



Forum
& Biotechnologie
& Genetica

Postbus 93245
2509 AE Den Haag
tel 070 349 5139
fax 070 349 5397
info@forumbg.nl
www.forumbg.nl

Signalement

Medische producten: sneller en beter



Inhoud

1.	Samenvatting	1
2.	Inleiding	3
3.	Therapie bij littekenjeuk	5
3.1	Inleiding	5
3.2	Verwachtingen van patiënten	5
3.3	Wetenschappelijke kennis	5
3.4	Conclusies	7
3.5	Aanbevelingen	7
4.	Vroege diagnostiek verstandelijke handicaps	8
4.1	Inleiding	8
4.2	Vraagstelling patiënten	8
4.3	Nieuwe technologie	9
4.4	De eerste stap	11
4.5	Besluitvorming	12
4.6	Conclusies en aanbevelingen	13
5.	Stamceltherapie bij hartziekten	14
5.1	Inleiding	14
5.2	Verwachtingen van patiënten	14
5.3	Werkzaamheid stamceltherapie bij hartziekten	14
5.4	Onderzoek, registratie en intellectueel eigendom	15
5.5	Kanttekeningen	16
5.6	Conclusies en Aanbevelingen	17
6.	Discussie	18
6.1	Werkwijze	18
6.2	Drie casus	18
6.3	Innovaties en verbetering van de zorg	19
6.4	Enkele observaties	21
7.	Conclusies	22
7.1	Interactie partners	22
7.2	Patiënten	22
7.3	Organisatie van de zorg	22
7.4	Regelgeving & vergoeding	23
Bijlage 1	Brief van FBG aan het Ministerie van VWS	24
Bijlage 2	Samenstelling & Werkwijze	26
Bronnen		27



1. Samenvatting

Nadat het Forum Biotechnologie & Genetica met interesse kennis nam van het advies "Medische producten: nieuw en nodig!" van de Gezondheidsraad werd door een werkgroep de toezegging ingevuld om enkele van die 'producten' te bestuderen. De werkgroep was '5P' samengesteld (public – private – patients – practitioners partnership) en centraal gesteld werd de vraag *waarom is dit product nog niet beschikbaar?*

Gewerkt werd aan de hand van 3 casus waarbij volgens het advies 'marktfalen' een rol speelde, namelijk:

- Therapie bij littekenjeuk
- Vroege diagnostiek verstandelijke handicaps
- Stamceltherapie bij hartziekten

Aandacht werd besteed aan andere opvallende ontwikkelingen betreffende innovaties en verbetering van de zorg. Zonder naar compleetheid te streven is wel geprobeerd een actueel beeld te schetsen.

Waarschijnlijk mede dankzij de '5P'-werkwijze van de werkgroep kon de vraag die als uitgangspunt was genomen worden beantwoord. Dienovereenkomstig zijn voor de 3 casus enkele oplossingsrichtingen aangegeven. Het valt op dat die veelal (mede) gebaseerd zijn op veel sterkere interactie van stake holders, ook in een relatief vroeg stadium van ontwikkeling van een 'product'. Verondersteld wordt dat meer in het algemeen oplossingsrichtingen afhangen van het vroeg en breed betrekken van alle relevante partners: wetenschappelijk onderzoekers, industrie, patiënten, zorgverleners, zorgverzekeraars, overheid en andere regelgevers c.q. autoriteiten, subsidieverstrekkers.

Hiervoor zal echter wel moeite gedaan moeten worden, bijvoorbeeld zoals werd getoond in de grote publiek-private consortia (waaronder NGI, TIP, CTMM) die in de afgelopen jaren werden gevormd. Voor de nabije toekomst acht het FBG onder meer het programma EUPATI van de EU hoopgevend, omdat hierdoor patiënten beter geschoold en ondersteund worden om hun rol ook daadwerkelijk te kunnen spelen.

Littekenjeuk na behandeling van brandwonden is een heel serieus, al lang bestaand en ook veel voorkomend probleem. Effectieve therapie is er nauwelijks, niet in het minst omdat het wetenschappelijk onderzoek 'under funded and under powered' is en (dus) nog maar tamelijk weinig relevante kennis en 'producten' heeft opgeleverd. Brede samenwerking van de relevante partners blijkt opvallend beperkt te zijn. Hoop is daarom gevestigd op (plannen vanuit een private partner voor) een '5P invited conference', wellicht onder auspiciën van het FBG.

Het aanbod van vroege diagnostiek bij verstandelijke handicaps blijft achter bij de ontwikkeling van de technische mogelijkheden, zo valt te concluderen uit de quick scan die op dat terrein is ondernomen. Het 'marktfalen' op dit gebied wordt waarschijnlijk vooral veroorzaakt door het ingewikkelde zorgaanbod waardoor niet alle (ouders van) kinderen de diagnose bereiken waarnaar zij verlangen. De wetenschap is weliswaar nog lang niet in staat om alle vragen m.b.t. verstandelijke handicaps volledig te beantwoorden, maar de vooruitgang is wezenlijk.



Stamceltherapie bij chronische hartziekten zou genezing kunnen bieden voor (o.m.) de vele patiënten die lijden aan hartfalen, bijvoorbeeld als na een hartinfarct de gebruikelijke behandelingsmethoden geen soelaas bieden. Dat is een grote groep patiënten en er wordt (dus) wereldwijd veel onderzoek gedaan op dit terrein (ook in NL). Zowel het fundamentele als het klinische onderzoek biedt echter op dit moment nog onvoldoende perspectief. Bovendien lijkt het er op dat registratie van 'producten' voor stamceltherapie een (te?) ingewikkeld proces is. Voor academische onderzoekers zijn de registratie- en vergoedingendossiers complex.

Soms komt een 'product' niet, te traag of te beperkt beschikbaar als gevolg van de organisatie van de zorg, dit met inbegrip van bijvoorbeeld de taakverdeling tussen zorgverleners of bijvoorbeeld de regelgeving t.a.v. de vergoeding. Modernisering is geboden, en gelukkig hier en daar ook in gang gezet. De voornemens van de Minister betreffende voorlopige en voorwaardelijke opname van nieuwe geneesmiddelen in het verzekerde pakket zijn hiervan wellicht een voorbeeld.



2. Inleiding

De Gezondheidsraad bood op 18 januari 2011 het advies “Medische Producten: nieuw en nodig!” aan de Minister aan.ⁱ

Het Forum Biotechnologie & Genetica (FBG) besprak dit in de plenaire vergaderingen op 03-02-2011 en 28-03-2011 en gaf in haar brief d.d. 17-05-2011 een commentaar (zie bijlage 1)ⁱⁱ. Na een eerste reactie van VWS aan het FBG (11-08-2011) verscheen op 14 september 2011 de Kabinetsreactie op het Gezondheidsraadadvies.

Zoals in zijn brief aangekondigd vormde het FBG een Werkgroep Medische Producten, die ‘5P’ was samengesteld (zie bijlage 2). De Werkgroep besloot, conform voorstel van de plenaire vergadering, te werken aan de hand van 3 ‘producten’ die in het advies van de Gezondheidsraad werden genoemd. Aan elk van deze ‘producten’ (littekenjeuk brandwonden, vroege diagnostiek verstandelijke handicaps, stamceltherapie bij hartziekten) is in het vervolg van deze rapportage een afzonderlijk hoofdstuk gewijd.

De Gezondheidsraad kwam via een uitgebreid proces van generatie van ideeën, nadere selectie, weging en prioritering tot een omvangrijke lijst van innovatieve en relevante medische producten die van belang zijn voor de investeringsagenda voor onderzoek. Dat proces is in bovengenoemd advies uitvoerig verantwoord en wordt dus hier niet beschreven. De term ‘product’ was in het advies breed bedoeld en dit zal in het vervolg van voorliggend rapport ook blijken. Van de 29 hoogst geprioriteerde producten heeft het FBG er slechts 3 gekozen, omdat zowel de taakstelling als de mogelijkheden van het FBG een uitputtende analyse niet toestaan. De keuze werd geleid door de specifieke expertise die binnen het Forum aanwezig is, de behoefte om uiteenlopende onderwerpen aan te vatten, en voorts door extra aandacht voor het criterium ‘marktfalen’. Deze keuze impliceert dus geen prioritering.

Te midden van de diverse criteria die de Gezondheidsraad, werkend vanuit de adviesaanvraag van VWS, gebruikte – zoals verwachte gezondheidswinst, betrokken aantal patiënten en kennisbasis in ons land – viel dit criterium ‘marktfalen’ op: zijn er duidelijk aanwijsbare redenen waarom de ontwikkeling van het product niet vanzelf door de industrie ter hand wordt genomen?¹ “Daar waar marktfalen optreedt is een druppeltje olie nodig” is dan ook in de aanbiedingsbrief te lezen. De Werkgroep stelde belang in eventuele verklaringen voor deesignaleerde discrepantie tussen behoefte (van patiënten of van zorgverleners) en aanbod – dit kan dus breder zijn dan belemmeringen in de industriële doorontwikkeling – en operationaliseerde ‘marktfalen’ in de vraag: waarom is dit product nog niet beschikbaar? De oorzaken kunnen dus wat breder zijn dan ‘marktfalen’. In de lange keten tot aan een toegankelijk ‘product’ dat ook in een behoefte voorziet bestaan vele schakels die kunnen knarsen.

¹ Dit is de formulering in de Adviesaanvraag van VWS.



In het voornoemde advies presenteerde de Gezondheidsraad samengevatte informatie over de 29 hoogst geprioriteerde producten in de figuren 5 (p. 64; patiëntenperspectief), 6 (p. 65; kennisbasis) en 9 (p. 71; relatie marktfalen en kennisbasis). Geconstateerd kan worden dat 'middel tegen jeuk (brandwonden)' de allerhoogste prioriteit krijgt en tevens een van de hoogste scores heeft op het criterium marktfalen. 'Vroegdiagnostiek verstandelijke handicaps' sluit nauw aan bij het gebruikelijke werkterrein van het FBG en scoort hoog op het criterium kennisbasis, maar ook hoog op het criterium marktfalen. 'Stamceltherapie hartspier' sluit eveneens nauw aan bij het gebruikelijke werkterrein van het FBG en scoort ongeveer gemiddeld op de criteria kennisbasis en marktfalen. De 3 onderwerpen leken a priori duidelijk onderling verschillend en hiermee wellicht aanleiding tot uiteenlopende bevindingen.



3. Therapie bij littekenjeuk

3.1 Inleiding

In het advies “Medische Producten: nieuw en nodig!” worden in hoofdstuk 3 (De onderzoeksagenda) op pagina 64 figuur 5 bij door de patiënten geprioriteerde ‘producten’ de 5 door de Gezondheidsraad gebruikte ‘criteria’ grafisch weergegeven. Bij ‘product’ 6 (middel tegen littekenjeuk) valt op dat dit de allerhoogste prioritering van alle producten krijgt en tevens dat het criterium ‘marktfalen’ de op 1 na hoogste score van alle producten heeft. De Werkgroep heeft ‘marktfalen’ kort samengevat in de vraag ‘waarom is dit product er nog niet?’.

Kwellende jeuk is een belangrijke klacht bij zeer uiteenlopende ziekten – zoals bijvoorbeeld atopisch en constitutioneel eczeem, ernstige geelzucht, psoriasis en blaarziekten² – en ook na een behandeling wegens brandwonden. Dit laatste is het onderwerp van dit hoofdstuk. Het pathofysiologisch mechanisme achter de jeuk bij deze ziekten verschilt, zodat de beschikbare medicatie voor jeuk niet bij alle ziektebeelden werkt.

3.2 Verwachtingen van patiënten

In de achtergrondstudie door het Athena Instituut is te lezen:

Jeuk is een groot probleem bij mensen met brandwonden. Het belemmert mensen in hun dagelijks functioneren, doordat zij zich niet goed kunnen concentreren. Huidige jeukproducten zijn echter slechts effectief voor een beperkte groep. Zodoende is er behoefte aan de ontwikkeling van goede producten tegen jeuk van littekens bij mensen met brandwonden. Als het probleem van jeuk verholpen kan worden, kan dit leiden tot een betere kwaliteit van leven.

Er bestaat een zeer groot aantal verschillende behandelingen tegen jeuk, zoals uiteenlopende geneesmiddelen (locaal of systemisch toegepast), koeling, massage, drukverbanden, elektrische stimulatie en laser behandeling. De meeste worden al decennia gebruikt, maar zijn tegen jeukklachten na behandeling van brandwonden vaak niet effectief.

Jeuk kan onuitstaanbaar zijn, vaak vooral 's nachts. Door het krabben kan de genezing van de wonden vertraagd worden. Jeuk begint enige tijd na de behandeling van brandwonden en kan jaren voortduren. Serieuze psychologische effecten komen vaak voor.

3.3 Wetenschappelijke kennis

Jeuk of pruritus (ICD-10 L29) is een moeilijk te omschrijven gewaarwording die iedereen toch kent. Het is de sensatie waardoor de neiging ontstaat om de jeukende plaats te krabben, te schuren of er op te duwen.³ Dit is ook de fysiologische waarde die men aan jeuk toekent: een signaal dat een potentiële bedreiging van de huid moet worden verwijderd.ⁱⁱⁱ

Er is veel onderzoek gedaan naar de overeenkomst tussen jeuk en pijn, zo blijkt dat deels dezelfde zenuwbanen en hersengebieden bij die gewaarwordingen betrokken zijn.^{iv, v} Gedeeltelijk overlappend lijken ook betrokken neuromediators en receptoren. Tot op zekere

² Zie bv. www.academischezorg.nl

³ Deze definitie van jeuk is geïntroduceerd door Samuel Hafenreffer (1587-1660), die wordt beschouwd als de grondlegger van de dermatologie in Duitsland.



hoogte is dan ook sprake van een vergelijkbare therapeutische aanpak, soms zijn jeuk en pijn als antagonistisch te beschouwen in die zin dat er interacties bekend zijn. De neurobiologie van jeuk is echter nog verre van opgehelderd.

De zeer verscheidene oorzaken van chronische jeuk hebben vrijwel zeker ook uiteenlopende pathofysiologische achtergronden. Bij brandwonden wordt voor de pathobiologie vooral gezocht in de epidermis, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld jeuk door icterus of allergische reacties.

Na ernstige brandwonden kan huidtransplantatie in veel situaties levensreddend zijn en tot een aanvaardbaar resultaat leiden, zij het dat er onvermijdelijk littekens ontstaan. Ook na conservatieve behandeling ontstaan littekens, zij het meestal in mindere mate. Deze littekens, die onder omstandigheden een aanzienlijk gedeelte van de huid kunnen beslaan, hypertrofiëren nogal eens en vooral in die situatie komt kwellende jeuk veel voor.

In Nederlands onderzoek werd vastgesteld dat 3 maanden na huidtransplantatie (variërend van 1 – 80% huidoppervlak) bij 87% van de patiënten jeuk een belangrijke klacht was. Daarna nam de jeuk wel af doch na 2 jaar betrof het nog steeds 2/3 van de patiënten en werd wel als iets minder ernstig ervaren.^{vi} Omdat er geen 'objectieve' meetmethoden voor jeuk bestaan^{vii} gaat het altijd om 'self reported itching', veelal aangegeven op een zogenoemde VAS-schaal⁴ of op een Likert-schaal.

Aangenomen wordt dat de vrije uiteinden van dunne zenuwen (niet-gemyeliniseerde C-zenuwen) een belangrijke rol spelen, sommige hiervan reageren specifiek op histamine maar andere niet. Verschillende andere peptiden zijn geïdentificeerd waarvoor deze zenuwen receptoren blijken te bezitten, zoals bijvoorbeeld neurokinine-1 ('substance P'), maar ook cytokines en neurotrophines. De pathofysiologie van jeuk in de huid is nog maar gedeeltelijk opgehelderd en diverse neuro-immunologische mechanismen zijn voorgesteld. Het voor de huid specifieke celtype (de epidermale keratinocyt) speelt in het onderzoek een belangrijke rol, mede omdat al bekend is dat deze cel in staat is om de hiervoor genoemde stoffen af te scheiden. Mastcellen spelen waarschijnlijk een rol omdat die in staat zijn om histamine af te scheiden. Antihistaminica worden dan ook al langere tijd toegepast bij chronische jeuk, omdat die redelijk effectief en goedkoop zijn en relatief weinig bijwerkingen hebben. Aangevoerd is dat ook tricyclische en tetracyclische antidepressiva vanwege hun antihistaminische (bij)werking effectief (kunnen) zijn tegen jeuk, maar de effectiviteit van antihistaminica bij littekenjeuk is niet altijd gegarandeerd.^{viii} Ook SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors) worden wel toegepast. Een nieuwe denkrichting bestaat in middelen die het kappa-opioid-systeem stimuleren of remmen.

Het internationaal wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van jeuk na behandeling van brandwonden lijkt overwegend van matige kwaliteit, o.a. door het ontbreken van objectieve meetmethoden. De onderzoeken zijn verder relatief gering in omvang, d.w.z. betreffen kleine aantallen patiënten. Een Duits bedrijf dat vroeger Research en Development op dit terrein verrichtte, is kortgeleden door GSK overgenomen.

⁴ Visual Analogue Scale



3.4 Conclusies

- * Ofschoon jeuk als gezondheidsprobleem al vele decennia bekend is, veel patiënten betreft en nogal eens van ernstige aard is – zeker bij brandwondenpatiënten – schijnt de wetenschappelijke aandacht niet in verhouding te zijn. Klinisch onderzoek lijkt tot zover van matige kwaliteit te zijn.
- * Veel wordt verwacht van de, relatief recente, vooruitgang in de kennis van de pathofysiologie van jeuk. Ontwikkelingsrichtingen zijn bijvoorbeeld NK1 antagonisten, gabapentine, ondansetron en naltrexone (opioid receptor antagonist).
- * Omdat het 'meten van jeuk' moet worden gebaseerd op de globale ervaring van de patiënt zijn de meetmethoden vooralsnog gebrekkig. Tevens wordt gezocht naar 'markers'.

3.5 Aanbevelingen

Verbetering en versnelling van fundamenteel en klinisch onderzoek naar het voorkómen en bestrijden van chronische littekenjeuk bij brandwondenpatiënten is waarschijnlijk vooral te verwachten van intensieve samenwerking tussen industrie, patiënten, onderzoekers, behandelaren en subsidiegevers.

Als eerste stap naar een effectief '5P-vervolg' wordt op initiatief van GSK voorgesteld een kleine 'invited conference' te organiseren. Gedacht wordt aan deelname door enkele wereldwijd toonaangevende (i.c. Duitse) experts, representanten van de Vereniging van mensen met brandwonden⁵, de Nederlandse Brandwonden Stichting^{6 ix}, Nederlandse onderzoekers, representanten van de Overheid, de farmaceutische industrie en het FBG.

⁵ <http://www.mensenmetbrandwonden.nl/>

⁶ <http://www.brandwonden.nl/>



4. Vroege diagnostiek verstandelijke handicaps

4.1 Inleiding

In het advies “Medische Producten: nieuw en nodig!”, door de Gezondheidsraad op 18-01-2011 aan de Minister aangeboden, worden in hoofdstuk 3 (De onderzoeksagenda) op pagina 64 (figuur 5) door de patiënten geprioriteerde ‘producten’ volgens de 5 gebruikte ‘criteria’ grafisch weergegeven. Bij ‘product’ 25 (vroege diagnostiek verstandelijke handicaps) valt op dat ‘marktfalen’ een relatief belangrijk criterium is. De Werkgroep heeft ‘marktfalen’ kort samengevat in de vraag ‘waarom is dit product er nog niet?’.

In de achtergrondstudie door het Athena Instituut is te lezen:

De verbetering van vroegdiagnostiek vlak na de geboorte

Veel vormen van verstandelijke beperking worden veroorzaakt door zeldzame aandoeningen of aandoeningen met specifieke symptomen. Hierdoor wordt een aandoening soms pas laat herkend of in sommige gevallen nooit. Het gevolg is dat veel mensen met een verstandelijke beperking een behandeling krijgen, die niet is toegespitst op de specifieke aandoening. Ook worden zij daardoor niet altijd optimaal gestimuleerd in hun ontwikkeling. Er is behoefte aan verbetering van vroegdiagnostiek vlak na de geboorte. De ontwikkeling van diagnostische technieken op het gebied van genetische testen speelt hierin een belangrijke rol. Wanneer een diagnose vroegtijdig is gesteld, kan eerder begonnen worden met een juiste behandeling.

De Werkgroep heeft zich georiënteerd ten aanzien van de beloften die de snelle ontwikkelingen in de genetische diagnostiek bieden, maar zich ook verdiept in de vraag of en hoe de patiënt (i.c. de ouders) die diagnostiek (kunnen) bereiken en in de vraag of hiervoor ‘een besluit’ (van Overheidswege bijvoorbeeld) noodzakelijk is. Dit hoofdstuk begint met een korte beschouwing over het nut dat de patiënten en hun ouders van vroegere diagnostiek mogen verwachten.

4.2 Vraagstelling patiënten

Bij vele, misschien wel bijna alle, vormen van verstandelijke beperkingen (mentale retardatie) bestaan behandelingen en veelal is een vroege start hierbij van voordeel. Allicht is het dan nodig te weten welke behandeling aangewezen is (en wanneer) zodat vroege diagnostiek onbetwistbaar van belang is. Voor de ontwikkeling van de vermogens van het gehandicapte kind is vaak specifieke begeleiding, of zorgvuldige instructie van de ouders, noodzakelijk. Ook in dit verband is diagnostiek noodzakelijk. Tenslotte is van belang dat voor het verwachtingspatroon van de ouders en hun kind kennis over de diagnose (en over hetgeen bekend is van de latere ontwikkeling) noodzakelijk is. De ervaring leert dat veel ouders prijs stellen op die kennis. Tot de handelingsopties van ouders van een verstandelijk gehandicapt kind behoort niet alleen hoe hun kind optimaal te begeleiden maar ook om na te denken over hun reproductieve keuzes (al dan niet weer zwanger worden, al dan niet gebruik maken van prenataal onderzoek en selectieve abortus, embryoselectie, donorgameten, etc). Veel ouders maken zich zorgen over het herhalingsrisico bij volgende zwangerschappen, dit uiteraard in samenhang met de ernst van de aandoening en hun opvattingen, en willen hierover geïnformeerd worden.⁷ Die informatie is

⁷ Er is zeer veel (Nederlandstalige) literatuur over vroege opsporing van aangeboren en/of erfelijke aandoeningen, niet in het minst over mentale retardatie, zoals bijvoorbeeld tal van Adviezen van de Gezondheidsraad en publicaties van de VSOP. Deze betreffen bijvoorbeeld medisch-technische



meestal niet beschikbaar als de diagnose niet bekend is en wordt des te zinvoller als de diagnose relatief vroeg gesteld wordt.

Er gaan echter ook stemmen op, zoals van de huidige Staatssecretaris van VWS, dat “de jeugd in de laatste jaren is geproblematiseerd doordat elk probleem moet worden gediagnostiseerd met een etiket.”^{x, xi}

De totale prevalentie van mentale retardatie (MR) wordt sterk wisselend opgegeven en bedraagt in Nederland naar schatting ongeveer 1,5%. In 2006 werd op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde een richtlijn diagnostiek mentale retardatie gepubliceerd.^{xii} Ontwikkelingsachterstand bij kinderen komt voor bij ongeveer 3% van de kinderen en kan tal van oorzaken hebben.^{xiii} Ofschoon een diagnose lang niet altijd gesteld kan worden is die wel zeer waardevol en vaak is hiervoor multidisciplinair onderzoek, bij voorkeur in een gespecialiseerd team, noodzakelijk. Bekend is dat ongeveer 50.000 kinderen speciaal basisonderwijs volgen (ongeveer 3% van alle basisschoolleerlingen). Het CBS constateert dat ongeveer 7,6% van alle zorguitgaven in NL worden besteed aan verstandelijke handicaps.^{xiv}

4.3 Nieuwe technologie

Verstandelijke handicap is al tientallen jaren een indicatie voor karyotypering (chromosomenonderzoek), microscopisch onderzoek waarbij aan het licht kan komen dat (delen van) chromosomen teveel (trisomie 21) of te weinig (4p-syndroom) aanwezig zijn. Ook met array technologieën kan al enige jaren naar duplicaties en/of deleties in het genoom onderzoek worden gedaan. Het FBG pleitte al eerder voor integrale zorg ten dienste van mensen met erfelijke aandoeningen met complexe symptomen.^{xv}

In deze paragraaf komen enkele, bestaande en aankomende, technologieën aan de orde waarmee verstandelijke handicaps opgespoord kunnen worden en waar snelle veranderingen worden verwacht als gevolg van genomics, proteomics en metabolomics onderzoek.

* Stofwisselingsstoornissen

Soms is verstandelijke handicap het gevolg van een stofwisselingsstoornis, in die situatie kan door tijdige behandeling van die stoornis – zo mogelijk – mentale retardatie worden voorkomen of verminderd.⁸ In de jaren '70 is de hielprik bij pasgeborenen ingevoerd. Werden kinderen eerst alleen gescreend op PKU, CHT en AGS, vanaf 1 januari 2007 wordt hun bloed onderzocht op 17 aandoeningen. Jaarlijks zullen ongeveer 200 kinderen tijdig opgespoord en verwezen worden voor behandeling. Bij het merendeel van de aandoeningen gaat het om kleine aantallen.^{xvi}

In 2012 wordt gescreend op: Adrenogenitaal syndroom, Biotinidase deficiëntie, Carnitine transporter deficiëntie, Congenitale hypothyreoidie, Cystic fibrosis, Galactosemie, Glutaaracidurie type I, HMG-CoA-lyase deficiëntie, Holocarboxylase synthetase deficiëntie, Isovaleriaanacidurie, Long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiëntie, Maple syrup urine disease, Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie, 3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie, Multiple CoA carboxylase deficiëntie, Phenylketonurie (PKU), Sikkkelcelziekte, Tyrosinemie type I en Very long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie.^{xvii}

Dankzij de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) wordt er gewerkt aan een nationale database waarin alle diagnoses van stofwisselingsziekten (dus niet

ontwikkelingen en ethische reflecties hierover, alsook individuele en maatschappelijke opinies. Dit rapport is niet bedoeld om deze in enkele regels samen te vatten.

⁸ Zoals phenylketonurie (PKU), waar de behandeling kort samengevat bestaat uit een levenslang dieet waarmee het ontstaan van het ongewenste stapelingsproduct wordt voorkómen. Aangezien het essentieel is dat met dat dieet zo spoedig mogelijk wordt gestart is diagnostiek onmiddellijk na de geboorte noodzakelijk. Daarom is PKU opgenomen in het neonatale bevolkingsonderzoek (“hielprikscreening”) – historisch gezien zelfs als eerste test in dat onderzoek.



alleen die welke voortvloeien uit de hieprikscreening) worden opgenomen.^{xviii} Voor een aantal stofwisselingsziekten is recent therapie beschikbaar gekomen (met name enzymvervangings therapie⁹ en stamceltransplantatie¹⁰), terwijl curatieve gentherapie in eerste klinische trial¹¹ of in een gevorderd stadium van translationele ontwikkeling is¹². Vroegtijdige opsporing is voor deze aandoeningen van groot belang om de therapie in een presymptomatisch stadium in te zetten en daarmee o.m. mentale retardatie te voorkomen.

- **Exoom sequencing**

Veel voorkomende genetisch bepaalde aandoeningen worden niet allemaal verklaard door mutaties in hetzelfde gen: bij de ene patiënt ligt de mutatie op het ene gen en bij de andere patiënt op een ander gen. Dit geldt bij uitstek voor verstandelijke handicaps, met name bij 'mentale retardatie e causa ignota' (MR i.c.) en dus voor de meeste zeldzame syndromen. Genetisch onderzoek dat zich op één gen richt en eventueel daarna op nog (vele) andere is dan uitermate kostbaar en tijdrovend en soms niet conclusief. Een recente technologie, exoom sequencing genoemd, richt zich op het gehele exoom, zijnde ongeveer 1% van het totale DNA. Een goede interpretatie daarvan vereist niet alleen geavanceerde apparatuur en bio-informatica, maar ook specifieke medische en genetische expertise.^{xix}

Alle Nederlandse UMCs hebben apparatuur voor exoom sequencing. Het UMC StRadboud heeft als een van de eerste ter wereld de hiervoor benodigde informatica gekoppeld met een al lang bestaande expertise op het gebied van erfelijk bepaalde MR, en zet exoom sequencing zeer gericht hiervoor in. Nogal eens komt MR 'sporadisch' voor, d.w.z. er is geen familiegeschiedenis; uit Nederlands onderzoek blijkt dat in veel gevallen (naar huidige kennis ongeveer 40%) MR wordt veroorzaakt door spontane mutaties (de novo mutaties), d.w.z. die mutatie kwam niet voor in het erfelijk materiaal van de ouders.^{xx, xxi} Het herhalingsrisico is in de meeste van die situaties gering.

Vanuit de onderzoeksetting ontwikkelt zich de diagnostiek die sinds september 2011 conform afspraak met zorgverzekeraars wordt aangeboden¹³. De advisering aan de (ouders van de) patiënt door de klinisch geneticus is zeer voorzichtig, bijvoorbeeld omdat in dit stadium wel eens een genmutatie wordt gevonden waarvan (nog) niet bekend is dat die gelieerd is met MR. Dit betekent dat momenteel de diagnostiek lang niet altijd tot een conclusie leidt, echter door de snel toenemende kennis over genmutaties zal deze situatie ongetwijfeld verbeteren. Publicaties in dagbladen hebben tot zover geleid tot een snel toegenomen belangstelling van (ouders van) patiënten.^{xxii}

Exoom sequencing impliceert dat óók genmutaties gevonden kunnen worden die een andere betekenis (kunnen) hebben, los van de vraag waarmee de patiënt kwam, de zogenaamde "nevenbevindingen" (incidental/unsought findings). Dit wordt uiteraard vooraf met de (ouders van de) patiënt besproken. Wetenschappelijke evaluatie gericht op de ervaringen van de vraagstellers voor wat dit aspect betreft is opgezet.

Uiteraard is ook van belang om te weten of de (ouders van de) patiënt feitelijk geholpen zijn met de kennis die hun o.b.v. exoom sequencing wordt aangereikt.¹⁴

De hier geschetste ontwikkeling in NL behoort tot de vroegste in de wereld. Veel ervaringen elders zijn er dus nog niet.

- **Niet invasieve prenatale diagnostiek (NIPD)**

Na de ontdekking van foetaal DNA in plasma van zwangeren (1997) en de verdere

⁹ In het bijzonder voor een aantal lysosomale stapelingsziekten (b.v. Gaucher, Pompe, Hurler, Fabry).

¹⁰ In het bijzonder toegepast bij de ziekte van Hurler, echter met variabel resultaat.

¹¹ Metachromatische en adreno-leukodystrofie.

¹² Ziektes van Krabbe, Hurler en Pompe.

¹³ Het tarief is weliswaar hoger dan voor enkelvoudige genanalyse, maar niet kostendekkend.

¹⁴ Aanvraag bij ZonMw



ontwikkeling van moleculair-biologische methoden is het thans langs die weg technisch mogelijk om vroeg in de zwangerschap trisomie 21 (Down syndroom) aan te tonen of uit te sluiten. In een recent literatuuroverzicht toonden Oepkes (LUMC) en medewerkers aan dat met NIPD een zeer hoge sensitiviteit (100%, CI 98,5 – 100) en specificiteit (99,3%, CI 98,7 – 99,3) haalbaar is.^{xxiii} Deze resultaten zijn veel gunstiger dan die van de zogenoemde combinatietest (serummarkers + nekpluimeting), vooral omdat deze laatste nog door een relatief groot aantal vruchtwaterpuncties wordt gevolgd (met risico voor de zwangerschap); de 'uptake' van de combinatietest in NL is momenteel ongeveer 25%. Verwacht wordt dat de uptake van NIPD veel hoger dan die van de huidige combinatietest kan worden, dat het aantal invasieve vervolgonderzoeken sterk kan dalen, dat het aantal gevonden foetussen met trisomie 21 stijgt en dat de kosten slechts matig zullen toenemen. De inzet van NIPD in bevolkingsonderzoek (in de algemene populatie) is echter nog niet onderzocht en wordt thans in NL op experimentele schaal voorbereid (NITRO-studie). Ook voor ouders die niet voornemens zijn om hun zwangerschap wegens Down syndroom te laten afbreken kan kennis voor de geboorte van belang zijn.

Deze, zeer beperkte, beschrijving van uiteenlopende mogelijkheden voor vroege opsporing van verstandelijke handicaps laat zien dat de technologische ontwikkeling weliswaar nog verre van compleet is maar wel grote verbeteringen inluidt.

De volgende vraag betreft het verwachte tempo van praktische realisatie.^{xxiv} De rest van dit hoofdstuk wordt daarom besteed aan enkele opmerkingen over de verwijzing naar gespecialiseerde zorg en aan processen van besluitvorming in Nederland die de toegang tot zulke zorg bepalen.

4.4 De eerste stap

Heel ernstige vormen van mentale retardatie (MR), vooral wanneer ze deel uitmaken van een syndroom, worden meestal bij de geboorte opgemerkt, waarna aannemelijk diagnostiek in een (academisch) ziekenhuis volgt.

Maar in ook veel gevallen manifesteert MR zich pas wat later, veelal in eerste instantie niet ernstig of opvallend en zelden gemakkelijk herkenbaar. In die gevallen hangt het af van de ouders en/of van de jeugdarts van het consultatiebureau, of eventueel de huisarts, of en wanneer er een 'niet pluis gevoel' ontstaat.^{xxv} Ongerustheid wordt niet zelden vertaald in 'afwachten', mede omdat het aantal denkrichtingen zo enorm groot en gevarieerd is, en misschien ook omdat een boodschap 'niet pluis' niet welkom is.

Eerder benoemde het FBG dit als '*het probleem van de eerste stap*'.^{xxvi} De huisarts, en veelal ook de algemeen kinderarts en de consultatiebureau-arts, oriënteert zich bij klachten of onrust bij de ouders primair op veelvoorkomende aandoeningen en/of het beleid bestaat uit 'watchfull waiting', hetgeen m.n. als de symptomen niet merkbaar verergeren waarschijnlijk niet leidt tot diagnostiek. Maar bij een serieus vermoeden van MR bij een kind is observatie en onderzoek door een gespecialiseerd team de moeite waard, hoe eerder hoe liever. Van zulke teams bestaan er enkele; of het kind 'ingestuurd' zou moeten worden of dat het team lokaal advies kan geven is nog een vraag.

Één denkbare verbetering is 'de eerste lijn' meer attent te maken (door training) op zeldzame aandoeningen, zoals het FBG adviseerde. Inhoudelijke informatie over zeldzame aandoeningen specifiek voor de huisarts is ruim voorradig, zoals bijvoorbeeld de websites www.huisartsengenetica.nl¹⁵ en www.academischezorg.nl en de 'huisartsenbrochures' die onder regie van de VSOP worden ontwikkeld^{xxvii}. Een andere verbetering is om in het kader van

¹⁵ Nu nog vooral op oncogenetica gericht. Uitbreiding is uiteraard goed voorstelbaar.



preconceptiezorg meer aandacht te besteden aan (erfelijke) ziekten die in de familie voorkomen, zodat (bijvoorbeeld) al spoedig na de geboorte gericht diagnostiek gestart kan worden.^{xxviii}

Als het gaat om 'vroeg diagnostiek kort na de geboorte' ligt het ook voor de hand om te denken aan de consultatiebureaus. Of verbetering van de huidige situatie te verwachten is van scholing van alle consultatiebureau-artsen^{xxix},¹⁶ of van een aanpassing van de professionele organisatie valt nog te bezien. Enige decennia geleden werd geïnvesteerd in VTO (=vroegtijdige opsporing), waarvan enkele vormen nog steeds bestaan, echter in verscheidene vormen, bijvoorbeeld enerzijds een laagdrempelige inloop voor ouders en anderzijds een lokaal expertisecentrum voor de 1^e lijn en de GGD-en.¹⁷ In principe verwijst de CB-arts echter niet direct, maar is de huisarts de poortwachter voor de tweede lijn. In voorkomende gevallen zou diagnostiek geholpen kunnen zijn met een nadere analyse van het 'hielprikbloed' dat als onderdeel van de neonatale screening werd afgenomen; hiertoe is dan wel noodzakelijk dat de hielprikkaartjes langer bewaard worden dan thans het geval is.

Het actuele beleid van de Overheid richt zich op de Centra voor Jeugd en Gezin, die in elke gemeente zijn of moeten worden ingericht.¹⁸ Het doel is dat die centra laagdrempelig zijn, d.w.z. dat ouders ook bij een lichte ongerustheid zich daar kunnen melden. Er is echter nog weinig bekend over de wijze waarop de centra hiermee dan omgaan of welke toegang zij hebben tot meer geavanceerde expertise.

De ouders kunnen zelf ook informatie zoeken. Een belangrijke informatiebron is het Erfocentrum, en hiernaast Orphanet, talloze websites van patiëntenverenigingen, de NFU en de afzonderlijke UMC's. Maar bij een (vaag) vermoeden van een verstandelijke handicap, gecombineerd met (meestal) weinig specifieke klachten, is dat niet eenvoudig.

Er is dus nog voldoende reden voor het vermoeden dat op aanzienlijke schaal tijdige diagnostiek van verstandelijke handicaps achterwege blijft.

4.5 Besluitvorming

Toegang tot verzekerde zorg in ons land is, om begrijpelijke redenen, afgegrensd in een delicaat systeem van besluitvorming. Hetzelfde geldt voor de zorg die van overheidswege aan (specifieke segmenten van) de bevolking wordt aangeboden in bevolkingsonderzoeken. Medisch-specialistische zorg, waaronder bijvoorbeeld de diagnostiek en begeleiding die vanuit de klinische genetica beschikbaar is, is in beginsel toegankelijk na verwijzing door de huisarts (of een andere specialist).¹⁹

Bevolkingsonderzoeken die de Nederlandse overheid aan (segmenten van) de bevolking aanbiedt, zoals bijvoorbeeld de neonatale screening (hielprik), worden pas ingevoerd na grondige beoordeling vooraf, waarbij als regel advisering door de Gezondheidsraad een belangrijke rol speelt en eveneens de politieke opvatting van het Kabinet. Binnen het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) coördineert en regisseert het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) de bevolkingsonderzoeken en screenings in opdracht van het ministerie van VWS.^{xxx}

Recent werk laat fraai zien, beschouwd over een periode van 3 decennia, hoezeer de

¹⁶ Soms zijn CB-artsen zodanig aangesteld dat hun nascholing voor eigen rekening is.

¹⁷ Respectievelijk Friesland, Amsterdam.

¹⁸ Zie bijvoorbeeld Centrum voor Jeugd en Gezin Soest, www.cjgsoest.nl/

¹⁹ Het CVZ formuleert: "Een verzekerde kan aan zijn zorgverzekering alleen rechten onttelen als het verzekerde risico is ingetreden. Dat is het geval zodra de verzekerde behoefte heeft aan zorg én zich vanuit die behoefte meldt bij een zorgverlener (de verzekerde voelt zich bijvoorbeeld ziek of vraagt zich af of hij misschien een bepaalde ziekte heeft). De behoefte heeft tot een zorgvraag bij de verzekerde geleid. Het voorleggen van die vraag aan een zorgverlener en de zorg die de zorgverlener eventueel op basis van de zorgvraag aanbiedt, vallen in principe onder de dekking van een zorgverzekering." Overigens verwacht het CVZ van elke zorgverlener dat die optreedt conform de stand van de wetenschap c.q. de praktijk, hetgeen o.a. inhoudt dat de zorgverlener in voorkomende gevallen (terug)verwijst naar een collega die meer adequaat is toegerust voor de betreffende zorgvraag.



zorgvuldige besluitvorming in Nederland veel tijd kost en niet alleen op wetenschappelijke maar zeker ook op maatschappelijke overwegingen en politieke besluitvorming gebaseerd is.^{xxxi, xxxii}

Men zou kunnen veronderstellen dat in ons land een brede professionele en ook politieke consensus over vroege diagnostiek, eventueel bevolkingsonderzoek, gericht op verstandelijke beperkingen niet korter op zich zal doen wachten dan voor bijvoorbeeld erfelijke metabole ziekten.

In andere landen lijkt de realisatie van moderne methoden aanmerkelijk sneller tot stand te komen, zij het op initiatief van (bijvoorbeeld) individuele ziekenhuizen en niet in alle gevallen voor iedere verzekerde beschikbaar. Een punt van overweging kan zijn om snelle voortgang met de implementatie van vroege diagnostiek bij verstandelijke handicaps eerst op bescheiden schaal te realiseren, aldus ervaring op te doen met de resultaten en de ervaringen van ouders en kinderen te evalueren, maar in een dergelijke setting te aanvaarden dat misschien niet van meet af aan alle mogelijkheden voor allen beschikbaar zijn.

4.6 Conclusies en aanbevelingen

- * Er zijn, ook in Nederland, snelle technologische ontwikkelingen gaande die “vroegdiagnostiek van verstandelijke handicap” zouden kunnen verbeteren. Bij (ouders van) patiënten bestaat hiervoor, al geruime tijd, veel behoefte. De implementatie hiervan, waaronder ook de vergoeding door verzekeraars, verdient hoge prioriteit.
- * Verbetering van de zorgverlening lijkt in dit geval vooral samen te hangen met de organisatie van de zorg. ‘De eerste stap’, een kwestie die al langere tijd de aandacht heeft, verdient een krachtige bestuurlijke aanpak. Te denken is aan scholing van CB-artsen en aan ‘2e gebruik van het hielprikbloed’.
- * Sommige besluitvormingsprocessen in het verleden hebben in Nederland veel langer geduurd dan elders. Zonder de zorgvuldigheid uit het oog te verliezen, dient de stem van de patiënten in het rapport “Medische Producten: nieuw en nodig!” serieus genomen te worden: hier liggen duidelijke kansen op de korte termijn. Landelijke samenwerking hierin tussen alle relevante publieke en private partijen, professionals en patiënten, maar ook “policy makers” en “payers” is van groot belang.



5. Stamceltherapie bij hartziekten

5.1 Inleiding

In het advies “Medische Producten: nieuw en nodig!”, door de Gezondheidsraad op 18-01-2011 aan de Minister aangeboden^{xxxiii}, worden in hoofdstuk 3 (De onderzoeksagenda) de hoogst geprioriteerde ‘producten’ benoemd en nader geanalyseerd. Één hiervan is stamceltherapie bij hartziekten (‘product’ 9), een onderwerp waarover veel wordt gepubliceerd, terwijl niettemin ‘marktfalen’ een relatief belangrijk criterium is. Het gaat om patiënten met een chronische hartziekte, bijvoorbeeld na een hartinfarct, voor wie de gebruikelijke beschikbare behandelingsmogelijkheden (te) weinig soelaas bieden, een grote groep patiënten. De Werkgroep heeft ‘marktfalen’ kort samengevat in de vraag ‘waarom is dit product er nog niet?’.

5.2 Verwachtingen van patiënten

In de achtergrondstudie bij het Gezondheidsraadadvies (door het Athena Instituut) is te lezen:

De ontwikkeling van stamceltherapie ter versterking van de hartspeer

Mensen met een cardiovasculaire aandoening worden geconfronteerd met het feit dat de schade aan hun hart en bloedvaten blijvend is. De behandeling van een cardiovasculaire aandoening is gericht op symptoombestrijding. Veel mensen met een cardiovasculaire aandoening vestigen hun hoop op een toekomstige genezende behandeling. Mensen met cardiovasculaire aandoeningen vinden onderzoek naar stamceltherapie voor de versterking van de hartspeer erg belangrijk. Zij hebben hoopgevende berichten hierover gehoord. Zij verwachten dat stamceltherapie tot minder zware ingrepen zal leiden en het hartprobleem zal oplossen.

‘Het hartprobleem’ betreft hier patiënten met chronisch hartfalen of blijvende angina pectoris, die niet goed behandelbaar zijn. Deze chronische hartziekten komen veel voor en zijn vaak invaliderend. De hoge verwachtingen van patiënten zijn niet onbegrijpelijk. Zo bevat bijvoorbeeld de NFU-site academischezorg.nl een pagina over stamceltherapie bij hartpatiënten (in het LUMC) waarin klinische zorg, in een onderzoeksetting, wordt beschreven.^{xxxiv} En in een recente weekendbijlage bij de NRC wordt aangegeven dat er hoopvolle eerste resultaten zijn en dat patiëntgebonden onderzoek (in het Erasmus MC en elders) is gestart.^{xxxv}

5.3 Werkzaamheid stamceltherapie bij hartziekten

In een recent overzichtsartikel^{xxxvi} werden 314 publicaties gereviewed, waarvan slechts 5 klinische resultaten van een RCT beschreven. De patiënten verbeterden op korte termijn in het algemeen wel, maar de auteurs beoordeelden de resultaten met name op de outcome >2 jaar, bijvoorbeeld de linker ventrikel ejectie fractie, overleving en terugkerend hartinfarct. Patiënten werden in die studies gerandomiseerd naar behandeling met autologe beenmergcellen of placebo. De auteurs stellen vast dat in 2 van deze 5 publicaties positieve bevindingen werden aangetoond maar in 3 niet. Geconstateerd wordt dat beoordeling van de resultaten m.b.v. MRI, beschouwd als de gouden standaard, niet gebeurde in de 2 ‘positieve’ onderzoeken maar wel in de 3 ‘negatieve’. Hun conclusie is: “stem cell therapy almost always offered short-term benefits over the best medical treatment, but the long-term benefits are still a matter of debate”.



In een recente publicatie in JAMA wordt geconcludeerd dat infusie van autoloog beenmerg bij patiënten 2 á 3 weken na een hartinfarct niet leidde tot cardiale verbetering op 6 maanden.^{xxxvii} In een eveneens recent NL overzichtsartikel^{xxxviii} worden o.a. de diverse gebruikte soorten stamcellen (zoals HSC – hematopoietische stamcellen) besproken. Met sommige is al veel ervaring maar andere typen zijn nog maar kort in onderzoek. Er worden 3 denkbare werkingsmechanismen onderscheiden: vasculogenese (nieuwvaatvorming), cardiomyogenese (groei van hartcellen) of paracrine effecten (hormoonachtige werking). Bij diersmodellen voor chronisch hartfalen of voor chronische cardiale ischemie (angina pectoris) is dit onderzocht, maar in de meeste gevallen kon noch vasculogenese noch cardiomyogenese aangetoond worden. Dan ligt een paracrien effect het meest voor de hand, maar er zijn nog weinig gedachten aan welke stof is te denken. In het artikel worden ook 14 RCT's bij patiënten gepresenteerd (min. 23 max. 112 patiënten per studie), waaruit werd geconcludeerd dat de veiligheid van deze behandeling voldoende aannemelijk is. De klinische effecten zijn meestal positief, maar er is wel enige tegenstrijdigheid. Gesteld wordt "Although cell-based therapy is a promising strategy for the treatment of myocardial disease, many questions remain to be answered with respect to the optimal cell type, delivery route and mechanism of action in order to improve the outcome of cardiac cell therapy".

Wereldwijd wordt veel onderzoek uitgevoerd naar stamceltherapie bij patiënten die lijden aan chronische hartziekten. Het grootste deel hiervan is preklinisch of fase I onderzoek. Meestal wordt gebruik gemaakt van (autologe) beenmergcellen, in mindere mate van mesenchymale cellen of van myocardiële stamcellen of nog andere typen stamcellen. In NL wordt onder meer onderzoek uitgevoerd met stamcellen uit vetweefsel, met als voordeel dat die verhoudingsgewijs gemakkelijk verkrijgbaar zijn waarbij het waarschijnlijk om een mix van typen stamcellen gaat.^{xxxix} Of dit laatste eveneens een voordeel is lijkt nog de vraag, aangezien registratie-autoriteiten dit stellig juist een bezwaar zullen achten. Uiteraard gaat er veel belangstelling uit naar werkingsmechanismen, maar hierover is nog maar incidenteel kennis gepubliceerd. Misschien berust het effect van stamcellen bij hartziekten niet op nieuwgroei van hartcellen of bloedvaten, maar op afgescheiden stoffen. Het perspectief kan zijn dat, indien de werkzame stof die de stamcel produceert bekend wordt, de behandeling specifiek gericht is, misschien op basis van recombinant-technologie.

5.4 Onderzoek, registratie en intellectueel eigendom

Nederlands onderzoek gebeurt in enkele UMC's²⁰, in internationaal perspectief qua omvang niet meer dan naar rato, maar tevens wordt door NL onderzoekers meegewerkt aan onderzoek in het buitenland.

Het octrooieren van 'een cel' is niet mogelijk, maar de wijze om die cel te modificeren wel. Op deze wijze is al veel IP gevestigd en de industriële bedrijvigheid, ook op het terrein van apparatuur, is dan ook aanzienlijk. In NL werkt bijvoorbeeld een groep onderzoekers met cel-verrijkingsapparatuur van een Amerikaanse firma. Bij recente beoordeling van onderzoeksprotocollen door de CCMO is de hiermee geproduceerde, slechts matig gedefinieerde, celsuspensie als 'geneesmiddel' aangemerkt. Echter, onder de regelgeving moet een geneesmiddel eenduidig gekarakteriseerd zijn.

Binnen de procedures van de European Medicines Agency (EMA) is de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) verantwoordelijk voor de beoordeling van geneesmiddelen^{xl}, waaronder ook de 'advanced therapy medical products' (ATMP's) waarbij voorafgaand een draft

²⁰ Erasmus MC, LUMC, AMC

opinion wordt opgesteld door de Committee for Advanced Therapies (CAT)^{21, xli}. De definitieve beslissing wordt genomen door de EC, gehoord het advies van de CHMP^{22, 23}. ATMP's zijn humane geneesmiddelen die zijn gebaseerd op gentherapie, somatische celtherapie of 'tissue engineering'.

De beoordelaars verwachten bij de indiening van dossiers dat niet alleen klinische resultaten worden gepresenteerd, maar dat ook een 'proof of principle' wordt beschreven waarmee het werkingsmechanisme wordt onderbouwd (zie ook vorige paragraaf), een potentiële drempel. Tot nu toe is slechts één ATMP geregistreerd.^{xlii}

In de klinische praktijk kan de zogenoemde 'hospital exemption' ook een rol spelen. De hospital exemption is naast een clinical trial of een registratie een mogelijkheid om een patiënt te behandelen met een ATMP. Hieraan zijn echter wel strikte voorwaarden verbonden. Een relevante regel (die een belemmering kan zijn) is dat het 'product' dat in een NL ziekenhuis onder de 'hospital exemption' wordt toegepast in NL dient te zijn geproduceerd. De competente autoriteit in NL is de IGZ.

In zijn overzichtelijke beschrijving van de Europese bepalingen en stimulansen constateert Hildebrandt^{xliii} dat er voor de industrie en het Universitaire onderzoek verschillende regelingen bestaan, en ook dat de hospital exemption niet in alle lidstaten op dezelfde wijze wordt geïnterpreteerd. In NL wordt de Europese formulering 'GMP-like' geïnterpreteerd als 'volgens GMP', waardoor mogelijk de (geringe) ruimte die de EU in de regelgeving biedt in NL niet wordt gebruikt. Hildebrandt merkt voorts op dat de Universitaire taken op het vlak van ATMP's veel verder strekken dan gebruikelijk is bij geneesmiddelenonderzoek, maar ook dat die zelfs met intensieve internationale samenwerking nauwelijks betaalbaar lijken. De industrie schijnt zich terughoudend op te stellen, waarbij hij melding maakt van 'delay of some clinical trials'. Een recente analyse van de EudraCT-database van de EMA van 318 aangemelde ATMP-trials^{xliv} laat zien dat de overgrote meerderheid is geïnitieerd door Universiteiten, collectebusfondsen en kleine bedrijven. Maar de slaagkans van grote bedrijven om tot registratie te komen is groter.^{xlv}

5.5 Kanttekeningen

In deze paragraaf plaatst de Werkgroep enkele kanttekeningen. Misschien zijn die niet beperkt tot uitsluitend de perspectieven van stamceltherapie bij chronische hartziekten.

- Er is een grote hoeveelheid preklinisch onderzoek gepubliceerd. Reviews beslaan enige honderden artikelen. Desondanks kan de zoektocht naar het meest geschikte type stamcel ('geschikt' zowel qua werkzaamheid als vanuit het oogpunt van het isoleren ervan) nog niet als voltooid beschouwd worden, en dit geldt ook voor de optimale toedieningswijze. Er is voorts twijfel of er momenteel overtuigende diervormen bestaan.
- Het patiëntgebonden onderzoek lijkt in vergelijking daarmee nog beperkt (net zoals al eens is geconstateerd voor 'genomic medicine'^{xlvi}). Enerzijds kan dit komen doordat de 'translatiefase' wellicht nog niet is aangebroken, anderzijds omdat daar onvoldoende financiële middelen voor beschikbaar zijn en/of omdat toezichhoudende instanties aarzelen om toestemming te geven en/of omdat de industrie (nog) aarzelt op dit terrein.
- De regelgeving die ATMP's (advanced therapeutic medical products) beslaat is complex; dit betreft zowel de Europese regelgeving als de NL interpretatie ervan. Dit rapport is niet

²¹ EMA website: The main responsibility of the CAT is to prepare a draft opinion on each ATMP application submitted to the European Medicines Agency, before the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopts a final opinion on the granting, variation, suspension or revocation of a marketing authorisation for the medicine concerned.

²² Recent werd geen registratie toegekend aan Glybera ondanks positief advies van de CAT (zie De Volkskrant 17.12.11; Glybera werd in AMT ontwikkeld onder leiding van prof John Kastelein, het betreft gentherapie bij de vetstofwisselingsziekte LPLD).

²³ EMA website: The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) is responsible for preparing the Agency's opinions on all questions concerning medicines for human use, in accordance with Regulation (EC) No 726/2004.



de plaats om een integraal oordeel te geven over de regelgeving, maar het is niet moeilijk om te constateren dat veel NL onderzoekers er ongelukkig mee zijn.^{xlvii}

- Hierbij kan een rol spelen dat de klinisch-wetenschappelijke evaluatie van stamcellen en andere biologische therapeutica slechts met moeite, of misschien in het geheel niet, past in de traditionele en in de loop van decennia geëvolueerde regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek. Hierin immers past vooral het opbouwen van evidentie middels randomized controlled trials voor geneesmiddelen gericht op grote groepen patiënten. Het gaat bij de (potentiële) nieuwe behandelwijzen nogal eens om personalized medicine: kleine subgroepen van patiënten (dit laatste geldt in mindere mate voor chronische hartziekten), zodat 'de statistiek' dan een probleem is en misschien omgezien moet worden naar andere wetenschappelijke evaluatiemethoden. Vastgesteld kan worden dat tal van betrokkenen van mening zijn dat de regulerende autoriteiten (in NL en daarbuiten) voor dergelijke overwegingen te weinig oog hebben.
- De infrastructuur die noodzakelijk is om vanuit 'proof of principle' te komen tot een product dat wordt geregistreerd en vervolgens ook 'de markt' bereikt omdat er een vergoeding wordt geaccordeerd, is veeleisend. Er is niet alleen bekostiging van langdurig en/of omvangrijk klinisch onderzoek nodig maar ook ervaring om die data te verzamelen welke noodzakelijk zijn om te voldoen aan de eisen die besluitvormende instanties stellen. Traditioneel zijn de grotere farmaceutische bedrijven het beste in staat om die infrastructuur te bieden. Op het terrein van stamcellen en andere cel en gentherapeutica lijken echter vooral academische onderzoekers en (middel)kleine research-driven ondernemingen de motoren van de ontwikkeling; soms blijkt hier een onervarenheid met registratie- en/of vergoedingendossiers.

5.6 Conclusies en Aanbevelingen

- De actuele wetenschappelijke kennis m.b.t. stamceltherapie bij chronische hartziekten draagt de verwachtingen van patiënten dat zij genezen kunnen worden nog niet. Er zijn wel positieve resultaten in klinisch onderzoek gevonden, maar die beklijven voor zover nu bekend niet op langere termijn en bovendien is er nog heel wat wetenschappelijke discussie over die resultaten.
- Als de, nu nog beperkte, positieve klinische resultaten verder verbeteren zal het wellicht nog 5 á 10 jaar duren alvorens producten geregistreerd kunnen worden en van reguliere behandeling sprake zal zijn.
- Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten momenteel gestructureerd betrokken zijn bij de opzet en evaluatie van wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Men zou kunnen vinden dat het hiervoor nu nog te vroeg is.
- Het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied is wereldwijd zéér omvangrijk, hetgeen waarschijnlijk te begrijpen is vanuit het grote aantal relevante patiënten en de snelle ontwikkeling van celtherapie. Nederland is bij dit onderzoek betrokken.
- Het speelveld van Intellectual Property en ook van wet- en regelgeving m.b.t. de toepassing van stamcellen is complex, en dit laatste, naar door onderzoekers nogal eens wordt betoogd, in NL méér dan in het buitenland.



6. Discussie

6.1 Werkwijze

In zijn advies “Medische producten: nieuw en nodig!” benoemde de Gezondheidsraad een groot aantal ‘producten’ die van belang zijn voor een investeringsagenda voor onderzoek. Het Forum Biotechnologie & Genetica heeft zich, aan de hand van 3 van die ‘producten’, gebogen over de vraag “waarom is dit product er nog niet?”, in de hoop dat vooral hetgeen de Gezondheidsraad als ‘marktfalen’ betitelde nog wat nader verduidelijkt kan worden. Hiertoe werd een Werkgroep ingesteld die conform een aanbeveling van de Raad ‘5P’ was samengesteld. De ambitie van de Werkgroep was dus niet om de perspectieven van alle genoemde ‘producten’ te beschouwen (of zelfs niet van de 29 hoogst geprioriteerde) – dit gebeurt in andere gremia, met name bij ZonMw – noch om bij wel de geselecteerde ‘producten’ de weging m.b.t. diverse ‘criteria’ die de Raad al deed te herhalen of te verfijnen. Dat valt ook niet binnen de mogelijkheden van het FBG. Het doel was wel om de vraag ‘waarom is dit product er nog niet?’ nader te onderzoeken op de wijze die de Raad had aanbevolen. Dit gebeurde door te kijken naar ‘littekenjeuk brandwonden’, ‘vroeg diagnostiek verstandelijke handicaps’ en ‘stamceltherapie bij hartziekten’. De analyses die de Werkgroep heeft gemaakt zijn in de voorafgaande hoofdstukken te vinden. Gestreefd werd naar zo actueel mogelijke beschrijvingen.

6.2 Drie casus

- Mensen die behandeld zijn tegen brandwonden, hetzij m.b.v. huidtransplantatie hetzij ‘conservatief’, lijden vaak (87%) langdurig (jaren) aan ernstige jeukklachten, waarbij de talloze bestaande anti-jeukmiddelen maar (zeer) beperkt behulpzaam blijken. Opvallend is dat dit probleem al sinds decennia bekend is. Opvallend is ook dat het wetenschappelijk onderzoek op dit terrein beperkt genoemd mag worden (in velerlei opzicht). Opvallend is voorts dat de betrokkenheid van patiënten bij het onderzoek relatief gering lijkt, terwijl er wél actieve organisaties bestaan. Van belang lijkt dat er recente vooruitgang in de pathofysiologische kennis op dit vlak is gemeld. Om tot een doorbraak te komen, eventueel in de Nederlandse setting, is bij uitstek een werkwijze aan te bevelen waarin van meet af aan onderzoekers, industrie, patiënten en behandelaars samenwerken. De Werkgroep tracht de haalbaarheid hiervan al te onderzoeken door een conferentie te organiseren (geïnitieerd door GSK, en tezamen met diverse partijen).
- Vroegere diagnostiek van verstandelijke handicaps is naar de mening van de Werkgroep onmiskenbaar van grote individuele en maatschappelijke betekenis. In het betreffende hoofdstuk zijn aspecten van die betekenis aangestipt, net als de weerbarstige problematiek van ‘de 1e stap’: hoe komen (de ouders van) patiënten tijdig in contact met deskundigen die voor goede diagnostiek kunnen instaan? Die is immers vaak niet eenvoudig omdat er zeer vele verschillende oorzaken van mentale retardatie zijn. Toch toont een (beperkte) beschrijving van recente wetenschappelijke ontwikkelingen in de genetische diagnostiek – en in het verlengde van diagnostiek: ook in het prenataal onderzoek – aan dat de feitelijke mogelijkheden om (ouders van) patiënten te helpen veel hoop bieden. Belemmeringen om ‘dit product’ toegankelijk te doen zijn voor hen die dat wensen lijken primair te liggen bij de organisatie van de zorg en de besluitvorming hierover.
- Stamceltherapie voor de genezing van chronische hartziekten lijkt, gezien de bescheiden



scan die de Werkgroep uitvoerde, op dit moment niet binnen bereik en ook nog niet op korte termijn. De hoop van de patiënten – een zeer omvangrijke groep – is voorshands te hoog gesteld. Maar er is veel wetenschappelijk onderzoek gaande, ook wel in Nederland, en de indruk van de Werkgroep is dat de voor dit werk relevante regelgeving niet goed spoort met de gebruikelijke verdeling van verantwoordelijkheden tussen academisch – en industrieel onderzoek.

Zoals te verwachten was geweest voeren de 3 casus die de Werkgroep bekeek niet tot één gezamenlijke conclusie. Wel leiden de gemaakte analyses, bij elk van de casus, tot verheldering van de problematiek en tot zicht op verschillende oplossingsrichtingen. Een aanpak waarbij meerdere partijen worden betrokken (partnership van o.a. publiek-privaat; patiënten; professionals; policy makers; payers) lijkt bij alle drie veelbelovend.

6.3 Innovaties en verbetering van de zorg

Teleurstelling over trage of zelfs uitblijvende toepassing in de zorg van prachtige wetenschappelijke vindingen komt vaak voor, net zoals verbazing over het achterwege blijven van oplossingen voor medische problemen die toch al zo lang bestaan. Daarom is het goed dat de Gezondheidsraad in zijn advies aandacht besteedde aan zulk 'marktfalen', tegelijkertijd is ook goed dat 'translationeel onderzoek' in Nederland impulsen ontving met vooral in de afgelopen jaren belangrijke steun voor publiek-private programma's. Één van de recente resultaten hiervan is het volgende: Met steun vanuit het CTMM Biochip project werd de 'AML-profiler' ontwikkeld – een toepassing van DNA-technologie waarmee veel sneller dan tot nu toe een beslissing over inzet van therapie bij leukemie-patiënten mogelijk wordt – en kort geleden is CE-certificatie verkregen.^{xlviii} ²⁴

Er bestaan ook eerdere voorbeelden van voorspoedige implementatie van resultaten van wetenschappelijk onderzoek in de praktijk van de zorg, waarvan de Gezondheidsraad er enkele beschrijft.²⁵, ²⁶ Vroegtijdige betrokkenheid van 'eindgebruikers' lijkt mede van wezenlijk belang om tot zulke successen te kunnen komen (zie onder).

Een andere, vermoedelijk belangrijke, succesfactor is een goede regeling van Intellectual Property (IP), waarbij de uitdaging is om die regeling bij het begin van de samenwerking af te spreken, dus in het stadium dat er nog geen 'property' is gerealiseerd, laat staan uitzicht op het commercieel resultaat daarvan. Te zien is dat de grote publiek-private programma's NGI, TIP en CTMM hiervoor iets verschillende werkmodellen hebben ontwikkeld (voortschrijdend, als het ware). Mede in verband hiermee adviseerde het FBG al in zijn brief d.d. 11-05-2011 aan de Minister, als eerste reactie op het advies van de Gezondheidsraad, '...om in te zetten op langjarige programma's (8 á 10 jaar), waarbinnen consortia ('5P') worden gestimuleerd om elkaar gedurende langere tijd vast te houden.'

Uiteraard is ook vergoeding van een 'product' van groot belang. Zo bleek bijvoorbeeld m.b.t. de in NL ontwikkelde 'MammaPrint' (een genexpressietest bij borstkanker) dat hier vooralsnog een serieuze drempel bestaat. Op geleide van het oordeel van het CVZ schreef de Minister^{xlix} "Omdat de Mammaprint niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' mag deze niet worden vergoed op grond van de in de Zorgverzekeringswet geregelde

²⁴ Het is (nog) niet mogelijk om een compleet overzicht van 'successen' van bijvoorbeeld CTMM, TIP, NGI te geven, vandaar dat is gekozen voor 1 zeer recent resultaat.

²⁵ Zie pag. 82 e.v. in het meergenoemde Advies. Zie ook de informatieve tabel 9 "Voorbeelden van bestaande structuren gericht op onderzoek ten behoeve van medische producten", p. 89 e.v.

²⁶ Één hiervan betreft de opvallende rol van ouders van patiënten (in NL, maar ook internationaal) bij de ontwikkeling van een therapie bij de ziekte van Duchenne. Hieraan is in het FBG uitgebreid aandacht besteed. Een gevolg hiervan was met name de volgehouden interesse in het FBG voor de in NL relevante wetgeving (WMO), die immers 'implementatie' in ons land – in casu deelname aan een clinical trial – onmogelijk maakt. 'Succes' wordt (althans in dit geval) dus wel krachtig gefaciliteerd door patiënten maar nog niet gegarandeerd; 'regelgeving' is eveneens belangrijk.



zorgverzekering. Verzekeraars mogen de Mammaprint wel vergoeden uit hun eigen middelen, bijvoorbeeld de aanvullende verzekering. Dat doen ook enkele ziektekostenverzekeraars”ⁱ. Wetenschappelijke evidentie over de klinische utiliteit van de mammaprint zal waarschijnlijk beschikbaar komen uit de MINDACT trial.ⁱⁱ Recent verscheen een sociologische visie op de uiteenlopende geschiedenis van *Oncotype DX* respectievelijk *MammaPrint*.ⁱⁱⁱ Enige tijd na haar beslissing m.b.t. MammaPrint berichtte de Minister aan de Tweede Kamer betreffende voorlopige en voorwaardelijke opname van nieuwe geneesmiddelen in het verzekerde pakket.ⁱⁱⁱ,²⁷ Enerzijds beoogt de Minister daarmee dat innovatieve geneesmiddelen sneller beschikbaar komen voor patiënten, namelijk omdat die sneller dan tot zover voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking kunnen komen, anderzijds wordt dit verbonden met evaluatie-onderzoek. Dit model lijkt op de werkwijze waarmee voor weesgeneesmiddelen (en zogenoemde dure geneesmiddelen) middels de (voormalige) beleidsregels ervaring is opgedaan. De beoogde verandering wordt overigens ingepast in enkele grootschalige structurele wijzigingen, zoals de toegenomen budgetverantwoordelijkheid van (academische) ziekenhuizen voor specialistische geneesmiddelen en verder voortschrijdende outputfinanciering van ziekenhuizen (het zogeheten DOT-systeem, te beschouwen als een vernieuwing van het DBC-systeem). In de periode juli-december 2011 is dus een groot aantal regelingen die van belang zijn voor de ziekenhuisfinanciering (door de NZa) herzien. Voor een evaluatie hiervan is het nu uiteraard nog te vroeg, te meer omdat op details nog nadere uitwerking en ook discussie gaande zijn.

Terugkerend naar het pleidooi van de Gezondheidsraad om, meer gestructureerd dan nu veelal het geval, ‘eindgebruikers’ bij de ontwikkeling te betrekken zijn al enkele trends te signaleren die hoop bieden voor de toekomst.

Zo zijn er bijvoorbeeld binnen CTMM opleidingstrajecten voor jonge onderzoekers (zoals ‘ethical and societal issues in the development of medical products’) waardoor zij beter getraind aan hun verdere loopbaan beginnen. Tevens start CTMM samen met CSG een project dat onder meer beoogt dat patiënten gelegenheid krijgen om samen te werken met een team van wetenschappelijk onderzoekers.^{iv}

Op het Europese vlak is veel te verwachten van *EUPATI*, een grootschalig programma dat bedoeld is om patiënten ook feitelijk in staat te stellen om aan zulke samenwerking deel te nemen. Het project “European Patients’ Academy on Therapeutic Innovation” (EUPATI) wordt met middelen van de EU (ruim 11 M€, de helft in cash van de EU, de helft in kind van de industrie) gerealiseerd binnen het programma van IMI (Innovative Medicines Initiative), ingaande begin 2012 voor de duur van 5 jaar.^{iv} “As demonstrated in the FP7-funded PatientPartner Project (<http://patientpartner-europe.eu>) patients are becoming more interested in actively participating in the many processes involved in the development of new treatments - from participation in clinical trials to advising on protocol and informed consent and ethical review - to the overall medicines development process, marketing authorization and healthcare policy.”

Het doel is om participatie van patiënten bij farmaceutisch onderzoek in Europa te stimuleren: “This patient-led academy will provide scientifically reliable, objective, comprehensive information to patients on pharmaceutical R&D. It will increase the capacity of well-informed patients to be effective advocates and advisors, e.g. in pharmaceutical development, with regulatory authorities and in ethics committees.”

De coördinatie is in handen van European Patients Forum (EPF), participanten zijn onder meer diverse patiënten organisaties, waaronder European Genetic Alliance Network (EGAN), en 12 in Europa werkzame grote en middelgrote innoverende farmaceutische bedrijven (leden van

²⁷ Zie de reactie van VWS aan het FBG dd 11.8.11 n.a.v. de brief van het FBG dd 17.5.11, op de FBG-website geplaatst.



EFPIA).

"Supported by an innovative e-platform, EUPATI's network of patients, experts, companies and communicators develop recognised blended learning courses for patients to become 'Patient Experts' in treatment development. It provides educational materials for patient organisations as well as a Wiki-type platform available to all patients in 6 areas of interest. It drives the newest thinking in content and delivery, and harnesses previously ad-hoc activities in a coherent, strategic, quality-oriented and sustainable way. It informs the lay and hard to reach patient community, raising public awareness of the development of new treatments."

Op het expert level zal voor ongeveer 100 'patient advocates' een academisch programma (30 ECTS) worden ontwikkeld. Op het education level wordt voor ongeveer 12.000 patient representatives' een toolbox ontwikkeld. Op het information level wordt voor ongeveer 100.000 gebruikers de EUPATI internet library ontwikkeld.

EUPATI stelt voor: "The national dimension of implementation and roll-out is supported by the EUPATI National Platforms and is facilitated by the National EUPATI TRIOs composed of a national representative of a patient organisation, academia and industry." Dit lijkt inderdaad een waardevolle suggestie, zowel om Nederlandse expertise in te brengen als om de binnen EUPATI ontwikkelde producten en diensten te kunnen benutten en implementeren in de Nederlandse context.

6.4 Enkele observaties

In vogelvlucht zijn in dit hoofdstuk enkele generieke aspecten beschreven die belangrijk zijn voor een versnelling in het proces van innovaties naar verbetering van de zorg. Het valt op dat die ook bij de 3 bestudeerde casus een rol spelen.

Het veel vroeger in de (wetenschappelijke) ontwikkeling betrekken van patiënten lijkt van groot belang (dit geldt feitelijk voor elk van de 3 casus). Enerzijds zullen onderzoekers daarvoor een open oog en oor moeten krijgen en zonder impulsen – zoals trainingen – gebeurt dit te langzaam. Maar anderzijds zijn, althans in de meeste situaties, patiënten te weinig toegerust om die rol te spelen. De ontwikkeling die op Europees niveau nu ingezet wordt is dus hoopgevend en het is belangrijk dat ons land hiervan volop profiteert.

De regelgeving die betrekking heeft op het realiseren van klinisch wetenschappelijk onderzoek en op de vergoeding van producten belemmert modernisering in de zorg. Ten dele is dit begrijpelijk of zelfs onvermijdelijk omdat er (Europese of specifiek Nederlandse) bepalingen zijn ter wille van de veiligheid van deelnemers aan klinisch onderzoek en omdat er een maatschappelijk belang is bij beheersing van 'het pakket'. Besluitvorming t.a.v. wijzigingen in de wet- en regelgeving gebeurt in ons land in het algemeen traag, vooral waar het 'bevolkingsonderzoek' betreft. De recente beleidsaanpassing van het Kabinet inzake toegang van geneesmiddelen tot voorwaardelijke vergoeding kan in dezen een zinvolle verbetering inluiden, maar dit moet de tijd nog leren. Dit laatste geldt ook voor de, van overheidswege aangemoedigde, sterkere concurrentie tussen zorgverzekeraars – buiten 'het pakket' dus – en hierbij zal ook het maatschappelijk draagvlak voor die concurrentie van belang zijn.

Patiënten hebben in doorsnee hoge verwachtingen van hetgeen 'de zorg' hun kan bieden. In sommige gevallen – zoals bijvoorbeeld de casus 'vroeg diagnostiek verstandelijke handicaps' illustreert – heeft het gat tussen verwachtingen en realiteit waarschijnlijk iets te maken met het verwijspatroon, dat in ons land tamelijk traditioneel is en op onderdelen voor verbetering vatbaar lijkt. In andere gevallen – zie bijvoorbeeld de casus 'stamceltherapie bij chronische hartziekten' – zijn de verwachtingen nog te hoog gespannen. Maar voor een publieke rol in de sfeer van 'verwachtingen management' lijkt in onze maatschappij weinig noodzaak.



7. Conclusies

7.1 Interactie partners

Uit het materiaal dat in dit rapport wordt gepresenteerd blijkt dat 'marktfalen' vaak is terug te leiden naar onvoldoende betrokkenheid van alle relevante partners. Waar de Gezondheidsraad in zijn advies "Medische Producten: nieuw en nodig!" sprak over 'marktfalen' werd dit in het voorliggend rapport iets verbreed naar de vraag 'waarom is dit product er nog niet?'. De casuïstiek die werd aangepakt, ofschoon als zodanig beperkt, laat zien dat die vraag vaak nu al beantwoordbaar is, op zijn minst gedeeltelijk, waarmee veelal ook oplossingsrichtingen aangeduid zijn. Die oplossingsrichtingen blijken steeds af te hangen van het vroeg en breed betrekken van alle relevante partners: wetenschappelijk onderzoekers, industrie, patiënten, zorgverleners, zorgverzekeraars, overheid en andere regelgevers c.q. autoriteiten, subsidieverstrekkers. Nog te vaak wordt 'sequentieel' gedacht, zodat in een laat stadium van een ontwikkeling problemen opdoemen die in een eerder stadium ondervangen hadden kunnen zijn. De aanbevelingen die de Gezondheidsraad in deze geest doet, zijn dus zeer de moeite waard. Zonder moeite zullen die aanbevelingen echter niet gerealiseerd worden, want veelal zijn de 'werkers in het veld' – géén van de genoemde partners uitgezonderd – niet aanstonds geneigd zich voorbij hun eigen loket te begeven.

7.2 Patiënten

Een belangrijk actiepoint is scholing en ondersteuning van patiënten, zodat die in staat zijn om de hun toegedachte rol adequaat te spelen. Dit laatste komt weliswaar al voor, maar niet heel vaak. Het programma EUPATI, dat mede met middelen van de Europese Unie recent gestart is, is te beschouwen als een hoopgevend stip op de horizon. Ofschoon het Nederlands niet behoort bij de talen die voor de ontwikkelen materialen gebruikt worden is het van belang dat ons land zoveel als mogelijk van dat initiatief profiteert.

Ook andere (Nederlandse) projecten die beogen om patiënten bij de ontwikkeling van 'producten' te betrekken verdienen prioriteit.

7.3 Organisatie van de zorg

De 'schotten in de zorg', met name bij de medische en verpleegkundige beroepsbeoefenaren maar niet veel minder bij de zorginstellingen en de relevante regelgeving en financiering van de zorg, is al vaak en om vele redenen onder kritiek gesteld. Het 'marktfalen' zoals in dit rapport bij 'vroege diagnostiek verstandelijke handicaps' aangestipt is zo'n reden.

De bescherming voor beroepsbeoefenaren op specifieke werkterreinen kent goede (historische en andere) gronden. Maar gelukkig zijn er ontwikkelingen die domeindenken veranderen in oprechte interesse voor 'anderzamen' specifieke kennis en bereidheid tot samenwerken en doorverwijzen. Die ontwikkelingen verdienen om veel sneller te gaan.

Van oudsher bestaan er schotten tussen bijvoorbeeld preventieve en curatieve zorg – zowel voor de zorgaanbieders als voor de bekostiging – maar gelukkig wordt de druk om die te slechten groter.

Sociale innovatie, zoals hervormingen in de zorg wel eens worden aangeduid, verdient dan ook steun.



7.4 Regelgeving & vergoeding

De regels die betrekking hebben op het starten van klinisch onderzoek, op de registratie van 'producten' en op de vergoeding van 'producten' ten laste van de collectieve verzekeringen zijn er zeer vele. Zonder uitzondering hebben zulke regels een grond (of een grond gehad), bijvoorbeeld de veiligheid van patiënten of de beheersing van collectieve uitgaven.

De procedures rond de registratie van geneesmiddelen zijn niet eenvoudig voor innovatieve producten, die in toenemende mate kleine groepen bedienen, en die niet vanuit grote farmabedrijven maar vanuit spin-offs van universitair medische centra ontwikkeld worden.

Vereenvoudiging en modernisering van de regelgeving, waar nodig in Europees verband, verdient meer aandacht. Betrokkenheid van patiënten hierbij is de moeite waard.

En te weinig betrokkenen – wetenschappelijk onderzoekers, maar ook de andere 'partners' zoals hierboven benoemd – weten zich thuis tussen die valkuilen en bermbommen. Daarom is het de moeite waard als bij het ontwikkelingstraject van een 'product' niet alleen wetenschappelijk onderzoekers, industrie, patiënten, zorgverleners hun verantwoordelijkheid nemen maar ook zorgverzekeraars, overheid en andere regelgevers c.q. autoriteiten, subsidieverstrekkers.



Bijlage 1 Brief van FBG aan het Ministerie van VWS



Postbus 93245
2509 AE Den Haag
tel 070 349 5139
fax 070 349 5397
info@forumbg.nl
www.forumbg.nl

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Mevrouw drs. E.I. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Den Haag, 17 mei 2011
Ons kenmerk: 2011/286

Betreft: Medische producten: nieuw en nodig!

Zeer geachte mevrouw Schippers,

Het *Forum Biotechnologie & Genetica* heeft met zeer veel belangstelling kennis genomen van het recente advies van de Gezondheidsraad "Medische producten: nieuw en nodig!", zijnde een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten.¹

Opvallend is het pleidooi van de raad voor een 'metaprogramma' met 5P-aanpak (Public - Private - Patients - Practitioners - Partnerships). Het FBG functioneert reeds >10 jaar als een overleggremium waarin de overheid, de industrie, de patiënten, de academie en de beroepsverenigingen elkaar ontmoeten. Die '5P-aanpak' in het FBG heeft reeds bewezen vruchtbaar te zijn. Het FBG vindt die verbreding voor de Topsector Life Sciences, waarin vooralsnog alleen de traditionele public-private-partners (3P) zijn vertegenwoordigd, de moeite waard. Daarom zal het FBG proberen een Werkgroep te formeren die voor een kleine selectie van onderzoeksgebieden de door de GR aanbevolen werkwijze proefondervindelijk zal volgen. Uiteraard zal het FBG u over de eventuele resultaten daarvan informeren.

De belangrijke impulsen vanuit de Nederlandse overheid in het recente verleden, middels de zogenoemde FES-middelen, dragen naar onze indruk op het gebied van de 'Life Sciences' zeer vele vruchten en betekenen een wezenlijke vernieuwing van de infrastructuur van het wetenschappelijk onderzoek. Samenwerking is echter een proces dat zich idealiter uitstrekt over een lange periode, zeker als die noodzakelijk is om van 'idee' tot 'medisch product' te komen. Het FBG adviseert daarom om in te zetten op langjariger programma's (8 à 10 jaar), waarbinnen consortia ('5P') worden gestimuleerd om elkaar gedurende langere tijd vast te houden. De subsidieverlening is in beginsel langdurig maar wel gekoppeld aan evaluatiemomenten. Tevens zijn er heldere incentives om ook buiten het subsidietraject naar middelen te zoeken. Bovendien impliceert de investering die de Overheid geconditioneerd ter beschikking stelt randvoorwaarden over de wijze waarop een (succesvol) samenwerkingsverband 'landt' binnen een andere structuur (bijvoorbeeld in het bedrijfsleven). Terecht verwijst de Gezondheidsraad naar de 'translationele programma's' van ZonMw, waarin deze aanpak is te herkennen. Door het NGI is dit 'kweekvijvermodel voor publiek-private samenwerkingen' genoemd. De conditionering en monitoring vanuit de subsidieverlener biedt enerzijds ruimte voor creativiteit en innovatieve doorontwikkeling,

¹ Om puur formele redenen onthouden de FBG-leden vanuit GR en RGO zich van een oordeel.



anderzijds een kader voor noodzakelijke bijsturing en tegelijkertijd een realistisch focus op valorisatie.

Beknopt gaat de Gezondheidsraad in op randvoorwaarden van innovatie, zoals regelgeving. De regelgeving in ons land, zowel voor de toelating tot de markt als voor de vergoeding, is goed ontwikkeld (vooral voor geneesmiddelen en in wellicht wat mindere mate voor 'medical devices'), maar wordt nogal eens ervaren als een 'vertragende factor'. Ten dele is dit misschien toe te schrijven aan 'de wet van de remmende voorsprong', zoals u (in iets andere bewoordingen) al liet merken in de reactie op het rapport van de Commissie Doek².

Tenslotte wil het FBG in dit verband nog twee onderwerpen onder uw aandacht brengen, namelijk de introductie van innovaties in de zorg en onderzoek naar effectiviteit van innovaties in de zorg. Als de innovatie van een medisch product succesvol verloopt volgt de introductie en toepassing in de zorg. Ook dan blijft onderzoek noodzakelijk want soms wijst de praktijk uit dat bijvoorbeeld de indicatiestelling nog nader bekeken moet worden. Het FBG heeft voor wat het zogenoemde 'off label' gebruik betreft al recentelijk uw aandacht gevraagd (en ontving een reactie van uw Ministerie)³. Misschien zijn op bredere schaal modellen voor voorwaardelijke bekostiging, verbonden met evaluatie-onderzoek, een stimulans voor zowel kennisverwerving als marktintroductie.

Onze indruk is dat er – uiteraard niet alleen in Nederland maar internationaal – wordt nagedacht over nieuwe grondslagen voor wat als 'evidence' mag worden beschouwd. Een voorbeeld betreft 'het wetenschappelijk bewijs' op het terrein van de zeldzame aandoeningen, waar RCT's veelal lastig te realiseren en tijdrovend zijn. Wij menen dat deze discussie uw aandacht en steun verdient en dat Nederlandse wetenschappers daaraan een betekenisvolle bijdrage kunnen leveren.

Hoogachtend,
de voorzitter van het Forum Biotechnologie en Genetica,

Drs. Dick Dees

² Brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer, 31.3.11
³ Brief Directeur GMT dd 8.4.11.



Bijlage 2 Samenstelling & Werkwijze Werkgroep Medische Producten FBG

Samenstelling:

- * Mw. prof.dr. M.C. Cornel, hoogleraar Community Genetics en Public Health Genomics VUmc, lid van het FBG; voorzitter
- * Dr. R. van Olden, GSK Medical Director, indertijd adviseur van de GR-commissie
- * Dr. C. Oosterwijk, directeur VSOP, lid van het FBG
- * mw. dr. T. Rijkers, programma manager bij NGL, lid van het FBG
- * mw. dr. S. Litjens, secretaris Gezondheidsraad, indertijd lid van het FBG (tot 31-12-2011)
- * mw. dr.ir. V. Ruiz van Haperen secretaris Gezondheidsraad, lid van het FBG
- * prof dr. G. Wagemaker, voorzitter Ned.Ver.v.Gentherapie, agendalid van het FBG
- * dr. H. Hermsen, indertijd werkzaam bij het RIVM en later het CBG, thans bij Xendo, (agenda) lid van het FBG
- * dr. G.L. Engel, algemeen secretaris FBG, secretaris.

De Werkgroep vergaderde

- op 07-07-2011 bij GSK (Zeist)
- op 02-09-2011 bij VUmc (Amsterdam)
- op 26-01-2012 bij VUmc (Amsterdam)
- op 28-03-2012 bij VSOP (Soest)

De werkgroep maakte gebruik van adviezen van

- prof.dr. A.G. Vulto, Erasmus MC, ziekenhuisapotheker
- prof.dr. J. Veltman, UMC StRadboud, afd. Klinische Genetica
- mw. dr.ir. H. Bruinewoud, programma manager bij CTMM

De conceptrapportage werd op 12-04-2012 in de plenaire vergadering van het FBG besproken.



Bronnen

- ⁱ Zie <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/medische-producten-nieuw-en-nodig-een-investeringsagenda-voor-onderzoek-naar-innovatieve-en>
- ⁱⁱ Brief van het FBG aan de Minister van VWS dd 17.05.11 naar aanleiding van het Gezondheidsraadadvies "Medische Producten: nieuw en nodig!". Tevens als bijlage bij deze rapportage.
- ⁱⁱⁱ "Pathophysiology of itch and new treatments", Raap U et al, Current opinion in allergy and clinical immunology 2011, 11: 420-7.
- ^{iv} "The neurobiology of itch", Ikoma A et al, Nature reviews Neuroscience 2006; 7: 535-47.
- ^v "Itch and pain: common and distinct psychophysiological factors", van Laarhoven A I M, academisch proefschrift Radboud Universiteit, 30.3.12.
- ^{vi} "Itching following burns: epidemiology and predictors", van Loey N E E et al, Br J Dermatol 2008; 158: 85-100.
- ^{vii} "Evidence based review for the treatment of post-burns pruritus", Bell P L et al, J Burn Care Res 2009; 30: 55-61.
- ^{viii} "Pruritus in burns: review article", Goutos I et al, J Burn Care Res 2009; 30: 221-8.
- ^{ix} Zie ook "Collectief" van 21.3.12, het kwartaalblad voor 'iedereen die de Brandwonden Stichting een warm hart toedraagt', waarin een specifieke oproep staat om onderzoek naar jeuk te ondersteunen.
- ^x "Hervormde jeugdzorg wil minder etiketjes op probleemkinderen", Binnenland NRC.nl dd 09.11.2011.
- ^{xi} "Toenemende medicalisering van de jeugd", brief van de Staatssecretaris van VWS aan de Tweede Kamer dd 29.2.12, CZ-U-3102471.
- ^{xii} Evidence based richtlijn voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie
<http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/NVK/initile%20etiologische%20diagnostiek%20bij%20kinderen%20met%20een%20globale%20ontwikkelingsachterstand%20mentale%20retardatie.pdf>
- ^{xiii} "Diagnostic evaluation of developmental delay", proefschrift K T Verbruggen, 9.11.11, Rijksuniversiteit Groningen.
- ^{xiv} "Kosten van ziekten in Nederland 2007"(trends in de Nederlandse zorguitgaven 1999-2010), Slobbe L C J e.a., uitgave CBS. Zie tabel 3.2: "top tien van de diagnosegroepen uit kostenooqpunt".
- ^{xv} Signalement Integrale zorg voor mensen met erfelijke aandoeningen met complexe symptomen II, eind 2008 toegezonden aan de Staatssecretaris van VWS en aan diverse beroepsgroepen; Signalement Integrale zorg voor mensen met erfelijke aandoeningen met complexe symptomen, op 24.11.06 aangeboden.
- ^{xvi} <http://www.nationaalkompas.nl/preventie/van-ziekten-en-aandoeningen/erfelijke-en-aangeboren-aandoeningen/neonataal/preventie-in-de-periode-kort-na-de-geboorte-samengevat/>
- ^{xvii} Spiekboekje, uitgave RIVM november 2011,
http://www.rivm.nl/pns/Images/002800%20Spiekboekje%20A6%20Brochure%20v12%20def%20LR_tcm95-48742.pdf
- ^{xviii} <https://ddrmd.nl/general/dutch>
- ^{xix} Persberichten UMC StRadboud dd 31.8.11 en 15.9.11.



- xx "A de novo paradigm for mental retardation", Vissers L E L M et al, *Nature Genetics* 2010; 42: 1109-12 (published online 14.11.10).
- xxi "De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome", Hoischen A et al, *Nature Genetics* 2011; 43: 729-31 (published online 26.6.11).
- xxii "Snelle genscan St Radboud", *De Volkskrant* 4.1.12, zie ook NRC/H 7.1.12.
- xxiii "Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review", Verweij E J et al, *Fetal Diagn Ther* 2011; epub 17.11.11. Zie ook: "Syndroom van Down detecteren in matернаal bloed: nu nog onderzoek in de algemene populatie", vOsselen E, *NTvG* 2011: 155: C1163.
- xxiv "The continuüm of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?", Khoury M J e.a., *Genet Med* 2007; 9: 665-74.
- xxv "Intuïtieve kennis is volwaardige kennis", Stolper et al, *Medisch Contact* 2011; 66: 2815-7.
- xxvi Signalement Diagnostiek van genetische aandoeningen (dat niet specifiek over verstandelijke handicaps gaat, maar over erfelijke ziekten) (auteur: dr. P A Bolhuis), 8.3.08, aangeboden aan de bewindspersoon van VWS en (o.a.) ook aan het NHG. Te vinden op de (openbare) website van het FBG.
- xxvii Te downloaden via www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures.
- xxviii Dit aspect is ook terug te vinden in het Signalement Preconceptiezorg van het FBG, aangeboden 22.7.11 (zie website FBG); VWS reageerde op 17.8.11. Zie ook <http://www.collegepz.nl/organisatie>.
- xxix "Om JGZ arts 0-4 jaar te worden, volgt u de opleiding tot basisarts, indien mogelijk aangevuld met de introductie cursus JZG of een opleiding tot jeugdarts.", zie: <http://www.werkvoorartsen.nl/functieomschrijving/319-jeugdgezondheidszorgarts-0-4-jr.html>
- xxx http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen.
- xxxi "Genetic screening and democracy: lessons from debating genetic screening criteria in the Netherlands", van El et al, *J Community Genet* 2011; published online 30.8.11.
- xxxii "A case study of haemoglobinopathy screening in the Netherlands: witnessing the past, lessons for the future", Jans SM et al, *Ethn. Health*. 2011; published online 8.8.11.
- xxxiii Zie <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/medische-producten-nieuw-en-nodig-een-investeringsagenda-voor-onderzoek-naar-innovatieve-en>
- xxxiv Stamcel therapie: <http://nfu.nl/trf/index.php?id=10&trf=518>
- xxxv Het Hart, november 2011 (niet-redactionele weekendbijlage bij de NRC). Op p. 4+5 interviews met Hans Stam, directeur Hartstichting, en dr. E Druckers, cardioloog in het Erasmus MC.
- xxxvi "Can intracoronary stem cell injection permanently improve cardiac function after myocardial infarction?", Abassi M e.a., *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011; 12: 229-31.
- xxxvii "Effects of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following myocardial infarction on left ventricular function: the LATE randomized trial", Traverse J H e.a., *JAMA* 2011; 306: 2110-9. Zie ook: "Bone marrow therapy for myocardial infarction" (editorial), Hare J M, *JAMA* 2011; 306: 2156-7.
- xxxviii "Cell therapy for the treatment of chronic ischemic heart disease", Rodrigo e.a., *Curr.Pharm.Des.* 2011; 17: 3308-27.
- xxxix Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for clinical application <http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project/details/adipose-tissue-derived-mesenchymal-stem-cells-for-clinical-application/>



xl

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WC0b01ac0580028c79

xli

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000126.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac05800292a5

xlii Zie ATMP workshop regulatoire zaken (NVGCT + ZonMw, 2011);

<http://www.zonmw.nl/nl/themas/thema-detail/translationeel-onderzoek/atmp-workshop-regulatoire-zaken/>

xliii “Caught in the gap: ATMP manufacture in academia”, Hildebrandt M e.a., Telegraaf (tijdschrift van de International Society for Cellular Therapy) 2012; 19: ().

xliv “Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive”, Maciulaitis R et al, Molecular Therapy 2012; 20: 479-82.

xlv Zie ook een bericht van Niaba, 23.4.12: www.niaba.nl/website/?p=3143

xlvi “The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?” Khoury M J e.a., Genet Med 2007; 9: 665–74.

xlvii In samenwerking met ZonMw heeft de Ned. Ver. voor Gen- en Celtherapie over deze problematiek een workshop georganiseerd, verslag beschikbaar op <http://www.zonmw.nl/nl/themas/thema-detail/translationeel-onderzoek/atmp-workshop-regulatoire-zaken/>

xlviii Persbericht van CTMM en SkylineDiagnostics dd 16.3.12.

xlix brief van de Minister Schippers aan de Tweede Kamer dd 7.9.11 (100086-100025-Z).

ⁱ Zie <http://www.mammaprint.nl/MammaPrint/Vergoeding>

ⁱⁱ “The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase”, Rutgers E et al, Eur J Cancer. 2011 Dec;47:2742-9.

ⁱⁱⁱ “Cancer clinical trials in the era of genomic signatures: Biomedical innovation, clinical utility, and regulatory-scientific hybrids”, Kohli-Laven N et al, Social Studies of Science 2011; 41: 487–513.

ⁱⁱⁱⁱ Brief van Minister Schippers aan de Tweede Kamer dd 19.5.11 (GMT-U-3065578).

^{lv} “Exploring possibilities for patient involvement in translational molecular medicine: dialogue as a means to enhance ethical reflection”, o.l.v. dr. M Boenink (UT) + dr. s vd Burg (UMC StRadoud), jan. 2012 – dec. 2013.

^{lv} EUPATI final proposal (nov. 2011).