

Bijlage: nationaal fonds voor geneesmiddelenontwikkeling

In de motie van Kamerleden Bushoff en Dijk roept uw Kamer mij op om een voorstel uit te werken voor een onafhankelijk fonds voor onderzoek dat elk stadium van geneesmiddelenontwikkeling beslaat. In deze bijlage schets ik hoe een dergelijk instrument eruit zou kunnen zien.

Deze schets gaat op hoofdlijnen in op de structuur, de kosten, de coördinatie en de uitvoering. Voor het opzetten van een nieuw instrument is geld nodig, dat is nu niet beschikbaar. Bij de besluitvorming over het budget zal ook de vraag moeten worden beantwoord of dit met nieuw geld wordt gefinancierd, of dat bestaande financieringsstromen voor geneesmiddelenonderzoek worden omgebogen naar het nieuwe instrument. De besluitvorming hierover is aan een volgend kabinet.

Het is wenselijk en mogelijk om het instrumentarium voor geneesmiddelenontwikkeling aan te scherpen. Het is vooralsnog niet duidelijk dat hiervoor een nieuw instrument nodig is. Er is al een professioneel ecosysteem actief van onderzoekers, farmaceutische bedrijven, en investeerders die zich inzetten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. De overheid stimuleert dit ecosysteem met diverse instrumenten. Verschillende onderzoeken, waaronder in opdracht van het ministerie van VWS, laten zien dat verbetering mogelijk is. Bijvoorbeeld omdat dit ecosysteem niet alle patiënten gelijk bedient of instrumenten voor publieke financiering versnipperd zijn. Ook biedt de overheid beperkt ondersteuning voor late fase klinisch onderzoek, of bij registratietrajecten. Dit beperkt momenteel de ontwikkeling van geneesmiddelen in volledig publieke handen. Uw motie stuurt hierop aan, het is vooralsnog niet duidelijk of dat ook wenselijk of doelmatig is. Een financieringsinstrument, of in de woorden van uw motie een fonds, is slechts één mogelijkheid om deze problemen aan te pakken. Zo kunnen bestaande instrumenten worden gebundeld, kunnen deze worden uitgebreid of kan bij bestaande instrumenten scherper worden gestuurd op inzet van publieke middelen voor fases in de ontwikkeling waar onterecht private financiering ontbreekt. Het is niet duidelijk dat een extra instrument de beste oplossing zou zijn.

Als uw Kamer de hervorming van het instrumentarium voor geneesmiddelenontwikkeling verder wil uitwerken, is een optie om hiervoor een verkenner aan te stellen. De verkenner zou een antwoord moeten formuleren op de vraag welke problemen de hervorming moet oplossen en of een nieuw instrument daarvoor de oplossing is, binnen de financiële kaders die een nieuw kabinet zou stellen voor deze hervorming.

Achtergrond

De academie heeft een grote rol in het ontdekken, ontwikkelen en toepassen van nieuwe kennis. De Nederlandse overheid financiert de ontwikkeling van geneesmiddelen aan academische instellingen op dit moment via verschillende routes. Omdat het commercieel belang niet leidend is in de academie, kan met financiering gestuurd worden op het publieke belang en maatschappelijke opbrengsten, in lijn met de motie van leden Bushoff en Dijk. Deze schets richt zich daarom op het financieren van onderzoek bij de academie en academische spin-offs.

Geneesmiddelenontwikkeling in Nederland

In opdracht van expertisecentrum FAST, en in nauwe samenwerking met het ministerie van VWS, heeft onderzoeksbureau SiRM kansen en knelpunten geschetst voor de

doorontwikkeling van geneesmiddelen vanuit de Nederlandse academie. Het rapport beschrijft een aantal knelpunten voor het succesvol doorontwikkelen van geneesmiddelen binnen de academie en geeft een aantal aanbevelingen. Ten eerste beschrijft het rapport dat er veel verschillende financieringsmogelijkheden zijn voor geneesmiddelenontwikkeling zijn na fundamenteel onderzoek, maar dat hierin hiaten zijn, bijvoorbeeld bij de financiering van preklinisch onderzoek. Ten tweede blijkt de academie aangewezen op een complex en gefragmenteerd financieringslandschap, waarbij continuïteit van financiering gedurende het ontwikkeltraject vaak ontbreekt. Bovendien blijkt uit een rondgang van het ministerie bij onderzoeksfinanciers dat de nationale overheid voor ieder instrument andere criteria hanteert, in tegenstelling tot private financiers en regionale overheidsfinanciers. Tot slot noemt SiRM dat de organisatie van wetenschap niet goed aansluit op de praktijk van geneesmiddelenontwikkeling, wat gevolgen heeft voor de effectiviteit van het onderzoek binnen de academie. Deze knelpunten benadrukken de relevantie van het kritisch herzien van het financieringsinstrumentarium voor geneesmiddelenonderzoek.

De rol van de overheid

Geneesmiddelenontwikkeling is langdurig, risicovol en kostbaar. Op basis van mondiale data kost het tussen de 2,4 - 3,2 miljard US dollar aan totale investeringen door het ecosysteem voor de succesvolle ontwikkeling van één geneesmiddel over een periode van ca. 14 jaar.¹ Dit is inclusief de kosten van alle 'mislukte' geneesmiddelen en de kosten voor financiering. De overheid kan de rol van de industrie in geneesmiddelenonderzoek niet overnemen. Maar de overheid heeft wel haar eigen rol in het stimuleren en faciliteren van geneesmiddelenontwikkeling. De motie roept op financiering mogelijk te maken voor elk stadium van geneesmiddelenontwikkeling, bij deze uitwerking is het uitgangspunt dan ook dat academische onderzoekers het perspectief hebben om een nieuw geneesmiddel tot aan registratie met steun van de overheid te ontwikkelen. Hier verbind ik twee voorwaarden aan: de markt moet het onderzoek niet oppakken, en er moet sprake zijn van duidelijke onvervulde medische behoefte aan het geneesmiddel bij arts en patiënt. De onderstaande schets illustreert mijn visie op een goed-werkend stelsel voor de publieke financiering van geneesmiddelenonderzoek.

Schematische weergave publieke financiering bij geneesmiddelenontwikkeling



¹ Idem.

Met de huidige kennis zou mogelijke toegevoegde waarde van een nieuw instrument, zoals een fonds, liggen bij de 'doorontwikkeling' van geneesmiddelen. Het laat daarmee fundamenteel wetenschappelijk onderzoek buiten beschouwing. In deze fundamentele fase worden ziekte doelwitten geïdentificeerd en kandidaat geneesmiddelen ontdekt; hier wordt de 'pijplijn' van potentiële nieuwe geneesmiddelen gevuld. Hoewel het belang van deze fase niet ter discussie staat, is de afstand tot de zorgpraktijk groot. Ook is dit niet de fase waar financiering in Nederland de grootste problematiek kent.

Een goed werkend stelsel voor het financieren van geneesmiddelenontwikkeling moet aansluiten op de commerciële praktijk en de onderzoeksfases die de standaard zijn in commerciële ontwikkeling. Publieke financiering wordt gericht op de stappen waar private financiering niet beschikbaar of waar er een publiek belang is om de ontwikkeling bij de academie te laten plaatsvinden. Daarom ligt de focus van de financiering vroeg in de ontwikkeling, waar kennis wordt ontwikkeld die in eerste instantie moeilijk is te commercialiseren. De financiering in latere fases is specifiek gericht en beperkter, omdat doorontwikkeling in beginsel aan private partijen kan worden gelaten. Een nieuw instrument zou wel de mogelijkheid kunnen bieden om iedere fase met publiek geld te financieren. Ieder onderzoeksproject zou erop gericht moeten zijn om de volgende fase te bereiken waarna bij een volgende financieringsstap een nieuwe afweging kan worden gemaakt.

Een systeem gebaseerd op de commerciële praktijk biedt een aantal voordelen. Het is ten eerste meestal niet nodig dat een geneesmiddel de gehele ontwikkelketen met steun van publieke middelen doorloopt. De mogelijkheid tot instroom van projecten gedurende de keten leidt tot een lager kostenbeslag en directer resultaat. Daarnaast biedt de aanpak in fases herhaaldelijke evaluatiemomenten. Voor iedere nieuwe fase die een geneesmiddel ingaat, zal het om publieke middelen concurreren met andere projecten. Dit draagt bij aan de professionalisering van academische geneesmiddelenontwikkeling. Het is dus niet vanzelfsprekend dat een project ook de vervolgfinitiering krijgt voor een volgende fase.

Gezonde competitie tussen onderzoeksprojecten stimuleert dat de juiste projecten gefinitierd worden en voorkomt dat publieke middelen ingezet worden voor projecten van lage kwaliteit (*'picking losers'*). Instromende onderzoeksprojecten vergroten de competitie. Daarnaast toetsen beoordelingscommissies de kwaliteit van de ingediende projecten. Het is van belang dat deze commissies beschikken over uitgebreide ervaring in het registreren en beschikbaar maken van nieuwe geneesmiddelen. In de beoordeling van onderzoeksprojecten moet worden meegewogen: 1) in welke mate het project bijdraagt aan een maatschappelijk behoefte en 2) de kwaliteit van het onderzoek. Een randvoorwaarde is het ontbreken van andere (commerciële) vormen van financiering.

De commercialisatie van publieke kennis is niet uitgesloten; de private sector blijft cruciaal in het toepassen van kennis voor innovatieve behandelingen. Dit krijgt vorm in het 'uitstromen' van projecten, of anders verwoord, het instromen van private middelen om een project verder te brengen. Daarbij dienen goede afspraken gemaakt te worden over de manier waarop private partijen gebruik kunnen maken van de kennis. Er bestaat namelijk het risico dat publieke investeringen uitvloeien naar private partijen en niet leiden tot maatschappelijke opbrengsten. Die afspraken kunnen op verschillende manieren vorm krijgen, denk aan afspraken over eigenaarschap van intellectueel eigendom of het eigen vermogen (equity) tussen semi-overheidspartijen en de spin-out.

Ondanks dat het zwaartepunt van overheidsfinanciering vroeg in de ontwikkelketen zit, ligt er verderop in de keten ook een rol. De noodzaak van publieke financiering neemt af naarmate een potentieel geneesmiddel dicht bij registratie komt, omdat het investeringsrisico afneemt. Helaas zullen bepaalde typen geneesmiddelen waar het

uitzicht op financiële winst ontbreekt de patiënt nooit bereiken zonder publieke steun. Een voorbeeld is de ontwikkeling van AMR-middelen, waar de financiële prikkels voor ontwikkeling van reguliere geneesmiddelen voor een deel ontbreekt. Voor dit type onderzoek is publieke financiering van latere onderzoeksfases op zijn plaats.

Rol en vorm van een nieuw instrument

Het aanvullen van het instrumentarium voor geneesmiddelenonderzoek kan zich richten op de fases waar financiering het hardst nodig is. Uit gesprekken met veldpartijen blijkt dat er voor de vroege (preklinische) onderzoeksfase al publieke middelen beschikbaar zijn, hoewel financiering versnipperd is. Rond fase 1-2 van klinisch onderzoek, wanneer een geneesmiddel voor het eerst in patiënten wordt getest, stranden veel onderzoeksprojecten. Enerzijds omdat publieke financiering ontbreekt en anderzijds omdat het te vroeg is voor veel commerciële partijen om in te stappen vanwege de lage slaagkans. Het ontbreken van publiek en privaat kapitaal in dit stadium van onderzoek is een bekend probleem, met name in Europa, en wordt de *valley of death* genoemd. In meer uitzonderlijke gevallen zou een nieuw instrument ook studies mogelijk kunnen maken voor fase 3 van klinisch onderzoek en voor het registreren van een nieuw geneesmiddel.

Het instrument zal primair werken op subsidiebasis waarbij voor elke fase van geneesmiddelenontwikkeling een bijpassende subsidie wordt ontwikkeld. Het beschikbare subsidiebedrag kan aansluiten op de kosten die passen bij de ontwikkelfase. Door te kiezen voor een subsidie is er maximale vrijheid om het geneesmiddel te ontwikkelen in de academie of in publiek-private samenwerking. Mogelijke financiële baten kunnen dan neerslaan bij de kennisinstelling en dragen bij aan hun bredere inzet op onderzoek en innovatie.

Het aantal subsidies op jaarbasis kan variëren op basis van beschikbaar budget en het aantal beschikbare kansrijke projecten. In algemene zin is er geen correct niveau voor de totale beschikbare middelen voor onderzoek en ontwikkeling. Meer financiële middelen kunnen leiden tot meer nieuwe geneesmiddelen. Voor zover binnen de totale cyclus relatief meer knelpunten worden ervaren in latere onderzoeksfases, kan worden gekozen om middelen te verschuiven van de fundamentele naar de latere fasen. Zo kan met dezelfde publieke middelen een beter resultaat worden gerealiseerd. Uw kamer heeft gevraagd om een financiële paragraaf. Om ter illustratie een mogelijke financiële inschatting te maken wordt de volgende verdeelsleutel gehanteerd. Een frequentie van 1/3 betekent dat één studie per drie jaar kan worden gefinancierd.

Onderzoeksfase	Preklinisch	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Registratie
Frequentie studies per jaar	1/2	1	1/2	1/4	1/3

Tabel 1: illustratie van jaarlijkse verdeling studies over onderzoeksfases.

Voor een inschatting van de mogelijke resultaten van dit voorbeeld maak ik gebruik van de cijfers uit het onderzoek *Het Financiële Ecosysteem van Farmaceutische R&D*.² Dat geeft een kostenbereik per fase van geneesmiddelenontwikkeling. Het uitgangspunt is de onderkant van dit bereik voor academische onderzoeksgroepen en spin-offs. Dit is ook getoetst bij verschillende Nederlandse publieke financieringsorganisaties. Op basis van de verdeelsleutel van studies per fase in tabel 1 zou dit vragen om een totaalbudget van 95 miljoen euro structureel in het jaar dat het nieuwe instrument volledig operationeel is (omgerekend 97 mln. US dollar), met een opbouwend kostenbeslag in aanloop daarnaartoe. Dit geld is nu niet beschikbaar. Het startjaar is afhankelijk van de verdere uitwerking en uiteindelijke besluitvorming.

² SiRM, L.E.K. Consulting & RAND Europe, *The financial ecosystem of pharmaceutical R&D: An evidence base to inform further dialogue*, 2022. Zie Kamerstuk 29477, nr. 765.

	Totaal	Pre-klinisch	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Registratie
Input						
Studies / jaar	2,6	1/2	1	1/2	1/4	1/3
Kerncijfers						
Kosten (\$ mln)		6	20	40	150	48
Duur (jaren)		1	1,5	2,5	3	1
Slagingskans (%)		69%	63%	31%	58%	85%
Uitkomst						
Kosten (\$ mln)	97	3	20	20	38	16

Tabel 2: financiële inschatting van jaarlijks kostenbeslag op basis input uit tabel 1 en kerncijfers uit het rapport 'Het Financiële Ecosysteem van Farmaceutische R&D'.¹ Uitkomst in US dollars, omrekenkoers \$1:€0,98.

Het is mogelijk om te kiezen voor een beperkter kostenbeslag. In dat geval is het logisch om de financiering voor fase 2 en 3 onderzoek te laten vervallen. De grootste niet-commerciële financieringsbehoefte zit immers in het stuk tot en met het eerste deel van fase 2, en mogelijk bij de financiering van de registratie. Daarnaast zijn de kosten van fase 2 en fase 3 aanzienlijk. Deze variant vereist een structureel budget van 38 miljoen euro per jaar op basis van het aantal studies voor fase 1 en de registratie in tabel 1.

De mogelijkheid om onderzoeksprojecten te cofinanciering moet verder onderzocht worden, dit kan het kostenbeslag verder verlagen doordat een private partij een deel van de investering op zich neemt. Een subsidie zonder winstoogmerk vanuit het beoogde instrument kan het verwachte rendement voor investeerders verhogen, waardoor een project wel aantrekkelijk wordt. Het is evident dat hier goede afspraken moeten worden gemaakt over de verwachte maatschappelijke impact en mogelijk prijs van het geneesmiddel.

Ziektegebieden

De toegevoegde waarde van het publiek financieren van onderzoeksprojecten wordt bepaald door de kwaliteit, het ontbreken van alternatieve (commerciële) financieringsvormen en de maatschappelijk behoefte dan wel het publieke belang. Het ligt daarom niet voor de hand om vooraf focus aan te brengen op bepaalde ziektegebieden. De diversiteit aan behoeftes is namelijk groot, van nieuwe antimicrobiële middelen tot nieuwe therapieën voor zeldzame ziektes. Bij aanvragen voor publieke middelen worden maatschappelijke behoeften meegewogen. Het is aan onderzoekers om hun bijdrage te onderbouwen en aan een expertcommissie om deze te wegen.

Voor de toekomst kunnen zowel bestaande als een eventueel nieuw instrument wel een kans bieden om te intensiveren voor specifieke aandachtsgebieden, bijvoorbeeld op basis van een onvervulde behoefte bij patiënten of de maatschappij. Wanneer het nodig is om onderzoek naar een specifieke groep geneesmiddelen en/of onderzoeksstadium te stimuleren, kan geld worden geoormerkt voor dit onderwerp. Bijvoorbeeld door een eenmalige thematische financiering voor een ziektebeeld in fase 1 onderzoek. De bestaande organisatie, beoordelingskaders en criteria kunnen worden aangehouden. Het is van belang dat dit systeem bijdraagt aan het minimaliseren van de uitvoeringslasten van nieuwe financieringsimpulsen voor zowel de financiers als aanvragers van subsidie.

Coördinatie, uitvoer en route naar de patiënt

De eindverantwoordelijkheid van aangepaste of nieuwe instrumenten zou bij het ministerie van VWS liggen. Wanneer gekozen wordt voor structurele financiering op de begroting van VWS dan is de uitvoering beoogd via bestaande uitvoeringsorganisatie, zoals NWO, ZonMw, RVO en InvestNL. Studies in de fase 'lead development' (nu niet meegenomen) zouden via NWO kunnen worden uitgezet, studies in de preklinische fase, fase 1 en fase 2 van klinisch onderzoek bij ZonMw en voor fase 3 en registratiestudies kan gekozen worden om met InvestNL samen te werken, met name wanneer er wordt samengewerkt met een private partner. Hierbij merk ik op dat iedere organisatie een eigen taak heeft met eigen voorwaarden aan financiering in het kader van staatssteunwetgeving, daar zullen alle instrumenten zich binnen blijven bewegen.

Het doel van zowel bestaande als aangepaste of nieuwe instrumenten, is dat nieuwe therapieën waar behoefte aan is de patiënt bereiken tegen maatschappelijk verantwoorde voorwaarden. De ontwikkelde kennis mag dus niet zomaar uitvloeien zonder dat dit de maatschappij ten goede komt. Hiertoe worden in alle instrumenten waarborgen ingebouwd afhankelijk van het stadium van onderzoek. Een eerste voorwaarde is dat indieners zich houden aan het richtsnoer intellectueel eigendom (ontwikkeld door de VSNU, NFU, KNAW en OCW) en de toepassing van de principes voor Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (MVL). Ook moet onderzocht worden of bij de uitstroom van kennis royaltybetalingen afgesproken kunnen worden of op een andere wijze een eerlijke prijs wordt bepaald voor publiek gefinancierde kennis.