

Onderzoeksprogramma Geneesmiddelenketen

Inleiding

In augustus 2010 heeft de pSG VWS in het kader van de overheveling van beoordelingstaken van het RIVM naar het CBG, aangegeven dat er een Onderzoeksprogramma moet komen dat ondersteunende meerwaarde moet hebben voor de geneesmiddelenketen als geheel en moet bijdragen aan ontwikkeling en behoud van de kennisfunctie van het RIVM ten behoeve van de geneesmiddelenketen. Afsproken is dat het RIVM hiervoor de eerste aanzet zou geven. Het Onderzoeksprogramma krijgt vanaf de start er van vooralsnog een horizon van vier jaar en een omvang van €1 miljoen per jaar. Vier jaar na de start zal dit Onderzoeksprogramma onafhankelijk geëvalueerd worden, onder regie van de partijen in de geneesmiddelenketen. Op basis van de uitkomsten van die evaluatie zal VWS besluiten over verlenging van het Onderzoeksprogramma.

In dit document zijn de hoofdthema's voor een dergelijk Onderzoeksprogramma beknopt geschetst. Het RIVM heeft deze thema's geselecteerd op basis van de synthese van een drieluik:

- 1) Inventarisatie van onderzoeksvragen en aandachtspunten bij de ketenpartijen. Hiertoe zijn gesprekspartners bij ketenpartijen geïnterviewd, namelijk bij CBG: Leufkens en GispenderWied, bij CCMO: Koëter, bij Lareb: van Grootheest en Puijenbroek, bij IGZ: Hansen en Meijler, bij VWS/GMT: Hurts en de Vries, en voorts bij VWS/PG: Ruwaard;
- 2) Inventarisatie van de huidige onderzoeksprojecten en expertise bij het RIVM en de daaruit voortvloeiende mogelijkheden voor aanpalend werk;
- 3) Samenbrengen van deze bevindingen in twee thema's met in beeld brengen van een aantal mogelijke onderzoeksvragen voor het Onderzoekprogramma.

Het RIVM heeft zich hierbij primair gericht op mogelijkheden voor het bijeenbrengen van kennis(-vragen) respectievelijk voor het bevorderen van onderzoeksmatige samenwerking met en tussen de ketenpartijen. Vanzelfsprekend speelt hierbij het zoeken naar passende samenwerking met universiteiten en aanverwante verbanden (TI Pharma, ZON Mw) tevens een rol. Achterliggende doelstelling is om het RIVM op het terrein van de geneesmiddelen te laten fungeren als kenniscentrum ter ondersteuning van de gehele keten met betrekking tot beleid, toelating, bijwerkingregistratie en toezicht. In die hoedanigheid zal het RIVM wetenschappelijke kennis en technische expertise bijeenbrengen en koppelen. Voor de daarbij noodzakelijke borging van vertrouwelijkheid van gegevens heeft het RIVM zowel ervaring als faciliteiten.

Het Onderzoeksprogramma strekt zich uit over de productketen (vanaf R&D, grondstoffen, productie en verpakking tot en met distributie), over delen van de zorgketen (zoals magistrale en grootschalige bereiding en de aflevering), en over beschikbaarheid, toepassing en gebruik inclusief de aandacht voor bijwerkingen en voor fase 4-verantwoordelijkheden en -activiteiten. De samenstellende

onderdelen van het Onderzoeksprogramma sluiten aan bij huidige RIVM-onderzoeksvelden als bijvoorbeeld productkwaliteit, toepassing, beslismodellen, signaleringen. De op deze vlakken bij het RIVM aanwezige product-georiënteerde kennis zal verbonden worden met aanpalende onderzoeksvragen op de twee thema's zoals beschreven in dit Onderzoeksprogramma, m.n. ten behoeve van het beantwoorden van onderzoeksvragen op het vlak van de regulering en toepassing van geneesmiddelen.¹

Thema 1. Interventies in Balans

De ketenpartijen geven aan dat binnen het geheel van de overheidstaken in het geneesmiddelenveld risico-sturing een noodzakelijke basis is. Evidence-based weging van de risico's voor de volksgezondheid kan aanzienlijk bijdragen aan (her-)balanceringsinterventies als: regelgeving, inspectie en uitvoering. Dit geldt voor alle belangrijke stappen van R&D, toelating, bijwerkingenregistratie en inspectie en voor de samenhang daartussen.

In het regulatoire systeem worden zeer diverse maatregelen ingezet om in achtereenvolgende fases van de keten de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van geneesmiddelen te borgen. Maatregelen omvatten bijv. een toets tegen technisch inhoudelijke eisen van dossier of monster, dan wel van inspectie-bevindingen. Het is de ambitie van ketenpartijen om deze maatregelen zo doelmatig en efficiënt mogelijk vorm te geven en toe te passen. Enerzijds vragen de continue ontwikkelingen in de (geneesmiddel-)wereld (bv. nieuwe producten) aanpassingen binnen de kaders van het huidige systeem. Anderzijds is van kracht zijnde internationaal geharmoniseerde regelgeving bij dit aanpassingsproces tegelijkertijd dwingend en uitdagend. Kwaliteitsmodellen (zoals ISO: Plan-Do-Check-Act) bieden een handvat voor procesverbetering van de gehanteerde maatregelen. Dit sluit aan bij de CBG-visie op "Reguleren als instrument"² en is toepasbaar in breder perspectief, nl. op vele interventies door de ketenpartijen.

Binnen meerdere keten-schakels worden oordelen (benefit-risk assessment) geveld over aangeleverde (dossiers, meldingen) of vastgestelde (inspecties) "data & evidence". Deze afzonderlijke oordelen bieden gecumuleerd een bron van gegevens die kunnen bijdragen aan procesverbetering, niet alleen t.b.v. die ene keten-activiteit ('horizontale consistentie'), maar ook t.b.v. andere, samenhangende activiteiten in de keten. Beide benaderingen (gericht op schakel en op keten) ondersteunen "Regulatory Learning" binnen de geneesmiddelenketen: het nastreven van procesverbeteringen op basis van analyse van ervaringen volgens wetenschappelijke principes. Een constant element in deze analyses is het uiteindelijke doel om risico's te reduceren / elimineren. Door toepassing van de uitkomsten van "horizontale studies" kunnen interventies aan intrinsieke consistentie winnen en sterker leunen op een expliciete risico-gestuurde aanpak. Het implementeren

¹ Bij het bewerken van dit Onderzoeksprogramma zijn de eerder door het RIVM verkregen aanwijzingen tot Official Medicines Control Laboratory (OMCL), voor resp. chemisch gesynthetiseerde en biologische geneesmiddelen, uiteraard van groot belang, onder meer vanwege de opgebouwde expertise en vanwege de deelname aan nationale, Europese en overige (kennis-)netwerken, zoals bijvoorbeeld gelinked aan het European Medicines Agency (EMA) en het European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM)

² Strategisch Business Plan 2009-2013, Grensverleggend reguleren: de poortwachter voorbij. CBG, dec 2008

en communiceren van de systeemverantwoordelijkheden in deze kan een belangrijke bijdrage aan de gehele keten leveren en aan het maatschappelijke draagvlak voor interventies.

De aanpak en uitwerking van onderwerpen binnen dit thema vereist en bevordert samenwerking tussen meerdere partijen uit de keten alsook met doelgroepen in de zorgketen³. Het RIVM kan een bijdrage leveren aan coördinatie, methodiek en uitwerking; ruwe data en specifieke expertise zullen afkomstig zijn van andere ketenpartijen.

Data mining

Bij diverse ketenstappen wordt een beoordeling uitgevoerd bij de evaluatie van informatie (data and evidence) die door de ketenpartij wordt ontvangen. Dit speelt bv. bij aanvragen van klinisch onderzoek (CCMO), van geneesmiddel-registratie (CBG) en aanvragen van fabrikantenvergunningen (IGZ). Ook wordt er een beoordeling uitgevoerd inzake vigilantie (CBG), van meldingen van bijwerkingen (Lareb) en meldingen van incidenten (IGZ) ter bepaling van de juiste actie. Deze sets van “data and evidence” en de bijbehorende beoordelingen zijn door ketenpartijen opgeslagen in databestanden.

Horizontale onderzoeksvragen die in deze databestanden bewerkt kunnen worden zijn bijvoorbeeld:

- Dossiers CBG: Welke risico-indicatoren en concepten kunnen op basis van het pre-klinische dossier ontwikkeld worden voor (de duiding van) mogelijke toxicologische problemen in klinisch gebruik resp. in het kader van vigilantie (CBG) en geregistreerde bijwerkingen (Lareb)?
- Dossiers CCMO, CBG, IGZ: Welke indicatoren kunnen ontwikkeld worden met betrekking tot meer structurele aspecten inzake de logistiek / organisatorische en inhoudelijke kwaliteit van Clinical Research Organisations (CRO's) of van fabrikanten? Met dit type onderzoek lijkt relevante input construeerbaar niet alleen t.b.v beoordelingsprocessen (van CBG en CCMO), maar ook richting het inspectie-beleid van IGZ (hoe zijn resultaten toepasbaar te maken ten behoeve van inspectie-planning).
- Dossiers CCMO, CBG, wetenschappelijke adviezen EMA: Hoe kunnen horizontale studies benut worden om inhoudelijke concepten te ontwikkelen ten behoeve van de beoordelingspraktijk bijvoorbeeld m.b.t. de kwaliteit van te onderzoeken agentia?
- Hoe kan de horizontale consistentie bevorderd worden tussen bijvoorbeeld scientific advices (CBG) en de beoordeling van Clinical trials (CCMO)?
- Ad hoc problemen (heparine, octagam): Aan welke inhoudelijke randvoorwaarden dienen crisisdraaiboeken te voldoen en welke zijn de te onderscheiden rollen van de diverse ketenpartijen bij een concerted action?

Beleid en Organisatie m.b.t. de keten

Risico-sturing is bijvoorbeeld toepasbaar bij risk-based alloceren van schaarse inspectiecapaciteit (IGZ), risk-based identificeren van onevenwichtigheden in de regelgevingsdichtheid (GMT), risk-based onderbouwen van accenten in de overheidsinspanningen in het geneesmiddelenveld (GMT). Dit kan

³ Zie bijvoorbeeld het Beleidsplan 2010-2014 van Lareb, maart 2010

zowel een structureel karakter hebben met de focus op de omvang van overheidsdiensten, als een functioneel karakter met de focus op samenwerkingsverbanden tussen ketenpartijen gericht op een specifiek probleem-/aandachtsgebied.

Onderzoeksvragen die in dit verband bewerkt kunnen worden zijn bijvoorbeeld:

- Hoe kan het relatieve gewicht van de (evt. ad hoc) risico's voor de volksgezondheid in de diverse fasen van geneesmiddelontwikkeling tot en met het geneesmiddelengebruik worden gedefinieerd met het oog op de wenselijke relatieve inzet van toezichts- en handhavingscapaciteit van IGZ?
- Hoe verhoudt de mate van regeldichtheid en van overige overheidsbemoeienis in de diverse fasen van geneesmiddelontwikkeling tot en met -gebruik zich tot de beoogde of bereikte risicoreductie tbv de volksgezondheid?
- Welke CRO-s verdienen een grotere overheidsaandacht op basis van hun performance? Welke criteria kunnen in dit verband ontwikkeld worden?
- Welke indicatoren kunnen ontwikkeld worden voor het monitoren van de relatie tussen overheidsingrijpen en goed gebruik van geneesmiddelen?
- Wat zijn de relevante ontwikkelingen en trends op het terrein van geneesmiddelen die invloed hebben op de toepasbaarheid van bestaande regelgeving?

Thema 2. Nieuwe Risico's Geneesmiddelvoorziening

De burger/gebruiker van geneesmiddelen verwacht dat de beschikbaarheid en de kwaliteit van de benodigde geregistreerde geneesmiddelen in orde is, want de overheid heeft deze producten immers na controle toegelaten. Nieuwe risico's voor de volksgezondheid dienen zich echter aan, zowel door maatschappelijke als door wetenschappelijke ontwikkelingen. De globalisering van productie en distributie bijvoorbeeld manifesteert zich in diverse stappen van de keten: bij klinisch onderzoek, registratiedossier, productie (GMP), post-marketing, vigilantie. Zorgen ontstaan hierdoor niet alleen betreffende de kwaliteit van geneesmiddelen, ook de zorg dat de lijst van niet-leverbare generieke geneesmiddelen gaat groeien als gevolg van het margebeleid van producenten en handelaren lijkt al bewaarheid te worden. Ook blijkt het ontwikkelen en op de markt brengen van geneesmiddelen voor kleinere groepen patiënten voor commerciële partijen vanuit kostenoverwegingen niet of nauwelijks meer haalbaar.

Een adequaat antwoord van de overheid op dergelijke nieuwe risico's kan ondersteund worden met onderzoeksresultaten, waarbij productkennis wordt gekoppeld aan kennis van logistiek, productie en gebruik van geneesmiddelen. Het RIVM kan hiertoe samen met de partijen in de keten op verschillende terreinen integrerende inventarisaties, analyses en ex ante evaluaties uitvoeren. Te denken valt bijvoorbeeld aan het in beeld brengen van de nieuwe risico's verbonden met assemblage van actieve stoffen en hulpstoffen met geografisch zeer variabele herkomst, met gewijzigde productietechnieken, met handel in partijen met kortere houdbaarheden etc. De bij dit soort studies benodigde expertise betreffende product-ontwikkeling, productie-methoden en handelskanalen en van de invloeden van de zeer diverse bewerkingen en omstandigheden op grond-/hulpstoffen, half-fabrikaten en eindproducten is, dankzij de "natte" kennis bij de OMCL-functionaliteiten van het RIVM snel inzetbaar. Kwaliteitsaspecten van producten die combinaties vormen van geneesmiddel en/of hulpmiddel en/of lichaamsmaterialen vallen eveneens binnen dit kennisdomein. Ook buiten het

gebied van de geregistreerde middelen beschikt het RIVM over ruime expertise van productkwaliteit. In dit verband valt te denken aan kennis betreffende (de bestrijding van) counterfeits, illegale middelen en illegale aflevering, aan de discipline van de medicinal chemistry, de analyse-techniek en de klassieke beoordeling van farmaceutische kwaliteit.

Een specifiek aandachtsgebied is het bereiken van de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor kleine patiëntgroepen. Bij de toepassing in dit verband van Conditional Approvals liggen kansen voor toepassing van Lareb Intensieve Monitoring (LIM-) technieken. Door het, in samenwerking met behandelaars, formeren van cohorten en het langdurig volgen daarvan kunnen kwaliteit en veiligheid worden geëxploreerd en de borging ervan ondersteund worden.

Binnen dit thema zijn verschillende fases denkbaar: signalering, duiding en evaluatie, zoals nu al bij het RIVM in opbouw in het zogenoemde Peilstation. Hierbij worden diverse werkvormen en bronnen gecombineerd: literatuuronderzoek, interviews, resultaten van data-mining (zie thema regulatory learning), vigilantie, benutting van netwerken, meldingen in brede zin. Middels duidingen worden gesignaleerde risico's gewogen terwijl zo mogelijk adviezen worden gegeven over op welke wijze (via welke maatregel) ze geëlimineerd / gereduceerd kunnen worden. Op basis van interactie met de betrokken instantie kan aan de maatregel vorm gegeven worden (bv. technisch inhoudelijk advies, guidelines).

Voorbeelden van onderzoeksvragen zijn:

- Wat zijn relevante risico's als gevolg van huidige veranderingen in fabricage- en handelskanalen (productie, distributie, groothandel, parallelimport, spot market)?
- Quality by Design (QbD), wat zijn de noodzakelijke aanpassingen in de aanpak door de ketenpartijen CBG en IGZ?
- Verbetering signaleringssystemen, meer aandacht voor actief-volgen systemen, hoe, door wie en waar op gericht (deelpopulaties, zwangeren, vaccins), mogelijkheden voor toepassingen LIM, ook richting het volgen van Conditional Approvals voor kleine patiëntgroepen
- Counterfeit en Illegale middelen: trends, gewenste analysetechnieken, mogelijkheden voor anticiperen op gebruik van "nieuwe" moleculen in illegale geneesmiddelen.
- Wat zijn de risico's van Off-label use, bij welke geneesmiddelen en farmacotherapiegebieden doen deze risico's zich vooral voor, waar zou protocolontwikkeling behulpzaam kunnen zijn en hoe zou het RIVM dat kunnen ondersteunen?
- Welke (nieuwe) aspecten beïnvloeden therapietrouw en wat zijn de risico's hiervan?
- Wat zijn de consequenties voor follow-up van celtherapeutica met shedding van vectoren?
- Wat zijn de risico's van personalised medication, wat zijn de implicaties voor het regulatoire systeem.
- Advanced Therapeutic Medicines (ATMP's): risico-analyse en –modellen voor toelating / toezicht; ontwikkeling van testmethodieken voor structurele / functionele karakterisering.
- Welke zijn de vanzelfsprekende ontwerpqualiteiten vanuit de optiek van de gebruiker (verpakking, hanteerbaarheid)?

- Welke relevante expertise-netwerken bestaan en ontwikkelen zich in Nederland (en de rest van Europa) en hoe zouden deze te benutten zijn door ketenpartijen?

Follow up

Na een positieve beoordeling van het onderzoeksprogramma in het Ketenoverleg, zal het RIVM twee of drie onderzoeksprojecten per thema ontwikkelen. Het voornemen is om in deze projecten het inschakelen van promovendi nadrukkelijk als optie mee te nemen. Het programma zal kunnen starten zodra de financiering daadwerkelijk beschikbaar komt.