



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Registratie op werkingsmechanisme

Een verkenning naar de mogelijkheden om
geneesmiddelen te registreren op werkingsmechanisme

RIVM Briefrapport 2016-0214
I. Hegger | C.P. Moltó-Puigmartí



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Registratie op werkingsmechanisme

Een verkenning naar de mogelijkheden om
geneesmiddelen te registreren op werkingsmechanisme

RIVM Briefrapport 2016-0214
I. Hegger | C.P. Moltó-Puigmartí

Colofon

© RIVM 2016

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

I. Hegger (Opdrachtcoördinator), RIVM
C.P. Moltó-Puigmartí (auteur), RIVM

Contact:
Ingrid Hegger
Centrum voor Gezondheidsbescherming
ingrid.hegger@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van VWS, in het kader van Programma 4

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Registratie op werkingsmechanisme

Een verkenning naar de mogelijkheden om geneesmiddelen te registreren op werkingsmechanisme

Het ministerie van VWS zoekt naar mogelijkheden om de markttoelating van nieuwe geneesmiddelen te vereenvoudigen, zodat geneesmiddelen sneller beschikbaar zijn voor de patiënt. In dat verband heeft het RIVM verkend of de bestaande toelating op grond van zogeheten indicaties van het geneesmiddel kan worden vervangen door een ander criterium, namelijk het zogeheten werkingsmechanisme. Daarvoor blijken geen wettelijke belemmeringen te zijn. Toch is een registratie op basis van alleen het werkingsmechanisme als indicatie niet mogelijk omdat het te eenzijdig is. De kennis over het werkingsmechanisme is wel belangrijk bij de keuzes voor de opzet van het onderzoek zodat het gericht en daardoor effectiever kan worden uitgevoerd.

Voordat een geneesmiddel op de markt mag worden gebracht, moet het worden toegelaten door de nationale of Europese registratieautoriteiten; in Nederland is dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Voor deze toelatingsprocedure wordt nauwkeurig vastgelegd tegen welke ziekte(n) het geneesmiddel kan worden gebruikt: dit zijn de 'indicaties' van het geneesmiddel. Om aan te tonen dat het geneesmiddel bij de aangevraagde indicaties werkt, moet het farmaceutisch bedrijf voor elke indicatie aantonen dat het middel veilig en effectief is. Dat is nodig omdat de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid niet voor elke indicatie hetzelfde hoeft te zijn. De resultaten daarvan moeten daarna aan het CBG worden voorgelegd. Vooral de klinische onderzoeken kosten veel tijd en geld.

Door moderne technieken kan steeds gedetailleerder worden ontrafeld hoe in het lichaam de werking van het geneesmiddel in gang wordt gezet, oftewel het werkingsmechanisme. Dit gebeurt doordat de moleculen van een geneesmiddel reageren met lichaamscellen. De balans tussen werkzaamheid én het risico van het geneesmiddel voor de patiënt wordt echter niet alleen bepaald door het werkingsmechanisme op celniveau, maar ook door de effecten op het hele lichaam. Ook is van belang hoe (snel) het lichaam het geneesmiddel opneemt, afbreekt en uitscheidt.

Deze verkenning is in opdracht van het ministerie van VWS uitgevoerd. De registratie van nieuwe antibiotica is hierbij als casus uitgewerkt.

Kernwoorden: registratie, geneesmiddelen, antibiotica, werkingsmechanisme, indicatie, klinische studies, modellering.

Synopsis

Marketing authorisation based on mechanism of action

An exploration into the possibilities of authorising medicinal products based on their mechanism of action

The Ministry of Health, Welfare and Sport (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, VWS) is looking for possibilities to simplify the marketing authorization of medicinal products so that medicinal products can become quicker available to patients. In this context, the RIVM has explored if the current registration procedure, which is based on the so-called (clinical) indications of a medicinal product could be replaced by a procedure based on another criterion, namely the mechanism of action. From a regulatory point of view, there do not appear to be any impediments for that. Still, using the knowledge of the mechanism of action as the only criterion to register a medicine would be an oversimplification at this point. Rather, this knowledge could be used to improve the clinical research design making the clinical studies more efficient and specific.

Before a medicine can enter the market, it needs to be approved by the national or European registration authorities. In the Netherlands, this authority is the Medicines Evaluation Board (*College ter Beoordeling van Geneesmiddelen*, CBG). During the marketing authorization procedure, it is accurately defined what diseases the medicinal product can be used for; these are the "indications" of the medicinal product. To ensure that the medicinal product is effective for the given indications, the pharmaceutical company needs to perform clinical research to prove that the medicine is safe and effective for each given indication, since the risk-benefit balance may be different for each indication. The clinical trial results have to be submitted to the CBG. Specifically, these clinical trials are time-consuming and very expensive.

Modern techniques are increasingly allowing to unravel the mechanism of action of medicines, which is the way how medicines act in the organism when molecules of the medicine interact with the cells. However, the balance between efficacy and risk of a medicinal product for a patient cannot be predicted solely based on the mechanism of action at the cell level. Instead, it is also important to take into account how the body absorbs, metabolizes and excretes the medicine and the overall effects of the medicinal product in the body as a whole.

This study was commissioned by VWS. The registration of new antibiotics is presented here as a case-study.

Keywords: Marketing authorisation, medicinal products, medicines, antibiotics, mechanism of action, indication, clinical trials, modelling

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

Lijst van gebruikte afkortingen — 11

1 Inleiding — 13

1.1 Werkwijze — 13

2 Registratie in het kor — 15

2.1 Onderbouwing van de werking van een geneesmiddel — 15

2.2 Werkingsmechanisme en balans werkzaamheid-risico — 16

2.3 De omschrijving van de indicatie in wet- en regelgeving — 18

2.4 Minder klinische data vóór registratie — 19

2.5 EMA richtsnoeren voor klinische onderbouwing — 22

2.6 Rol van kennis over het werkingsmechanisme na registratie — 23

2.7 Gegevens voor de vergoedingsbeslissing — 24

3 Casus Antibiotica — 25

3.1 Antibiotica en resistentie — 25

3.2 Registratie van nieuwe antibiotica — 26

3.3 Pk/Pd modellering bij antibiotica — 28

3.4 Acceptatie van Pk/Pd modellering voor registratie-onderbouwing — 29

3.5 Bevorderen van registratie — 30

4 Conclusie — 33

5 Geraadpleegde personen — 37

6 Referenties — 39

Samenvatting

Dit rapport doet verslag van een verkenning naar de mogelijkheden om geneesmiddelen te registreren op basis van het werkingsmechanisme. Er is nagegaan of omschrijving van de indicatie in termen van het werkingsmechanisme van het geneesmiddel (wettelijk) mogelijk is en of dit de bewijsvoering en dossieropbouw kan vereenvoudigen en wellicht de beoordeling door de registratieautoriteiten anders kan laten verlopen. Om antibiotica-resistentie het hoofd te bieden bestaat een grote behoefte aan snelle beschikbaarheid van nieuwe antibiotica. Daarom is in de verkenning de casus Antibiotica opgenomen waarin speciale aandacht is besteed aan de mogelijkheden voor registratie op werkingsmechanisme van antibiotica. Voor deze verkenning zijn naast relevante wet- en regelgeving, experts op het terrein van registratie, vergoeding en infectieziekten geraadpleegd.

Uit deze verkenning blijkt dat er geen wettelijke belemmeringen zijn om de indicatie in termen van het werkingsmechanisme te omschrijven. De uiteindelijke balans tussen werkzaamheid én risico in mensen wordt echter niet alleen bepaald door het werkingsmechanisme op moleculair/cellulair niveau, maar ook door wat het geneesmiddel met het lichaam doet (farmacodynamiek; Pd) en wat het lichaam met het geneesmiddel doet (farmacokinetiek; Pk). Om de indicatie te omschrijven is het werkingsmechanisme te beperkt: hiermee kan onvoldoende worden vastgelegd in welke omstandigheden het geneesmiddel verantwoord gebruikt kan worden.

Kennis van het werkingsmechanisme zorgt er wel voor dat klinische studies gerichter en daardoor efficiënter uitgevoerd kunnen worden, wat de kosten voor de klinische onderbouwing kan verminderen. Gerichter klinisch onderzoek verhoogt ook de kwaliteit van de onderbouwing van de registratie. Een kwalitatief goede onderbouwing bevordert de acceptatie van een voorwaardelijke registratie met minder klinische data vooraf, waarbij de registratieautoriteiten doorgaans de firma wel vragen om extra klinische gegevens na registratie in te dienen. De keerzijde van de snellere registratie is dat de registratieautoriteiten het tijdig indienen van de extra gegevens na registratie heel lastig kunnen afdwingen en dat ook de vergoedingsbeslissing moeilijker te nemen is wanneer minder gegevens over de effectiviteit beschikbaar zijn.

In de casus Antibiotica kwam naar voren dat modellering kansen biedt om het klinisch onderzoek efficiënter te laten verlopen. Antibiotica werken door de groei van het ziekmakende micro-organisme te remmen of door het micro-organisme te doden. In het laboratorium kunnen eenvoudig de karakteristieken van het antibioticum worden onderzocht. Op basis van informatie uit de in-vitro karakterisatie van de werking van het antibioticum op het micro-organisme, in-vivo onderzoek in dieren en uitgekiende computermmodellering (Pk/Pd-modellering) kan gerichter klinisch onderzoek bij de mens worden gedaan.

Tot slot kwam in deze verkenning een aantal opties naar voren om de klinische onderbouwing van geneesmiddelen en in het bijzonder van antibiotica verder te vereenvoudigen en te versnellen.

Lijst van gebruikte afkortingen

CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CRP	C-reactiefproteïne (CRP)
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
IC	Intensive Care
Pd	farmacodynamiek
Pk	farmacokinetiek
RCT	Randomised Controlled Trial
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SmPC	Summary of Product Characteristics
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZiN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Dit rapport doet verslag van een verkenning naar de mogelijkheden om geneesmiddelen te registreren op basis van het werkingsmechanisme. Het RIVM heeft deze verkenning uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Achtergrond van dit verzoek is de vraag of de huidige wijze van registreren voor specifieke geneesmiddelen passend en effectief is [1]. In de huidige praktijk wordt een geneesmiddel geregistreerd voor een bepaalde aandoening of ziekte (indicatie). Wanneer het geneesmiddel vervolgens ook werkzaam blijkt te zijn voor een andere indicatie, kan de registratie uitgebreid worden naar die indicatie. Hiervoor moeten wel nieuwe klinische studies worden overgelegd voor de bewijsvoering. In deze verkenning wordt nagegaan of omschrijving van de indicatie in termen van het werkingsmechanisme van het geneesmiddel (wettelijk) mogelijk is en of dit de bewijsvoering en dossieropbouw kan vereenvoudigen en wellicht de beoordeling door de registratieautoriteiten anders kan laten verlopen. Om antibiotica-resistentie het hoofd te bieden bestaat een grote behoefte aan snelle beschikbaarheid van nieuwe antibiotica. Daarom is in de verkenning in de casus Antibiotica speciale aandacht besteed aan de mogelijkheden voor registratie op werkingsmechanisme van antibiotica.

1.1 Werkwijze

Voor deze verkenning is de relevante wet- en regelgeving geraadpleegd om na te gaan welke mogelijkheden en belemmeringen bestaan om de indicatie bij een geneesmiddelregistratie anders te beschrijven dan als ziekte, aandoening of conditie van de patiënt. Hierin is ook gekeken naar de relevante richtsnoeren van de Europese Commissie en het European Medicines Agency (EMA).

Vervolgens zijn experts op het terrein van geneesmiddelenregistratie, vergoeding van geneesmiddelen en de behandeling van infectieziekten geraadpleegd. Hiermee werden inzichten verzameld over de rol van het werkingsmechanisme in de onderbouwing van de registratie van geneesmiddelen en in het bijzonder van antibiotica. De informatie over de registratie van antibiotica werd uitgewerkt in een aparte casus.

2 Registratie in het kort

2.1 Onderbouwing van de werking van een geneesmiddel

Om op de Europese interne markt te worden toegelaten, moeten geneesmiddelen worden geregistreerd. Hiervoor zijn procedures vastgelegd in de Europese wetgeving [2]. De registratie van een geneesmiddel is niet eenvoudig en vergt een grote investering van farmaceutische bedrijven. De registratieautoriteiten, zoals het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) in Nederland, stellen vast of de balans tussen het risico en de werkzaamheid voor een bepaalde groep patiënten (populatie-niveau) voldoende is voor de aangevraagde indicatie. Dit gebeurt op basis van door de fabrikant aangeleverde studies. De bewijzen voor werkzaamheid en veiligheid verkrijgt de fabrikant stapsgewijs door middel van wetenschappelijk onderzoek dat steeds een niveau verder gaat, van laboratorium via dierproeven naar mensen. Uiteindelijk wordt de veiligheid en werkzaamheid in mensen onderzocht in klinische studies, waarbij groepen vrijwilligers en/of patiënten het geneesmiddel onder gestandaardiseerde omstandigheden toegediend krijgen. Die groepen worden opeenvolgend groter en moeten uiteindelijk voldoende groot zijn om statistisch een uitspraak op populatie-niveau te kunnen doen. De klinische studies hebben bij voorkeur de volgende drie kenmerken (zogenaamde Randomised Controlled Trials; RCTs):

- placebo-gecontroleerd óf referentie-geneesmiddel gecontroleerd: in de studie wordt het geneesmiddel vergeleken met een product zonder werkzame stof die op uiterlijke kenmerken niet van het echte geneesmiddel is te onderscheiden (placebo) of met het voor die aandoening meest gebruikelijke geneesmiddel (referentie-geneesmiddel);
- dubbelblind: zowel behandelaar als patiënt weet niet of het geneesmiddel of de placebo of het referentie-geneesmiddel wordt toegediend
- gerandomiseerd: door het lot is bepaald wie het geneesmiddel en wie de placebo of het referentie-geneesmiddel krijgt.

Klinische studies zijn duur, tijdrovend en complex, maar deze aanpak wordt door de registratieautoriteiten wel als de beste beschouwd bij de huidige stand van wetenschap om voor registratie voldoende zekerheid over veiligheid en werkzaamheid te krijgen [3-6]. Algemeen wordt erkend, ook door de registratieautoriteiten, dat de vereiste klinische studies problemen opleveren voor geneesmiddelen voor kleine patiëntengroepen vanwege de statistiek of voor aandoeningen met grote medische nood vanwege de benodigde tijd [5]. Er wordt dan ook gezocht naar mogelijkheden en alternatieve concepten, die geneesmiddelen sneller, eenvoudiger en goedkoper bij de patiënt kunnen brengen. Hiervoor is ook een aantal speciale registratieprocedures in het leven geroepen. Hier komen we verderop in dit hoofdstuk nog op terug (zie paragraaf 2.4). Voor een uitgebreide beschrijving van deze procedures verwijzen we naar andere rapportages [7].

2.2 Werkingsmechanisme en balans werkzaamheid-risico

In deze verkenning staat de vraag centraal of registratie op basis van het werkingsmechanisme de registratie van een geneesmiddel kan vereenvoudigen. Maar wat is eigenlijk het werkingsmechanisme en de werking van een geneesmiddel en wat moet je daarover weten voor de registratie?

Hieronder wordt beknopt uitgelegd dat de uiteindelijke *werking* van het geneesmiddel op verschillende niveaus in het lichaam wordt bepaald, waarbij het *werkingsmechanisme* het eerste niveau is. In het volgende schema worden de niveaus weergegeven.

Niveau werking	Onderzoek	Plaats in registratiedossier
Moleculair /cellulair	Werkingsprincipe	Non-klinische deel
Weefsel/orgaan	Proof of principle Metabolisme	Non-klinische deel Fase I / II klinische data in klinische deel
Hele organisme	Farmacokinetiek: afgifte, opname, metabolisme, distributie, eliminatie Geschiktheid toedieningsvorm Farmacodynamiek: Effecten (gewenste en ongewenste)	Fase I / II klinische data in klinische deel
Populatie	Klinisch eindpunt (hard / zacht) Surrogaat eindpunt (biomarker) Farmacogenetica	Fase III Klinische data in klinische deel Fase IV Klinische data in klinische deel

Figuur 1 Niveaus waarop de werking van een geneesmiddel wordt bepaald

Met het *werkingsmechanisme* wordt in dit rapport de werking op moleculair/cellulair niveau bedoeld. Het is belangrijk om aan te geven dat het hierbij dus gaat om een *model* dat de complexe biologische realiteit vereenvoudigd weergeeft. Het werkingsmechanisme is geen absoluut of eenduidig gegeven en zal in de meeste gevallen veranderen in de loop der tijd door nieuwe wetenschappelijke inzichten. Het werkingsmechanisme kan subtieler of complexer zijn dan op een bepaald moment bekend is. Bij toepassing van het geneesmiddel in patiënten kan dan blijken dat het geneesmiddel voor de ene aandoening wel werkt en voor de andere toch niet ondanks de aanname dat het werkingsmechanisme op moleculair/cellulair niveau voor beide aandoeningen gelijk is.

Zoals het schema hierboven aangeeft wordt de uiteindelijke werkzaamheid én veiligheid in (zieke) mensen ook bepaald door de andere werkingsniveaus en niet alleen door het werkingsmechanisme.

Voor de werking van een geneesmiddel zijn naast het werkingsprincipe ook de *farmacodynamiek* (Pd) en de *farmacokinetiek* (Pk) van belang. De farmacodynamiek is de wijze waarop en waar het geneesmiddel inwerkt op het hele *organisme*. Het organisme is meestal de patiënt zelf, maar voor antibiotica gaat het juist om de wijze waarop het geneesmiddel inwerkt op het te bestrijden *micro-organisme*. De

uiteindelijke werking op de patiënt hangt natuurlijk nauw samen met het werkingsmechanisme op moleculair/cellulair niveau, maar wordt ook bepaald op weefsel- en orgaanniveau. Een bepaald celtype kan in verschillende weefsels en organen voorkomen. Als het geneesmiddel aangrijpt op een bepaald celtype, hoeft dat niet te betekenen dat alle ziektes die dit celtype als mogelijk aangrijpingspunt voor behandeling hebben, ook daadwerkelijk met het geneesmiddel behandeld kunnen worden. In het ene orgaan kan het uiteindelijke effect via de cel anders zijn dan in een ander orgaan. Ook kunnen juist ongewenste effecten optreden (bijwerkingen). Zo grijpen oncolytica vaak aan op snel delende cellen om de kankercellen, die als kenmerk hebben dat ze snel delen, te bestrijden. Omdat haren ook bestaan uit snel-delende cellen, kan de patiënt echter ook tijdelijk te kampen krijgen met haaruitval. Antibiotica bestrijden ongewenste, ziekmakende bacteriën, maar kunnen volgens hetzelfde werkingsmechanisme ook nuttige bacteriën doden in de darm met als gevolg diarree. De *farmacokinetiek* beschrijft de lotgevallen van het geneesmiddel in het lichaam. Het gaat hier om de manier waarop het wordt opgenomen in het bloed en hoe snel dat gebeurt, welke concentraties worden bereikt in de verschillende organen en hoe het lichaam het geneesmiddel afbreekt en verwijdert uit het lichaam. Kort samengevat beschrijft de farmacodynamiek wat het geneesmiddel met het lichaam (organisme) doet en de farmacokinetiek wat het lichaam (organisme) met het geneesmiddel doet.

Voor voldoende werking moet de juiste concentratie van het geneesmiddel bereikt worden op de plaats in het lichaam waar het geneesmiddel moet aangrijpen. Welke concentratie bereikt kan worden, kan per orgaan verschillen, waarbij ook de *toedieningsvorm* en de *toedieningsroute* een grote rol spelen: het geneesmiddel direct in het bloed injecteren zal een ander, vooral ook sneller effect hebben dan oraal innemen via een tablet. Bij orale inname doorloopt het geneesmiddel het spijsverteringskanaal om (al dan niet in hoge mate) te worden opgenomen in het bloed. Hierbij kan het geneesmiddel al veranderingen ondergaan die de werking beïnvloeden.

De *duur van een behandeling* en de *conditie van de patiënt* zijn ook bepalend voor de balans tussen risico's en werkzaamheid. Voor een levensbedreigende, acute ziekte (bijvoorbeeld bepaalde vormen van kanker) kan het acceptabel zijn te behandelen met een geneesmiddel dat ernstige bijwerkingen geeft mits de behandelduur kort is. Hetzelfde geneesmiddel zal waarschijnlijk niet acceptabel zijn voor de behandeling van een chronische, niet-levensbedreigende ziekte waaraan hetzelfde werkingsmechanisme ten grondslag ligt maar waarbij langdurig moet worden behandeld. Dit wordt geïllustreerd door het volgende voorbeeld over het geneesmiddel Litak (Voorbeeld 1: *Litak (cladribine)*).

Voorbeeld 1: Litak (cladribine)

Het geneesmiddel Litak (cladribine) is in 2005 door het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency; EMA) goedgekeurd voor een oncologische indicatie, namelijk leukemie (hairy cell leukaemia) [8]. In 2011 heeft de firma een nieuwe indicatie-aanvraag voor multiple sclerose (MS) uiteindelijk ingetrokken vanwege een negatieve beoordeling door het Committee for Medicinal Products

for Human Use van het EMA (CHMP) [9]. Hoewel het werkingsmechanisme van Litak bij leukemie en bij MS vergelijkbaar is, leidde dit toch niet tot een registratie voor de indicatie MS. De reden voor de negatieve beoordeling van het CHMP waren de ernstige bijwerkingen: acceptabel bij de behandeling van leukemie, maar niet voor een geneesmiddel tegen MS. De balans werkzaamheid-risico was in beide gevallen verschillend ondanks een gelijk werkingsmechanisme.

Uiteindelijk blijkt het ook vaak lastig de werking van het geneesmiddel (klinische uitkomst) eenduidig vast te stellen ook al zijn er uitgebreide klinische studies uitgevoerd. Dit kan leiden tot uitgebreide discussie in de vergadering van het College ter beoordeling van geneesmiddelen over hoe het geneesmiddel werkt en of dat voldoende is [10, 11]. De klinische uitkomst kan namelijk op verschillende manieren worden bepaald en uitgedrukt: er zijn 'harde', 'zachte' en 'surrogaat' uitkomstmaten. *Harde uitkomstmaten* geven de verandering van (de gevolgen van) de ziekte weer, maar zijn vaak lastig te bepalen. *Zachte uitkomstmaten* geven het effect op het welbevinden van de patiënt weer, zoals kwaliteit van leven. *Surrogaat uitkomstmaten* zijn meestal biologische waarden, die gemakkelijk en snel te meten zijn en meestal weinig direct merkbaar zijn voor een patiënt, denk bijvoorbeeld aan een bloedwaarde. Ze zijn daarom goed toepasbaar in klinisch onderzoek, maar kunnen ook nadelen hebben: ze wijzen weliswaar op beïnvloeding van de ziekte, de harde uitkomst, maar zijn nog geen bewijs daarvan. Uiteindelijk kan bij gebruik blijken dat de uitkomst voor de patiënt toch anders is dan verwacht [12].

Samenvattend kan gesteld worden dat de werking van geneesmiddelen complex is. Voortschrijdend inzicht na registratie laat regelmatig zien dat de werking nog complexer kan zijn dan eerder aangenomen. In veel gevallen bestaat een hiaat tussen de kennis over het werkingsmechanisme op moleculair/cellulair niveau en de daadwerkelijke medische effectiviteit van het geneesmiddel. De balans werkzaamheid-risico van het geneesmiddel hangt samen met verschillende niveaus in het lichaam en het geheel, de uiteindelijke balans werkzaamheid-risico, wordt door de registratieautoriteiten beoordeeld. Het noemen van het *werkingsmechanisme* als indicatie kan suggereren dat toepassing bij alle aandoeningen met dat werkingsmechanisme veilig en werkzaam is, terwijl de uiteindelijke balans in bepaalde gevallen juist niet gunstig hoeft te zijn door de werking op andere niveaus. Er zullen daarom altijd ook andere klinische gegevens noodzakelijk zijn om te bepalen of toepassing van het geneesmiddel in bepaalde omstandigheden wenselijk en verantwoord is, waardoor de indicatie niet alleen in termen van het werkingsmechanisme kan worden omschreven.

Kennis over het werkingsmechanisme is wel van grote waarde voor de registratie en in het vervolg van deze verkenning wordt nagegaan in hoeverre het kan bijdragen aan het vereenvoudigen van de registratie.

2.3 De omschrijving van de indicatie in wet- en regelgeving

De regelgeving voor geneesmiddelen vereist dat bij registratie wordt vastgesteld voor welke *indicatie* het geneesmiddel aantoonbaar effectief

én veilig is op populatieniveau. De wettelijke basis voor geneesmiddelenregistratie in de Europese Unie Richtlijn 2001/83/EC, geeft echter geen definitie van het begrip indicatie [2]. In artikel 8 vermeldt deze richtlijn dat de aanvraag de *therapeutische indicaties* moet bevatten. Deze bewoording lijkt geen belemmering te zijn om de indicatie (mede) op een andere manier dan op basis van ziekte/aandoening/syndroom te omschrijven, zoals op basis van het werkingsmechanisme.

Bij de registratie van een geneesmiddel wordt de zogenaamde *Summary of Product Characteristics (SmPC)* vastgesteld. Dit is een formeel document waarin de kenmerken van het geneesmiddel worden beschreven en de voorwaarden waaronder het geneesmiddel op de markt is toegelaten, zoals de indicatie(s) waarvoor de registratieautoriteiten het hebben goedgekeurd. Het kan worden beschouwd als het contract van de registratiehouder met de registratieautoriteiten. De *Guideline on Summary of Product Characteristics* geeft aan welke informatie in de SmPC minimaal vermeld moet worden en is onderdeel van de Eudralex, de EU regelgeving voor de farmaceutische sector [13]. De informatie over het werkingsmechanisme zoals beschikbaar bij registratie moet worden vermeld in onderdeel 5.1 van de SmPC. In onderdeel *4.1 Therapeutic indications* staat: *'The indication(s) should be stated clearly and concisely and should define the target disease or condition distinguishing between treatment (symptomatic, curative or modifying the evolution or progression of the disease), prevention (primary or secondary) and diagnostic indication. When appropriate it should define the target population especially when restrictions to the patient populations apply.'*

De SmPC guideline voorziet dus niet in het omschrijven van een indicatie *uitsluitend* op basis van het werkingsmechanisme, maar vraagt wel om het verstrekken van bekende informatie over het werkingsmechanisme. De SmPC guideline heeft geen wettelijke status; eventuele nieuwe inzichten zouden kunnen worden verwerkt in een revisie van de guideline. Een registratieaanvrager of een registratieautoriteit kunnen in principe beargumenteerd van de guideline afwijken. Hoewel er dus geen duidelijke wettelijke belemmeringen zijn, zouden op dit moment sterke argumenten nodig zijn om (uitsluitend) het werkingsmechanisme als indicatie te accepteren.

2.4 Minder klinische data vóór registratie

Op basis van het werkingsmechanisme kan worden bepaald voor welke aandoeningen en omstandigheden het geneesmiddel mogelijk werkzaam is. Kennis van het werkingsmechanisme zorgt er voor dat klinische studies gerichter en daardoor efficiënter uitgevoerd kunnen worden, wat de kosten voor de klinische onderbouwing kan verminderen. Gerichter klinisch onderzoek verhoogt ook de kwaliteit van de onderbouwing van de registratie, waardoor de registratieprocedure soepeler kan verlopen. Een kwalitatief goede onderbouwing bevordert daarnaast de acceptatie van een voorwaardelijke registratie met minder klinische data vooraf, waarbij de registratieautoriteiten doorgaans de firma wel vragen om extra klinische gegevens na registratie in te dienen. Op dit moment is de praktijk al dat de registratieautoriteiten door toenemende kennis en

inzichten in het werkingsmechanisme accepteren dat *minder* klinische gegevens bij registratie beschikbaar zijn, zeker in het geval van grote medische behoefte aan behandelmogelijkheden. Dit wordt geïllustreerd door de voorbeelden over de monoclonale antilichamen nivolumab en rituximab. Bij deze geneesmiddelen werd de registratie gebaseerd op een combinatie van gegevens uit beperktere klinische studies met informatie over het werkingsmechanisme en andere gegevens uit modelstudies, zoals (een combinatie van) dierstudies, testen in cellen en weefsels en andere laboratoriumtesten.

Voorbeeld 2: Nivolumab BMS / Opdivo (nivolumab)

De registratieaanvraag van het geneesmiddel nivolumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen longkanker, werd voor de eerste keer besproken in de 819e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) op 27 november 2014 wat is weergegeven onder agendapunt 3.1.c en 3.1.d van het openbaar verslag.[10]

Voor de indicatie melanoom, die onder de productnaam Opdivo werd ingediend, was de aanvraag gebaseerd op twee fase III studies. Voor de indicatie longkanker, die onder de productnaam Nivolumab BMS was ingediend, was de aanvraag op dat moment slechts gebaseerd op beperkte gegevens uit klinisch onderzoek: gegevens uit een fase I studie en een single arm open label fase II studie. Een fase III studie was lopende en werd gedurende de registratieaanvraag afgerond en ingediend.

Beide indicaties, melanoom en longkanker, zijn in het tweede kwartaal van 2015 goedgekeurd door het EMA, wat betekent dat Nivolumab BMS bijzonder snel werd geregistreerd. Mede op basis van kennis over het werkingsmechanisme waren de zeer beperkte klinische gegevens acceptabel voor de registratieautoriteiten voor dit naar verwachting baanbrekende geneesmiddel voor deze ernstige, levensbedreigende ziekten.

Na goedkeuring van beide aanvragen heeft de firma de indicatie longkanker van Nivolumab BMS overgebracht in de handelsvergunning van Opdivo. Vervolgens heeft de firma nog indicatie-uitbreidingen voor Opdivo ingediend. [14] De nieuwe indicatie niercelkanker (renal cell carcinoma) is goedgekeurd op basis van een fase II onderzoek (dosis-respons studie) en slechts één fase III studie (variatie II/008);[15].

Voorbeeld 3: MabThera (rituximab)

Mabthera is geregistreerd in 1998 voor de behandeling van een bepaald type lymfoom[16]. Later zijn andere oncologische indicaties toegevoegd. In 2006 is de indicatie reumatoïde artritis toegevoegd (variatie II/39). Deze indicatie is goedgekeurd op basis van één kleinere fase III klinische studie, waarbij de juiste dosering voor deze aandoening werd vastgesteld [17]. Op de eerste pagina's van het European Assessment Report (EPAR) is uitgelegd dat het werkingsmechanisme op de B-cellen vergelijkbaar is in beide indicaties, lymfoom en reuma, waardoor dit beperkter klinisch onderzoek acceptabel was.

Kennis over het werkingsmechanisme speelt zeker een belangrijke rol bij de registratie van geneesmiddelen die onder uitzonderlijke

omstandigheden (*Exceptional Circumstances*) of voorwaardelijk (*Conditional Approval*) worden toegelaten tot de markt. Met het inrichten van twee varianten binnen de Europese registratieprocedures is het mogelijk om voor bepaalde geneesmiddelen minder uitgebreid bewijs voor de werkzaamheid in te dienen voorafgaande aan registratie [5]. Bij de registratie onder uitzonderlijke omstandigheden (*Exceptional Circumstances*) wordt rekening gehouden met omstandigheden die er voor zorgen dat het allesomvattende bewijs voor werkzaamheid van het geneesmiddel nooit geleverd kan worden en wordt daarom minder uitgebreid klinisch bewijs geaccepteerd. Bij de procedure met voorwaardelijke toelating (*Conditional Approval*) kunnen de registratieautoriteiten minder klinisch bewijs accepteren op voorwaarde dat extra gegevens over de werkzaamheid en veiligheid ná registratie worden geleverd. Deze procedures zijn bedoeld om een geneesmiddel sneller bij de patiënt te brengen.

Toelating op basis van minder bewijs voor werkzaamheid heeft echter ook keerzijden voor de overheid. Beperkte data betekent grotere onzekerheid wat de bijwerkingen betreft. Initiële studies laten vaak een overschatting van het effect van het geneesmiddel zien. Omdat het vaak om kortere studies gaat met niet-klinische eindpunten, is het ook moeilijk om de klinische relevantie van het effect te beoordelen. Verder is een belangrijk knelpunt dat de registratieautoriteiten in de praktijk lastig kunnen afdwingen dat de registratiehouder inderdaad op tijd voldoet aan de eis om goede aanvullende klinische gegevens na registratie te overleggen. Zij kunnen alleen afwachten en eventueel aanmanen tot de registratiehouder met de gegevens komt. De registratie, die in eerste instantie op een positieve balans werkzaamheid-risico is verleend, blijft gehandhaafd zolang er geen bewijs is om dit oordeel te herzien. De enige maatregel die de registratieautoriteiten ter beschikking hebben is het doorhalen van een registratie, maar deze zeer rigoureuze maatregel wordt alleen toegepast als er grote veiligheidsrisico's aangetoond kunnen worden.

Een ander knelpunt is dat het lastig is voor registratieautoriteiten om na registratie nieuwe kennis en inzichten over de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel in de registratievoorwaarden (SmPC) te verwerken. Na registratie worden vaak nieuwe inzichten over de werking van het geneesmiddel verkregen, bijvoorbeeld kennis over welke patiëntengroep (meer of minder) baat heeft bij een behandeling. Als na registratie blijkt, dat de werkzaamheid beperkt is tot bepaalde patiënten-subgroepen, gaan de registratieautoriteiten (CBG/EMA) wel met de registratiehouder in discussie. Wanneer in een subgroep het geneesmiddel niet of minder werkzaam blijkt, kan namelijk de balans tussen werkzaamheid en het veiligheidsrisico negatief zijn voor die subgroep. Alleen de registratiehouder zelf kan deze nieuwe kennis verwerken in de registratie van het geneesmiddel door een revisie van de SmPC en de bijsluitertekst. De registratieautoriteiten kunnen daar niet zelf het initiatief toe nemen. De wetgeving geeft de registratieautoriteiten geen instrumenten om op eigen initiatief een nieuwe indicatie te laten opnemen in de SmPC. Hierbij speelt namelijk de productaansprakelijkheid een belangrijke rol. Nieuwe inzichten over de werkzaamheid hoeven overigens niet alleen voort te komen uit onderzoek van de registratiehouder, maar kunnen ook uit de klinische

praktijk komen. Andere partijen dan de registratiehouder, zoals behandelaren, kunnen geen registratiewijziging aanvragen, ook al kunnen zij wetenschappelijk bewijs overleggen op basis van eigen klinisch onderzoek bij off-label gebruik (zie ook paragraaf 2.6). Er wordt gepleit om meer wettelijke mogelijkheden te creëren om het voor registratieautoriteiten mogelijk te maken de SmPC van geregistreerde geneesmiddelen te wijzigen op basis voortschrijdende wetenschappelijke inzichten. De registratie kan dan in plaats van een lineair proces meer een cyclisch proces worden met aanpassingen aan de stand van wetenschap (life-cycle approach [3]).

2.5 EMA richtsnoeren voor klinische onderbouwing

Aanvragers van registratie zullen de EMA wetenschappelijke richtsnoeren raadplegen voor het opbouwen van het registratiedossier om na te gaan of hun bewijsvoering voldoet aan de eisen en inzichten. Deze richtsnoeren zijn dan ook van invloed op de aanpak van het onderzoek voor registratie.

Het EMA heeft een groot aantal wetenschappelijke richtsnoeren ('scientific guidelines') opgesteld waarin de vereiste klinische onderbouwing van een registratieaanvraag wordt uitgelegd voor bedrijven die een aanvraag willen indienen [18]. Deze richtsnoeren zijn niet wettelijk bindend en bieden aanvragers de ruimte om beargumenteerd af te wijken.

Als een registratieaanvrager kiest voor een nieuwe aanpak, bijvoorbeeld een meer modelmatige benadering van de klinische onderbouwing, is het essentieel dat de registratieautoriteiten die aanpak kunnen accepteren. Vermelding in een richtsnoer als geaccepteerde methode is daarvoor belangrijk. Nieuwe modelmatige benaderingen voor de klinische onderbouwing zijn bijvoorbeeld het gebruik van Pk/Pd modellering bij antibiotica (zie onderdeel 2.3) of de extrapolatie van de geregistreerde indicatie naar nieuwe patiëntgroepen, zoals van volwassenen naar kinderen [19].

De registratieautoriteiten benadrukken dat de richtsnoeren dynamisch zijn en worden aangepast aan de stand van wetenschap. Een nieuwe modelmatige aanpak voor de klinische onderbouwing zou dus in de richtsnoeren kunnen worden verwerkt. De buitenwereld ziet dit proces meestal niet, ook omdat het om specifieke medisch-technische onderwerpen gaat, die expertise vereisen om de discussie er over goed te doorgronden. Een voorbeeld van verwerking van voortschrijdend inzicht in een EMA-richtsnoer is de toepassing van indicatiecategorieën voor de indicatie 'pijn'. Hierdoor is de benodigde klinische onderbouwing voor meerdere pijn-indicaties tegelijk vereenvoudigd.

Voorbeeld 4: Indicatiecategorieën voor de indicatie 'pijn'

Op basis van voortschrijdend inzicht zijn in een EMA klinische richtsnoer verschillende categorieën 'pijn' gedefinieerd [20]. Wanneer de registratieaanvrager binnen een dergelijke categorie tenminste twee indicaties in een klinische studie onderzoekt, wordt de complete pijn-categorie als indicatie toegekend omdat het werkingsmechanisme gelijk wordt verondersteld.

In de verkenning gaven de experts aan dat de registratieautoriteiten een nieuwe methode, zoals een nieuwe aanpak voor de klinische onderbouwing van een registratie, in richtsnoeren opnemen indien de gebruikte modellen voldoende uitgekristalliseerd en gevalideerd zijn. Het experimentele model moet echter wel gevalideerd worden aan de hand van klinisch onderzoek. Deze validatiestudies, waarin aangetoond wordt dat de nieuwe methode betrouwbare informatie oplevert en andere gegevens, bijvoorbeeld uit klinisch onderzoek, kan vervangen, kosten in de praktijk tijd en geld. Daarna kan pas naar het model worden verwezen en kan in sommige gevallen worden volstaan met het doen van minder klinisch onderzoek naar de effectiviteit van het middel. Voor de registratie moeten echter altijd voldoende patiënten onderzocht worden om een uitspraak over de veiligheid van het product te kunnen doen.

Over de omvang van de benodigde validatie kan uiteraard ook nog verschil van mening ontstaan tussen de verschillende partijen. Het EMA heeft consultatieprocedures om belanghebbende partijen te betrekken in het opstellen van richtsnoeren. Nieuwe ontwikkelingen worden bediscussieerd in openbare EMA-workshops en er zijn consultatierondes over de concept-richtsnoeren om belanghebbenden de kans te geven actief bij te dragen aan de ontwikkeling van richtsnoeren.

Het aanpassen van richtsnoeren loopt door de benodigde validatie van nieuwe methoden een paar jaar achter op de (experimentele) toepassing van nieuwe methoden in het wetenschappelijk onderzoek. Wanneer een methode echter al veel gebruikt wordt in wetenschappelijk onderzoek en de klinische praktijk, kan de vraag opkomen waarom de methode nog steeds niet officieel geaccepteerd wordt voor registratie. Enerzijds geven de registratieautoriteiten aan te werken aan het up-to-date houden van richtsnoeren, terwijl tegelijkertijd het tempo waarin revisies van richtsnoeren tot stand komen en de mate van acceptatie van een nieuwe methode door belanghebbenden bekritiseerd wordt. In de verkenning kwam echter ook naar voren dat het de registratieautoriteiten opvalt dat farmaceutische bedrijven niet altijd blij zijn met een substantiële revisie van een klinisch richtsnoer, omdat kostbaar en langdurig klinisch onderzoek al loopt en niet meer in aanpak gewijzigd kan worden.

2.6 Rol van kennis over het werkingsmechanisme na registratie

In het voorgaande stuk werd duidelijk dat de werking van een geneesmiddel niet *uitsluitend* in termen van het (moleculair /cellulaire) werkingsmechanisme beschreven kan worden, maar dat kennis en informatie over het werkingsmechanisme wél zeer belangrijk is bij de registratie.

Na registratie speelt het werkingsmechanisme een belangrijke rol in de toepassing bij een niet-geregistreerde indicatie, het zogenaamde *off-label gebruik* [21]. Als het medisch noodzakelijk is ('urgent medical need'), zullen behandelaren op basis van het werkingsmechanisme van een geneesmiddel overwegen of het voor een bepaalde patiënt(groep) ook off-label gebruikt kan worden. Uit de oorspronkelijke registratie zijn de farmacokinetiek en de bijwerkingen bekend zodat een behandelaar op basis van deze informatie kan oordelen of toepassing bij een patiënt verantwoord is. Ook bij ernstige infecties zullen behandelaren off-label

opties proberen op grond van de gevoeligheid van het micro-organisme dat de infectie veroorzaakt en de te verwachten concentratie in het deel van het lichaam waar de infectie zit ('weefselspiegels'). Ook bij dure biotechnologische geneesmiddelen, die als oncolyticum of als immunomodulator worden ingezet (de zogenaamde monoclonale antilichamen), komt de onderbouwing van off-label gebruik op basis van het werkingsmechanisme veel voor [22].

2.7 Gegevens voor de vergoedingsbeslissing

De prijs van een geneesmiddel en de besluitvorming over de vergoeding is een nationale aangelegenheid. In Nederland adviseert het Zorginstituut Nederland de Minister van VWS hierover na registratie van het geneesmiddel [23]. De grondslag voor de vergoeding in Nederland zijn de prestaties van het geneesmiddel in de behandeling van patiënten, ook in vergelijking met andere behandelingen en in relatie tot de prijs. Hierbij gaat het om de vraag of het geneesmiddel in de (Nederlandse) behandelpraktijk doet wat er van verwacht wordt en wat de toegevoegde waarde van het geneesmiddel is in relatie tot de prijs [24].

In de verkenning is geconstateerd dat kennis over het werkingsmechanisme snellere registratie op basis van minder klinische data bevordert, maar dat hier ook een keerzijde aan vast zit (zie ook paragraaf 2.4). Dit komt ook naar voren bij de beoordeling voor vergoeding. Wanneer bij registratie minder klinische gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en bovendien de gevraagde aanvullende gegevens na registratie mogelijk niet tijdig geleverd worden, wordt de beoordeling voor de vergoedingsbeslissing bemoeilijkt. Een snellere registratie op basis van het werkingsmechanisme met minder klinische gegevens en weinig informatie over de prestaties in de praktijk zal de vergoedingsbeslissing daarom eerder bemoeilijken dan bespoedigen [25].

3 Casus Antibiotica

In deze verkenning is specifiek aandacht besteed aan de mogelijkheden die kennis over het werkingsmechanisme biedt om de registratie van antibiotica te bevorderen. In deze casus Antibiotica wordt eerst de noodzaak van nieuwe antibiotica geschetst en vervolgens wordt ingegaan op de registratie van antibiotica.

3.1 Antibiotica en resistentie

Infecties veroorzaakt door bacteriën kunnen met antibiotica worden bestreden. Voor een goed begrip van de rol van antibiotica en diagnostiek naar de verwekker schetsen we, op basis van de uitleg van de experts, in het kort hoe de behandeling van een infectieziekte verloopt [26]. In de meeste situaties is het de huisarts die start met de behandeling met een antibioticum (71,2% uitgedrukt in standaarddagdoseringen in 2015 [27]). Het voorschrijven van een antibioticum start altijd met een ziektebeeld bij de patiënt waarbij behandeling geboden is en de verdenking bestaat dat de symptomen worden veroorzaakt door een bacteriële infectie, zoals bij 'longontsteking', urineweginfectie, huidinfectie, etc. Daarbij is kennis van de vermoedde ziekteverwekker van belang om een antibioticum te kiezen waarvoor de ziekteverwekker gevoelig is: de bacterie wordt gedood of geremd in de groei waardoor de infectie bestreden wordt. Huisartsen baseren zich vervolgens op het verdere beloop van de ziekte en laten meestal geen microbiologische diagnostiek door middel van laboratoriumtesten verrichten [26]. Wanneer de patiënt ernstiger ziek is of wordt, stuurt de huisarts de patiënt naar het ziekenhuis waar ziekenhuisspecialisten de behandeling overnemen. Zij starten ook hun behandeling op grond van kennis van mogelijke verwekkers van het syndroom dat de patiënt heeft en houden bij de keuze rekening met risicofactoren, epidemiologie en hun eerdere ervaringen. In het ziekenhuis worden meestal wel kweken afgenomen om vast te stellen welk micro-organisme de boosdoener is. De resultaten daarvan zijn echter pas na één tot twee dagen bekend. Deze microbiologische diagnostiek is daarom vooral om de gestarte behandeling eventueel te corrigeren.

Een bijzonder vervelende wetmatigheid is dat vroeg of laat bacteriestammen ontstaan die niet meer gevoelig zijn voor het antibioticum, waardoor de behandeling geen effect meer heeft (*resistentie*) [28-30]. De behandelaar moet dan een ander antibioticum toepassen voor de behandeling. Dat betekent dat er meerdere typen antibiotica nodig zijn voor de medische praktijk en ook dat behandelaren heel selectief en terughoudend met nieuwe antibiotica moeten omspringen om *resistentievorming* zoveel mogelijk te voorkomen [30-32]. Een nieuw antibioticum zou alleen gebruikt moeten worden wanneer er sprake is van een onbehandelbare infectie veroorzaakt door een bacteriestam, die multi-resistent is voor de bestaande antibiotica. Er bestaat wereldwijd grote zorg dat er steeds meer onbehandelbare infectieziekten zullen ontstaan door multi-resistente bacteriën [31, 33, 34]. De wereld heeft daarom dringend behoefte aan maatregelen om

antibiotica-resistentie te voorkomen en aan een arsenaal nieuwe antibiotica waartegen nog geen resistentie betstaat.

Een belangrijk beleidspunt is het bevorderen van terughoudendheid om antibiotica in te zetten bij de behandeling van infectieziekten [30, 35]. In veel gevallen kunnen ze 'vanzelf' genezen en hoe minder antibiotica gebruikt worden, des te trager zal resistentievorming plaatsvinden. Het gevolg van dit beleid is dat er maar een kleine afzetmarkt bestaat voor nieuw ontwikkelde antibiotica: deze worden alleen toegepast bij ernstige, weinig voorkomende infecties veroorzaakt door multi-resistente bacteriën als oudere typen antibiotica niet meer effectief zijn. Nieuwe antibiotica zijn er dus vooral om 'op de plank te bewaren' voor noodgevallen [36, 37].

De laatste jaren worden slechts weinig antibiotica met een nieuw werkingsprincipe ontwikkeld, door kennishiaten, maar ook door het onaantrekkelijke business model voor nieuwe antibiotica, die immers zoveel mogelijk 'op de plank' moeten blijven [38]. Op dit moment worden voornamelijk 'me-too antibiotica' voor registratie aangeboden: middelen waarvan het werkingsmechanisme sterk lijkt op dat van de bestaande antibiotica waardoor resistente bacteriën ook gewapend zijn tegen deze middelen [29, 37]. Er is daarom aandacht voor maatregelen die eraan bijdragen dat meer en sneller nieuwe antibiotica op de markt komen. Deze verkenning richt zich op de vraag of een andere benadering van de registratie van nieuwe antibiotica hieraan kan bijdragen. Overigens brachten alle experts naar voren dat een andere registratieaanpak niet het onaantrekkelijke business model van antibiotica zal oplossen.

3.2 Registratie van nieuwe antibiotica

Volgens de registratie-richtsnoeren voor klinisch onderzoek moet met klinische gegevens worden aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid van een nieuw antibioticum niet onderdoet voor een bestaand middel (aantonen van 'non-inferiority') of beter is dan placebo (aantonen van 'superiority') [39, 40]. In de interviews gaven de experts aan dat klinische studies met antibiotica lastig uit te voeren zijn. Als redenen zijn genoemd dat ernstige infecties relatief weinig en heel verspreid voor komen. Omdat daardoor veel verschillende locaties (ziekenhuizen in verschillende landen) voor de klinische studie nodig zijn, is de logistiek ingewikkeld. De patiënten moeten acuut behandeld worden, waardoor er weinig tijd voor de intake in de studie is. Ook moet met zekerheid worden vastgesteld welk micro-organisme de infectie veroorzaakt om de patiënt aan de studie te laten meedoen. Al deze elementen zorgen ervoor dat de studies vaak lang duren en kostbaar zijn. Daarbij leveren ze meestal niet de informatie op, die gewenst is voor de behandeling van ernstige infecties met resistente bacteriën [41]. De fabrikant kiest voor klinische studies namelijk bij voorkeur een aandoening die algemeen voorkomt en goed behandelbaar is, zodat de werkzaamheid relatief eenvoudig kan worden aangetoond. De belangrijke doelgroep van patiënten met een infectie door een multiresistente bacterie is ofwel afwezig of maar een kleine subgroep van de onderzochte patiëntengroep [41]. Deze manier van registreren zorgt er voor dat het antibioticum beschikbaar komt met een algemeen voorkomende infectie als indicatie maar zonder gegevens over de

werkzaamheid bij ernstige, levensbedreigende aandoeningen, bijvoorbeeld bloedvergiftiging (sepsis) door resistente bacteriën.

De resistentie-problematiek geeft ook aanleiding tot herontwikkeling of nieuw gebruik van bestaande antibiotica ('drug rediscovery') [42]. Hierbij is een probleem dat in de loop der tijd weliswaar de klinische ervaring met en kennis over een geneesmiddel toeneemt, maar dat tegelijkertijd ook de registratie-eisen strenger en uitgebreider zijn geworden. Vanwege de moderne eisen aan de klinische onderbouwing is het voor een farmaceutisch bedrijf daardoor lastig de registratie van een bestaand, oud antibioticum snel uit te breiden of te wijzigen [42]. Een voorbeeld van een dergelijk oud antibioticum is Selexid (pivmecillinam), dat ongeveer 40 jaar op de markt is in Scandinavië [43, 44].

Voorbeeld 5: Uitbreiding registratie van Selexid naar meer EU landen [11]

Selexid (pivmecillinam hydrochloride) is een penicilline dat al lange tijd geregistreerd was in Scandinavische landen voor de behandeling van blaasontsteking. Ook in Nederland is mecillinam tot 1991 geregistreerd geweest, maar met de opkomst van nieuwere en beter werkzame middelen zoals de fluorochinolonen is het in ongebruik geraakt en van de markt gehaald. Vanwege de toenemende resistentie tegen gangbare middelen ontstond ook buiten Scandinavië een hernieuwde vraag naar pivmecillinam. De producent besloot de registratie vanuit Denemarken uit te breiden naar een aantal andere EU landen om aan de groeiende vraag tegemoet te komen. Ondanks jarenlange behandelervaring in de Scandinavische landen moest het originele Deense registratiedossier wel worden herzien op basis van de huidige registratie-eisen inclusief aanvullende non-klinische en klinische gegevens en gegevens over de resistentie-ontwikkeling.

Hoewel artsen in Nederland een terughoudend beleid voeren in het voorschrijven van antibiotica, gaat dit niet op voor alle andere landen [45]. Een Europese registratie voor een zeer algemeen voorkomende indicatie kan leiden tot gebruik op grote schaal en kan daarmee de resistentievorming tegen het nieuwe middel bevorderen. Het is daarom wellicht beter de nieuwere middelen te reserveren voor ernstige infecties, bijvoorbeeld veroorzaakt door multiresistente bacteriën. In de verkenning zijn belangrijke ontwikkelingen genoemd die het registratieproces van nieuwe antibiotica kunnen bevorderen. Op basis van in vitro-testen, in vivo dierexperimenteel onderzoek en met behulp van uitgekende computermodellering kan gericht klinisch onderzoek bij de mens worden gedaan [46]. Ook de ontwikkeling en het gebruik van snelle diagnostische testen voor de selectie van de proefpersonen is belangrijk. Verder bestaat er de mogelijkheid om op basis van beperkte maar kwalitatief goede klinische data aan te tonen dat het middel in potentie toepasbaar is bij een zogenaamde 'unmet medical need'. Dit is bijvoorbeeld het geval bij ernstige infecties die worden veroorzaakt door (zeldzame) multiresistente bacteriën waarvoor er onvoldoende alternatieven zijn [47].

3.3 Pk/Pd modellering bij antibiotica

Antibiotica vormen een speciale categorie geneesmiddelen omdat hier naast de patiënt en het geneesmiddel een 'derde' partij een belangrijke rol speelt, namelijk het micro-organisme. Het werkingsmechanisme van antibiotica is gericht op het micro-organisme in plaats van op de mens als gastheer. Sommige antibiotica werken heel specifiek op de bacterie en hebben geen of nauwelijks werking op de gastheer (mens of dier). Er zijn ook antibiotica die selectiever inwerken op een bacterie dan op de mens, bijvoorbeeld als het enzymstelsel waarop het antibioticum inwerkt in de bacterie veel gevoeliger is dan het vergelijkbare systeem in de mens. Hierbij moet wel vermeld worden dat antibiotica ook invloed kunnen hebben op de gastheer, bijvoorbeeld door het ontstaan van allergie, toxiciteit (giftigheid) of een interactie met een ander geneesmiddel. Als er sprake is van toxiciteit dan kan dat de maximale dosis van het antibioticum beperken.

Bij een bacterie-selectief werkingsmechanisme is de patiënt als gastheer van de ziekteverwekker eigenlijk alleen het intermediair dat zorgt voor opname, verdeling in het lichaam en afbraak van het antibioticum (*farmacokinetiek*). In de verkenning werd farmacokinetiek / farmaodynamiek (Pk/Pd) modellering naar voren gebracht om gericht klinisch onderzoek te kunnen uitvoeren. Deze aanpak kan vooral succesvol zijn als het antibioticum een bacterie-selectief werkingsmechanisme heeft en de patiënt vrijwel alleen in de farmacokinetiek een rol speelt. Om informatie over toxiciteit te verkrijgen zijn klinische studies in mensen echter altijd noodzakelijk. Hier volgt een uitleg van Pk/Pd modellering.

Farmacodynamiek bepalen

Door middel van uitgebreide in-vitro testen in het laboratorium kunnen alle karakteristieken van de activiteit van het antibioticum tegen de bacterie worden uitgezocht, zoals het opstellen van tijdcurves en dosis-response curves. Deze kenmerken maken later de koppeling mogelijk tussen de kinetiek van het antibioticum en de dynamiek van het antibioticum. Bij de kinetiek gaat het om de *concentratie* in de tijd van het antibioticum op de plaats van infectie. Bij de dynamiek om de *activiteit* van het antibioticum tegen het micro-organisme, afhankelijk van die concentratie in de tijd. De in-vitro karakterisatie in het laboratorium is goed uitvoerbaar in relatief korte tijd. Hiervoor is het wel noodzakelijk een goede en brede collectie micro-organismen aan te leggen. Dit is weliswaar lastig, maar praktisch gezien wel goed realiseerbaar. Om de effectiviteit bij een infectie verder in kaart te brengen kunnen vervolgens diermodellen gebruikt worden. Er is een aantal gevalideerde diermodellen beschikbaar die een goede voorspellende waarde hebben, zoals het konijn als diermodel voor onderzoek naar hersenvliesontsteking (meningitis).

De combinatie van gegevens uit in-vitro testen en in-vivo diermodellen levert veel informatie op over de farmacodynamiek (Pd) van het antibioticum (zie ook paragraaf 2.2). Om de farmacodynamische gegevens aan te vullen moet de veiligheid van het antibioticum in gezonde vrijwilligers worden onderzocht, en in een later stadium in patiënten. Volgens de experts vraagt dit klinische studies van beperkte omvang en een relatief korte doorlooptijd.

Farmacokinetiek bepalen

De experts gaven ook aan dat naast het farmacokinetisch onderzoek in dieren (bijvoorbeeld distributiestudies) ook klinische studies in vrijwilligers en in patiënten nodig zijn voor het bepalen van de farmacokinetiek (Pk) van het antibioticum. In de Pk-studies wordt bepaald in welke lichaamscompartimenten (hersenen, ruggenmergvocht, longen, etc.) het antibioticum zich verdeelt, welke concentraties daar bereikt worden en hoe het vervolgens door het lichaam wordt uitgescheiden. De proefpersonen in een farmacokinetiekstudie van een antibioticum hoeven echter niet altijd een infectieziekte te hebben. Zo wordt er vaak onderzoek verricht in patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie. Bij ernstige zieke patiënten kan de farmacokinetiek eveneens anders zijn dan bij gezonde vrijwilligers omdat de functie van organen is verslechterd. Zo kan bij een verslechterde nierfunctie de concentratie van een antibioticum in het bloed te hoog en soms zelf toxisch worden. Omgekeerd kan door het vochtbeleid op de intensive care afdeling, waarbij de patiënt extra vocht krijgt toegediend en hyperfusie van de nieren ontstaat, de antibioticumconcentratie in het bloed te laag worden om werkzaam te zijn. Bij farmacokinetiek gaat het om wat het lichaam met het geneesmiddel doet en dit kan ook onderzocht worden in andere patiënten op de Intensive Care. Hoewel het complex is om patiënten op de IC deel te laten nemen aan klinisch onderzoek en het aan strenge regels is gebonden, is dit volgens de klinische experts wel realiseerbaar.

Wanneer na bovengenoemde studies voldoende informatie is verkregen over de farmacodynamiek en de farmacokinetiek van het antibioticum kan aan de hand van mathematische computermodellen/simulaties een inschatting worden gemaakt van de klinische toepasbaarheid van het antibioticum (Pk/Pd modellering). Deze aanpak om de eigenschappen van het antibioticum in kaart te brengen zou een goede basis voor een voorwaardelijke registratie van het nieuwe antibioticum kunnen zijn. De behandelaar kan dan voor een heel zieke patiënt heel gericht het middel kiezen dat op basis van de modellering de beste kansen biedt voor de patiënt. Door de casus goed te documenteren en te monitoren kan het klinisch registratiedossier verder worden opgebouwd. De voorwaardelijke registratie kan worden omgezet in een definitieve registratie na het indienen van de klinische gegevens van een x-aantal behandelde patiënten. Op deze wijze kan een nieuw antibioticum mogelijk sneller de patiënt bereiken. Een belangrijke randvoorwaarde voor de voorgestelde Pk/Pd-aanpak is volgens de experts dat voor de patiëntenregistratie een goede infrastructuur aanwezig moet zijn in iedere EU-lidstaat én dat deze gegevens inderdaad worden verzameld en overgelegd (zie ook paragraaf 2.4 over de keerzijde van minder klinische gegevens bij registratie).

3.4 Acceptatie van Pk/Pd modellering voor registratie-onderbouwing

De onderbouwing van de werkzaamheid door middel van Pk/Pd modellering werd geruime tijd bediscussieerd bij het EMA. Hierdoor is een CHMP-richtsnoer tot stand gekomen: *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products*. [46]. Dit richtsnoer is van kracht vanaf 1 februari 2017 en accepteert de toepassing van Pk/Pd-modellering als

onderdeel van de klinische onderbouwing. Het accent ligt daarbij vooral op het gebruik voor het gericht uitvoeren van klinisch onderzoek en niet zozeer voor het vervangen van klinisch onderzoek. De discussie bij het opstellen van het richtsnoer ging onder andere over de wijze waarop en mate waarin Pk/Pd-studies de klinische studies in mensen kunnen verminderen, verkleinen of verkorten. Voor kennis over bijwerkingen en potentiële toxiciteit blijft klinisch onderzoek in vrijwilligers en patiënten onontbeerlijk. In de verkenning is er op gewezen dat Pk/Pd-modellering ook waarde heeft om dosering van bestaande antibiotica te verbeteren of mislukte klinische toepassingen van antibiotica achteraf te verklaren [48]. (Voorbeeld 7 Tigecycline)

Voorbeeld 6: Tigecycline

Het antibioticum tigecycline is onderzocht bij ziekenhuis- en ventilator-geassocieerde longontsteking op de IC [49]. Het onderzoek toonde onvoldoende werking aan, naar later bleek uit Pk/Pd studies omdat de patiënten met ziekenhuisinfecties op de Intensive Care (IC) een onvoldoende hoge dosis kregen [50]. De bacteriën op de ICs zijn relatief wat minder gevoelig voor tigecycline.

3.5 Bevorderen van registratie

Pk/Pd-modellering is een manier om het werkingsmechanisme in te zetten voor het versnellen en verbeteren van de registratie van nieuwe antibiotica. De experts gaven aan dat het belangrijk is dat aan een aantal randvoorwaarden kan worden voldaan om deze modellering goed te kunnen toepassen.

Voor het in-vitro Pd-onderzoek is de *beschikbaarheid van uitgebreide collecties/banken van micro-organismen* een belangrijke randvoorwaarde. Deze moeten wetenschappelijk verantwoord worden opgebouwd en in stand gehouden door middel van internationale samenwerking en goed toegankelijk zijn voor onderzoekers.

Het is bijzonder complex om het (gelukkig) geringe aantal patiënten dat een ernstige (resistente) infectie doormaakt in een klinisch onderzoek op te nemen. Bij ernstige infecties gaat het om acute situaties waarin de behandelaar zeer snel moet beslissen en handelen. Om toch voldoende klinische gegevens te kunnen verzamelen zijn *stabiele internationale netwerken nodig voor de uitvoering van klinische studies*. De Europese infrastructuur moet in feite constant paraat zijn om een patiënt bijtijds te herkennen en op te nemen in een studie. Het moet daarbij onomstotelijk vaststaan welk micro-organisme de infectie veroorzaakt, waarbij snel-diagnostiek een belangrijke rol speelt.

De *ontwikkeling en de beschikbaarheid van betrouwbare snel-diagnostiek* is nuttig voor klinisch onderzoek en de behandelpraktijk. Snel-diagnostiek richt zich op een snelle identificatie van het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakt, dus of het een virus of een bacterie betreft en welk type bacterie. Hierop kan de keuze van de meest geschikte behandeling worden gebaseerd: de meeste antibiotica werken tegen bepaalde bacteriën, maar niet tegen anderen. Dit is vooral van belang bij infecties met bijzonder resistente micro-organismen

(BRMO). In combinatie met Pk/Pd modellering maakt snel-diagnostiek verantwoord off-label gebruik van antibiotica mogelijk. Het is namelijk meestal niet mogelijk om de weinig voorkomende BRMO-infecties als indicatie bij registratie op te nemen. Door snelle diagnostiek gecombineerd met Pk/Pd-modellering kan voorspeld worden of het antibioticum zal kunnen werken in dit bepaalde geval. Als de opgedane ervaring systematisch in een patiëntregister wordt verwerkt, kan het eventueel gebruikt worden om de indicatie van het antibioticum aan te scherpen.

Voor de huisartspraktijk moet nog blijken of snel-diagnostiek het antibioticum-beleid wezenlijk zal beïnvloeden of dat het alleen de diagnose bevestigt. Snel-diagnostiek die ook informatie geeft over hoe de patiënt op de infectie reageert en het ziekteverloop voorspelt, maakt de beslissing over al dan niet behandelen met antibiotica beter mogelijk. Antibiotica zijn in feite hulpmiddelen van het afweersysteem, en soms kan de afweer de infectie zelf de baas, soms niet, of minder snel. De C-reactieproteïne (CRP)-sneltest voor huisartsen, die wordt ingezet bij de diagnostiek van lage luchtweginfecties, is een voorbeeld van een sneltest waardoor het onnodig antibioticum voorschrijven kan afnemen omdat de huisarts hiermee beter kan selecteren welke patiënten met hoest behandeld moet worden met een antibioticum.

De experts geven aan dat het verzamelen en delen van de klinische ervaringen met nieuwe antibiotica in de dagelijkse behandelpraktijk belangrijk is voor behandelaren, de registratieautoriteiten en voor vergoedingsbeslissingen. Voor de behandelaren is deze informatie van belang bij het opstellen van behandelrichtlijnen en de inkoop door ziekenhuizen. Voor de registratieautoriteiten zoals EMA en CBG gaat het om aanvullende gegevens over werkzaamheid en veiligheid uit alle EU lidstaten. Voor het Zorginstituut Nederland, gaat het om gegevens over kosten, effectiviteit en kosteneffectiviteit in de medische praktijk om het advies over vergoeding te onderbouwen. Om dergelijke gegevens systematisch te verzamelen in de (Nederlandse) behandelpraktijk zijn *patiëntregisters* na registratie noodzakelijk. In deze verkenning gaven de experts aan dat een goed patiëntregister echter bijzonder lastig te realiseren en te continueren is. Een dergelijk register kent meestal veel verschillende belanghebbende partijen, die ieder een andere informatiebehoefte hebben waarin het register zou moeten voorzien. Een register opzetten en onderhouden vergt dus intensieve samenwerking tussen die verschillende partijen en moet aan vele randvoorwaarden kunnen voldoen [51]. Hoewel door de technologische ontwikkelingen (big data, elektronisch patiëntendossier, koppeling van databestanden) verwacht kan worden dat gegevensverzameling in de dagelijkse praktijk steeds automatischer en vollediger gaat verlopen, is de praktijk nog zeer weerbarstig.

4 Conclusie

In deze verkenning is nagegaan of omschrijving van de indicatie van een geneesmiddel in termen van het werkingsmechanisme mogelijk is én of dit de bewijsvoering en dossieropbouw kan vereenvoudigen en wellicht de beoordeling door de registratieautoriteiten anders kan laten verlopen. Speciale aandacht werd besteed aan de registratie van antibiotica.

Wettelijk gezien zijn er geen belemmeringen om de indicatie van een geneesmiddel te omschrijven op basis van het werkingsmechanisme. Richtlijn 2001/83/EC, de wettelijke basis voor geneesmiddelenregistratie in de Europese Unie, bepaalt dat bij registratie de therapeutische indicatie moet worden vastgelegd, maar geeft geen definitie van de therapeutische indicatie. Volgens het richtsnoer voor de SmPC, waarin de registratievoorwaarden worden omschreven, moet de indicatie worden uitgedrukt in termen van het ziektebeeld of conditie. Daar bovenop beschrijven de klinische richtsnoeren van het EMA de benodigde klinische onderbouwing van de indicatie. Aanvragers van registratie én registratieautoriteiten kunnen echter beargumenteerd van de richtsnoeren afwijken. Bovendien kunnen de registratieautoriteiten in EMA-verband de richtsnoeren aanpassen aan de nieuwste wetenschappelijke inzichten. De richtsnoeren vormen daarom geen belemmering om het werkingsmechanisme te gebruiken in de klinische onderbouwing of indicatie-omschrijving van een registratieaanvraag. Wanneer methoden om de klinische onderbouwing te vereenvoudigen in een richtsnoer zijn opgenomen, helpt dit wel in belangrijke mate bij de acceptatie door de registratieautoriteiten.

De verkenning maakte duidelijk dat vanuit wetenschappelijk perspectief een omschrijving van de indicatie *uitsluitend* in termen van het werkingsmechanisme niet mogelijk is door de complexe werking van geneesmiddelen. Het werkingsmechanisme zegt onvoldoende over de uiteindelijke balans werkzaamheid-risico. Er bestaan nog veel kennishiaten over het werkingsmechanisme op moleculair/cellulair niveau en ook over de relatie tussen het werkingsmechanisme en de uiteindelijke effectiviteit en veiligheid van het geneesmiddel. Om aan te geven voor welke omstandigheden deze balans voldoende gunstig is, moet de indicatie specifiekere dan alleen het werkingsmechanisme omschreven worden. In de verkenning is daarom ook nagegaan in hoeverre kennis over het werkingsmechanisme gebruikt kan worden binnen de bestaande systematiek in de klinische onderbouwing.

Hoewel omschrijving van de indicatie *uitsluitend* in termen van het werkingsmechanisme niet goed mogelijk is, speelt kennis over het werkingsmechanisme wel een belangrijke rol in het gericht en efficiënter uitvoeren van klinische studies. Kennis over het werkingsmechanisme kan ook in belangrijke mate bijdragen aan de acceptatie van minder uitgebreide klinische gegevens vóór registratie wat de registratie kan bespoedigen. De consequentie is echter dat vóór registratie minder bekend is over het geneesmiddel en een grotere onzekerheid over de werkzaamheid wordt geaccepteerd. De registratieautoriteiten leggen meestal de registratiehouder op om na

registratie extra klinische gegevens te verzamelen en deze op een bepaalde termijn te overleggen. Ook kan de registratiehouder verplicht worden het geneesmiddel extra strikt te volgen. Het nadeel van een dergelijke voorwaardelijke toelating is dat de registratieautoriteiten de tijdige indiening van de gegevens niet kunnen afdwingen. De praktijk heeft uitgewezen dat deze extra klinische gegevens in veel gevallen niet tijdig worden overgelegd. Een ander nadeel van minder strikte klinische onderbouwing voor registratie is dat de beoordeling voor vergoeding lastiger wordt.

Uit deze verkenning blijkt dat grondige kennis van het werkingsmechanisme kan helpen bij het doen van *gericht* klinisch onderzoek. Gericht klinisch onderzoek kan voorkomen dat het onderzoek mislukt en kan daarmee tijdswinst, minder kosten en minder onnodige belasting van proefpersonen opleveren. Het klinisch onderzoek krijgt zo ook een hogere kwaliteit, wat de onderbouwing van de registratie ten goede komt en daardoor het registratieproces zal vereenvoudigen en versnellen. Het registratieproces zou verder kunnen worden bevorderd door de volgende opties:

1. Het stimuleren van (zo snel mogelijke) revisie en ontwikkeling EMA richtsnoeren: dit maakt het mogelijk nieuwe inzichten over de benodigde klinische onderbouwing, zoals het gebruik van kennis over het werkingsmechanisme en modellering, toe te passen bij registratie.
2. Opzetten en in stand houden van goede post-registratie patiëntregistraties in alle EU lidstaten: dit bevordert de acceptatie van voorwaardelijke registratie, omdat goede klinische gegevens kunnen worden verzameld na registratie. Een goede registratie van bijwerkingen (farmacovigilantie) is hierbij van belang.
3. Meer mogelijkheden creëren voor de registratieautoriteiten om, na voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel, het tijdig indienen van extra klinische data te kunnen afdwingen. Wanneer de registratiehouder zich houdt aan het afgesproken tijdspad en de extra klinische gegevens daadwerkelijk op tijd levert, wordt de klinische onderbouwing na registratie versterkt en de vergoedingsbeslissing ondersteunt.
4. Mogelijkheden creëren voor de registratieautoriteiten om een registratie aan te passen op basis van wetenschappelijk bewijs dat door andere partijen dan de registratiehouder wordt aangeleverd. Deze optie levert enerzijds bijzonder ingewikkelde juridische vraagstukken op, maar kan wel een cyclische benadering van het geneesmiddel mogelijk maken waardoor nieuwe inzichten sneller in een registratie vertaald worden.

De verkenning richtte zich ook nog specifiek op de registratie van antibiotica als casus. Bij antibiotica kunnen laboratoriumgegevens over het werkingsmechanisme van het antibioticum verwerkt worden in de Pk/Pd-modellering. Met behulp van Pk/Pd-modellering kunnen klinische studies specifieker en sneller uitgevoerd worden, wat tot kleinere en minder kostbare studies kan leiden. Behandelaren kunnen Pk/Pd-modellering toepassen voor verantwoord off-label gebruik van antibiotica. De acceptatie van Pk/Pd-modellering zou verder kunnen worden bevorderd door de volgende opties:

5. Stimuleren van de ontwikkeling en toepassing van betrouwbare snel-diagnostiek bij infectieziekten zodat heel snel duidelijk wordt welk micro-organisme de infectie veroorzaakt en wat de patiënt nodig heeft. Dit vergroot de effectieve toepassing van het antibioticum en de waarde van klinisch onderzoek.
6. Opzetten en in stand houden van wetenschappelijke collecties/banken van pathogene micro-organismen: dit maakt het mogelijk om in-vitro het werkingsmechanisme snel en betrouwbaar vast te stellen.
7. Opzetten en in stand houden van internationale netwerken voor de uitvoering van klinische studies met antibiotica (pre- en postautorisatie): dit maakt het mogelijk om snel en effectief patiënten met weinig voorkomende infecties op te nemen in klinisch onderzoek.

5 Geraadpleegde personen

Ron Bijleveld (CBG)
Jaap van Dissel (RIVM)
Pieter de Graeff(CBG)
Martin van der Graaff (Zorginstituut Nederland)
Paula van Hennik(CBG)
Hans Hillege (CBG)
Sandra Kruger (CBG)
Liesbeth Rook (CBG)
Violeta Stoyanova (CBG)
Suzanne Wigchert (Vereniging innovatieve geneesmiddelen)
Jens van Wijngaarden (CBG)
Barbara van Zwieten (CBG)

6 Referenties

1. Minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport, Kamerbrief Visie op geneesmiddelen: Nieuwe geneesmiddelen snel bij de patiënt tegen aanvaardbare kosten; Bijlage 1: Ontwikkelagenda visie geneesmiddelen. 2016: Den Haag.
2. European Union. Directive 2001/83/ EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2001 [cited 2016; Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf].
3. Eichler, H.-G., et al., Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. **7**(10): p. 818-826.
4. Putzeist, M., Marketing authorisation of new medicines in the EU: towards evidence-based improvement. 2013, Utrecht University: Utrecht.
5. Hoebert, J.M., et al., Minds Open : Sustainability of the European regulatory system for medicinal products. RIVM rapport 2014-0033, 2014: p. 82.
6. EMA. Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials. ICH 1998 [cited 2016].
7. Vonk, R.A.A. and J.M. Hoebert, The adaptive pathways process: benefits and potential hurdles from a Dutch perspective. RIVM rapport 2016-0102, 2016: p. 36.
8. EMA. *European Public Assessment Report Litak (cladribine)*. 2005 [cited 2016; Available from: (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000504/human_med_000888.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)].
9. EMA. *European Public Assessment Report Litak (cladribine)*. 2011; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001197/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000114.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch&category=human).
10. College ter beoordeling van geneesmiddelen. *Verslag van de 819e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen*. 2014; Available from: <http://www.cbq-meb.nl/documenten/vergaderstukken/2014/11/27/collegevergadering-819-verslag>.
11. College ter beoordeling van geneesmiddelen, Openbaar verslag van de 809e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 3 juli 2014 te Utrecht. 2014.
12. Geneesmiddelenbulletin, *Keuze en interpretatie van uitkomstmaten in gerandomiseerd onderzoek*. Geneesmiddelenbulletin, 2014. **48**(7): p. 71-78.
13. European Commission. *A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC), revision 2*. 2009 [cited 2016; Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf].

14. EMA. *European Assessment Report Opdivo Procedural steps taken and scientific information after authorisation*. 2016; Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf.
15. EMA. *European Public Assessment Report Opdivo Variation*. 2016; Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf
16. EMA, European public assessment Report MabThera (rituximab). 2006: London.
17. EMA, European Assessment Report Mabthera Variation. 2006.
18. EMA. *Scientific guidelines*. 2016 [cited 2016; Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb.
19. EMA. *Extrapolation of data from adults to children can facilitate development of paediatric medicines*. 2016 [cited Noveber 2016; Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002506.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
20. EMA. *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain, 2nd draft*. 2016; Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199242.pdf.
21. Kuijpers, M.R., Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering. 2010, College voor zorgverzekeringen.
22. CVZ, Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering. 2010, College voor Zorgverzekeringen: Diemen.
23. Zorginstituut Nederland. *Beoordeling geneesmiddelen*. 2016 [cited 2016; Available from:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakket/beheer/beoordeling+geneesmiddelen>.
24. Zorginstituut Nederland. *Criteria voor beoordeling therapeutische waarde*. [cited 2016; Available from:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/pakket/werkwijze-pakketbeheer/beoordeling-geneesmiddelen/procedure/procedure/procedure/zinl%3Adocuments%5B2%5D/1407-criteria-voor-beoordeling-therapeutische-waarde/CFH-criteria+voor+beoordeling+therapeutische+waarde.pdf>.
25. Ermisch, M., et al., Payers' Views of the Changes Arising through the Possible Adoption of Adaptive Pathways. *Front Pharmacol*, 2016. **7**: p. 305.

26. Zorginstituut Nederland. *Farmacotherapeutisch Kompas. Antimicrobiële middelen*. 2016 [cited 2016 14 December 2016]; Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-antimicrobiele-middelen>.
27. Stichting Farmaceutische Kengetallen, *Artsen behoudender met voorschrijven antibiotica*. Pharmaceutisch Weekblad, 2015. **150**(45).
28. Spellberg, B., et al., *Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(2): p. 135-40.
29. Renwick, M.J., V. Simpkin, and E. Mossialos, International and European Initiatives Targeting Innovation in Antibiotic Drug Discovery and Development. The Need for a One Health – One Europe – One World Framework. 2016, London School of Economics: London.
30. RIVM. *Antibioticaresistentie*. [cited 2016; Available from: <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/A/Antibioticaresistentie>.
31. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Antibioticaresistentie*. [cited 2016; Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/antibioticaresistentie>.
32. SWAB. *SWAB Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Home page*. 2016 [cited 2016; Available from: <http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/viewdoc/home-01?opendocument>.
33. White House, NATIONAL ACTION PLAN FOR COMBATING ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA. 2015: Washinton, USA.
34. EMA. *Antimicrobial resistance*. 2016 [cited 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp.
35. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Antibioticaresistentie in de zorg*. [cited 2016; Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/antibioticaresistentie/inhoud/antibioticaresistentie-in-de-gezondheidszorg>.
36. So, A.D. and T.A. Shah, *New business models for antibiotic innovation*. Upsala Journal of Medical Sciences, 2014. **119**(2): p. 176-180.
37. Hogberg, L.D., A. Hedding, and O. Cars, *The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances*. Trends Pharmacol Sci, 2010. **31**(11): p. 509-15.
38. Renwick, M.J., D.M. Brogan, and E. Mossialos, A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. The Journal of Antibiotics, 2016. **69**(2): p. 73-88.
39. EMA. *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*. 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf.
40. EMA. *Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*. 2014 [cited 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf.

41. EMA. *Report on the event 'Best use of medicines legislation to bring new antibiotics to patients and combat the resistance problem'*. 2013 [cited 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/12/WC500158230.pdf].
42. Theuretzbacher, U., et al., *Reviving old antibiotics*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(8): p. 2177-81.
43. Dewar, S., L.C. Reed, and R.J. Koerner, Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(2): p. 303-8.
44. Cassir, N., J.M. Rolain, and P. Brouqui, A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. Front Microbiol, 2014. **5**: p. 551.
45. RIVM. *Voorschrijven antibiotica in internationaal perspectief*. Volksgezondheidszorg.info 2016; Available from: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/eerstelijnszorg/zorgprestaties/kwaliteit-eerstelijnszorg#node-voorschrijven-antibiotica-internationaal-perspectief>.
46. EMA, Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products (draft). 2015, EMA: London.
47. EMA. *Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients*. 2016 [cited 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002484.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1].
48. MacGowan, A., Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics. Curr Opin Pharmacol, 2011. **11**(5): p. 470-6.
49. Freire, A.T., et al., Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010. **68**(2): p. 140-51.
50. Xu, L., et al., Efficacy and Safety of Tigecycline for Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. Chemotherapy, 2016. **61**(6): p. 323-30.
51. World Health Organisation, Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015: Copenhagen.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag