulaties. Deze situatie is fundamenteel verschillend van de situatie waarin de werkzaamheid en veiligheid van een specifiek product met een constante vaste samenstelling wordt geëvalueerd in clinical trials. De evaluatie van werkzaamheid en veiligheid in gestratificeerde patiëntenpopulaties vereist nieuwe benaderingen om beoordeling van geïndividualiseerde behandelingen mogelijk te maken.

Met de introductie van STI's wordt de grens tussen de ontwikkeling van een geneesmiddel en de klinische toepassing ervan minder scherp: ontwikkeling en

toepassing komen in elkaars verlengde te liggen en overlappen. Daarmee is het fundament gelegd voor een 'dynamische levenscyclusbenadering' voor de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe therapeutische interventies. Daarin wordt de evaluatie van werkzaamheid en veiligheid gebaseerd op data van clinical trials die vóór de invoering in de markt zijn verkregen, in combinatie met de data die in de dagelijkse praktijk zijn verkregen in de zogeheten 'post-marketing bewaking'. Traditioneel worden gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen verkregen in clinical trials. Daarbij gaat het om onderzoek in zorgvuldig geselecteerde patiënten onder gestandaardiseerde condities. De klinische werkelijkheid is anders. Op basis van '*real world data*' (RWD)-onderzoek kunnen langetermijngegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van STI's worden verkregen, gebruik makend van gegevens in de klinische gebruikruimte. Daarbij gaat het om de analyse van interindividuele variatie in de échte wereld. De wijdverbreide invoering van elektronische medische dossiers draagt bij aan de ontwikkeling van deze nieuwe methoden van kennisverwerving. De toepassing van informatie met betrekking tot interindividuele variatie in RWD in vraagt om een benadering die is gebaseerd op de analyse van 'slimme data' (23, 24).

Conclusie

Dit symposium gaat over 'beloften in de farmacotherapie'. Daarbij gaat het over de belofte om in de toekomst geneesmiddelen te ontwikkelen die niet alleen verlichting van de symptomen geven, maar waarmee ook het ziekteproces tot staan kan worden gebracht of zelfs 'teruggedraaid'. Wat dat betreft zijn er nu unieke kansen. Voortschrijdend inzicht in de moleculaire mechanismen van ziekte heeft geleid tot de ontwikkeling van het concept van systeemtherapeutische interventies (STI's) waarmee het beloop van het ziekteproces kan worden beïnvloed. STI's zijn algoritmen voor het ontwerp van op de individuele patiënt toegesneden interventies. Op hun beurt zijn die algoritmen gebaseerd op wiskundige modellen voor het functioneren van het biologische systeem, rekening houdend met interindividuele variatie. Door de focus op ziekteprocessen in individuele patiënten, komen het ontwerp, de ontwikkeling, en de klinische toepassing in elkaars verlengde te liggen en vervaagt de grens tussen wetenschappelijk onderzoek en medisch handelen. STI's kunnen alleen worden ontwikkeld op basis van samenwerking tussen onderzoekers en klinici in multidisciplinaire teams. De ontwikkeling en de toepassing van STI's vormen een continu proces waarbij de structuur van het wiskundige model en de waarden van de parameters voortdurend worden aangepast naarmate meer data beschikbaar

komen. Naast data uit clinical trials zijn ‘real world data’ van cruciale betekenis om inzicht te krijgen in de oorzaken en de mechanismen van interindividuele variabiliteit, die bepalend is voor het effect van de behandeling. In het kader van STI’s is het creëren van databases en toegankelijk maken van data een cruciale voorwaarde. Voor de therapeutische evaluatie van werkzaamheid en veiligheid in het kader van het overheidstoezicht is een belangrijk punt dat het bij een STI niet gaat om een de beoordeling van een product maar om de beoordeling van een procedure voor de optimale behandeling van individuele patiënten. Daarbij wordt de structuur van het algoritme en het onderliggende wiskundige model voortdurend aangepast naarmate meer data beschikbaar komen. Dit is bij uitstek een situatie waar een ‘dynamische levensloopbenadering’ bij de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van de STI voor de hand ligt.

Referenties

- 1 **Pieters ALHM** De oorsprong en persistentie van de *magic-bullet*-mythe. In: Van Digitalis naar digitaal – de opmars van de persoonlijke farmacotherapie (E-j van Hoogdalem Ed) Utrecht, 2018 pp. 5 - 21.
- 2 **Rijcken C** Circulaire farmaceutische zorg: digitalis is synergie met digitaal. In: Van Digitalis naar digitaal – de opmars van de persoonlijke farmacotherapie (E-j van Hoogdalem Ed) Utrecht, 2018 pp. 23 - 33.
- 3 **Hogendoorn K** ‘Advanced therapy medicinal products’. In: Van Digitalis naar digitaal – de opmars van de persoonlijke farmacotherapie (E-j van Hoogdalem Ed) Utrecht, 2018 pp. 35 - 68.
- 4 **Vulto AG** Biologische geneesmiddelen met acceptabele kwaliteit en prijs. In: Van Digitalis naar digitaal – de opmars van de persoonlijke farmacotherapie (E-j van Hoogdalem Ed) Utrecht, 2018 pp. 83 - 90.
- 5 **Guchelaar HJ** Farmacotherapie als maatpak. In: Van Digitalis naar digitaal – de opmars van de persoonlijke farmacotherapie (E-j van Hoogdalem Ed) Utrecht, 2018 pp. 93 - 103.
- 6 **Danhof M, de Jongh J, De Lange ECM, Della Pasqua O, Ploeger BA, Voskuyl RA.** Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling: Biophase Distribution, Receptor Theory, and Dynamical Systems Analysis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007; 47: 357–400.
- 7 **Danhof M, DeLange ECM, Della Pasqua OE, Ploeger BA, Voskuyl RA.** Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in translational drug research. *TIPS,* 2008; 29: 186-191.

- 8 **Le Fanu J.** Rise and fall of modern medicine. Abacus, Little Brown, Great Britain, 1999
- 9 **Danhof M.** Systems pharmacology – Towards the modeling of network interactions. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 94: 4–14.
- 10 **Post TM, Freijer JI, DeJongh, Danhof M.** Disease system analysis: Basic disease progression models in degenerative disease. *Pharm Res.* 2005; 22, 1038-1049
- 11 **Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al.** Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 361–9.
- 12 **Lawton M, Baig F, Rolinski M, Ruffman C, Nithi K, May MT, et al.** Parkinson’s Disease Subtypes in the Oxford Parkinson Disease Centre (OPDC) Discovery Cohort. *J Park Dis.* 2015; 5: 269–79.
- 13 **Mateus A, Treyer A, Wegler C, Karlgren M, Matsson P, Artursson P.** Intracellular drug bioavailability: a new predictor of system dependent drug disposition. *Sci Rep.* 2017; 7: 43047.
- 14 **Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM.** SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14: 543–60.
- 15 **Rantanen J, Khinast J.** The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. *J Pharm Sci.* 2015; 104: 3612–38.
- 16 **Moors EHM, Cohen AF, Schellekens H.** Towards a sustainable system of drug development. *Drug Discov Today.* 2014; 19: 1711–20.
- 17 **Kaplan W.** Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28
- 18 **Gehlenborg N, O’Donoghue SI, Baliga NS, Goesmann A, Hibbs MA, Kitano H, et al.** Visualization of omics data for systems biology. *Nat Methods.* 2010; 7: S56–68.
- 19 **Mamas M, Dunn WB, Neyses L, Goodacre R.** The role of metabolites and metabolomics in clinically applicable biomarkers of disease. *Arch Toxicol.* 2011; 85: 5–17.
- 20 **Hamburg MA, Collins FS.** The Path to Personalized Medicine. *N Engl J Med.* 2010; 363: 301–4.
- 21 **Kitano H.** Systems Biology: A Brief Overview. *Science.* 2002; 295: 1662–1664
- 22 **Roca J, Cano I, Gomez-Cabrero D, Tegnér J.** From Systems Understanding to Personalized Medicine: Lessons and Recommendations Based on a Multidisciplinary and Translational Analysis of COPD. In: Schmitz U, Wolkenhauer O, editors. *Syst Med.* New York, NY: Springer New York; 2016; p: 283–303.

- 23 **Murdoch TB, Detsky AS.** The Inevitable Application of Big Data to Health Care. JAMA. 2013; 309: 1351.
- 24 **Khozin S, Kim G, Pazdur R.** Regulatory watch: From big data to smart data: FDA's INFORMED initiative. Nat Rev Drug Discov. 2017; 16: 306–306.

Definities en begrippen

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's): farmaceutische producten gebaseerd op celtherapie, genterapie of manipulatie van lichaamsweefsel ('tissue engineering'); voorbeelden zijn Strimvelis (CD34-cellen die getransduceerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke adenosinedeaminase (ADA)-cDNA-sequentie; genterapie) en Holoclar (corneale epitheelcellen van de patiënt zelf, en *ex vivo* opgekweekt):

biomarker: een variabele die objectief kan worden gemeten, en een maat is voor een normaal biologisch proces voor een pathogeen proces of voor de respons op de behandeling met een geneesmiddel. Een biomarker is meer experimenteel, vergeleken met een klinisch eindpunt of een surrogaat klinisch eindpunt (zie aldaar).

Bayesiaanse statistiek: kansberekening waarbij gebruik wordt gemaakt van inschattingen over het al dan niet optreden van een gebeurtenis, voorafgaand aan de dataverzameling. Deze vorm van statistiek biedt een structuur om reeds aanwezige kennis en inzichten ('*prior beliefs*') en nieuwe data te integreren tot een conclusie ('*posterior belief*') welke vervolgens uitgangspunt kan zijn voor een volgende ronde van dataverzameling.

big data: grote bestanden van data, al dan niet gestructureerd, die vanwege grootte en samenstelling nieuwe analysetechnieken nodig hebben om te ontsluiten, en om associaties, patronen en trends te ontdekken.

dubbele vergrijzing: het verschijnsel dat niet alleen de groep ouderen een relatief groter aandeel vormt van de Nederlandse samenleving, maar dat tevens de gemiddelde leeftijd steeds hoger komt te liggen, waardoor de vergrijzing op twee manieren toeneemt.

klinisch eindpunt: een variabele die omschrijft hoe een patiënt zich voelt, hoe hij/zij functioneert, of overleeft. Voorbeeld: sterfte na een beroerte.

'machine learning': toepassing van kunstmatige intelligentie waarbij computersystemen de mogelijkheid hebben om zelfstandig te leren van data en hun eigen programmatuur te optimaliseren, zonder dat de interventie van een programmeur nodig is.

pre-emptief ingrijpen: ingrijpen bij het optreden van de eerste klassieke klinische verschijnselen.

preventief ingrijpen: ingrijpen vóór het optreden van de eerste klassieke klinische verschijnselen.

real world data: gegevens over de werking en veiligheid van een geneesmiddel, die worden verzameld na het klinisch fase-II-onderzoek, in de praktijk na markttoelating van het geneesmiddel.

signaaltransductiepad: route waarlangs een signaal in een biologisch systeem wordt doorgegeven, leidend tot een effect; bij een enkelvoudig signaaltransductiepad komt het effect tot stand komt door de binding van de stof aan een receptor en vervolgens de activatie van deze receptor (kader 1); bij een biologisch-netwerktransductiepad komt het effect tot stand via een complex systeem met convergentie, variabiliteit, veerkracht en multistationariteit (kader 2).

stratificatie: het indelen van patiënten in een behandelgroep op grond van criteria die niet met de behandeling te maken hebben, maar met een andere factor, bijvoorbeeld een karakteristiek van de persoon, zoals leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, of een biomarker voor ziekte.

surroaat klinisch eindpunt: een variabele die correleert met een klinisch eindpunt, maar die niet noodzakelijkerwijs het klinisch eindpunt volledig voorspelt of weergeeft. Voorbeeld: bloeddruk als voorspeller voor het risico op een beroerte.

symptomatisch effect: een effect dat leidt tot een verlichting van de symptomen zonder dat het ingrijpt in het mechanisme van de ziekte.

