



HOOP OP GENEZING

Van molecule tot medicijn

Een blik achter de schermen van de fascinerende
wereld van geneesmiddelenontwikkeling

INHOUDSOPGAVE

HET MENSELIJK LICHAAM IS EEN WONDER	03
DE CEL	04
HET MENSELIJK LICHAAM IS KWETSBAAR	06
ONZE WETENSCHAPPELIJKE KENNIS GROEIT	08
DETECTIEVENWERK	10
DE MOLECULAIRE SLEUTEL VINDEN	12
VAN MOLECULE NAAR MEDICIJN	14
EEN NIEUW GENEESMIDDEL TOT LEVEN WEKKEN	16
OVERZICHT VAN MOLECULE TOT MEDICIJN	18
KRUISBESTUIVING VAN ONTWIKKELING EN PRODUCTIE	20
PRIJS EN VOORLICHTING	22
PATIENTEN WEER HOOP GEVEN	24

HOOP OP GENEZING

De geneeskunde onderging het voorbije decennium een enorme revolutie. Sinds de vroege jaren negentig van de vorige eeuw ontdekten en ontwikkelden wetenschappers meer dan 300 nieuwe behandelingen voor meer dan 150 aandoeningen. Heel wat ziekten die ooit fataal waren, kunnen we nu verlichten, afremmen of genezen.

Toch zijn er nog altijd veel meer ziekten dan behandelingen. Daarbij komt dat mensen langer leven en dus meer door (chronische) ziekten worden getroffen. Een ziekte raakt niet alleen de patiënt, maar ook zijn omgeving. Naast het individuele emotionele leed, loopt ook het kostenplaatje van de gezondheidszorg torenhoog op.

De nood aan nieuwe en nóg doeltreffendere geneesmiddelen is groter dan ooit. Maar ook de nood aan preventieve middelen om ziekten te voorkomen, en diagnostica om ziekten in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen. Of nog: biomarkers om de verschillende subtypes van een ziekte te onderscheiden. Want die laten toe om een doelgerichte behandeling voor iedere patiënt uit te stippelen. Iedere patiënt is uniek en verdient een persoonlijke aanpak en behandeling 'op maat'. Bijvoorbeeld met 'intelligente' toedieningsvormen, die ook zijn comfort en therapietrouw verhogen.

Toch gaan we nóg een stap verder in ons engagement. Bent u (nog) niet ziek? Ook dan willen we uw gids zijn om uw toestand continu op te volgen. Spectaculaire ontwikkelingen in de elektronica, en de digitale toegang tot wereldwijde data bieden enorme mogelijkheden. Met advies op úw maat ondersteunen we u graag om de juiste koers aan te houden, 'in ziekte én gezondheid'.

Met deze brochure nemen we u mee op sleeptouw achter de schermen van geneesmiddelen-ontwikkeling. We bekijken het volledige traject van molecule tot medicijn: het basisonderzoek, de preklinische en klinische studies, de registratie, de prijs en terugbetaling, de productie, marketing en verkoop, en verdere opvolging. Een parcours van jaren, met investeringskosten die alsmaar toenemen, omdat we gaan voor innovatieve technieken. Terwijl we aan steeds hogere vereisten moeten voldoen, bijvoorbeeld op het vlak van registratie, en ook de prijsdruk niet vermindert. We kijken naar de toekomst die patiënten én hun families weer hoop geeft. Hoop op een behandeling die volledig 'op maat' is, met als ultieme doel: volledige genezing.

HET MENSELIJK LICHAAM IS EEN WONDER

Uw lichaam is een onwaarschijnlijk ingewikkeld systeem. Toch merkt u zelden iets van de constante parade van wonderlijke gebeurtenissen die u in leven én bij de pinken houden.

U bent verbazingwekkend

U stapte in het leven als één enkele cel, en groeide in amper negen maand uit tot een kant-en-klare mens. Door die duizelingwekkende groei bestaat u nu uit meer dan honderd biljoen (100.000.000.000.000) cellen. Dat zijn er tienduizend keer meer dan er mensen op aarde rondlopen!

In uw lichaam zijn meer dan 200 celtypes aan het werk. Voorbeelden? De cellen die samen een orgaan vormen zoals uw hart, of andere die uw lichaam aan de praat houden. Zoals rode bloedcellen, die zuurstof naar uw weefsels voeren. Of witte bloedcellen die u beschermen tegen ziektes. Ongelooflijk toch, dat al die celtypes ontstaan zijn uit de deling van die ene cel?

Fenomenale feiten

- Een menselijk hart slaat in zeventig jaar meer dan 2,5 miljard keer.
- De luchtwegen en holtes in de longen van een volwassene hebben de oppervlakte van een tennisveld.
- Om de vier seconden hebt u genoeg energie geproduceerd om een appel naar de top van de Eiffeltoren te tillen.
- Uw lichaam bevat miljoenen zenuwcellen, die in één seconde een boodschap tien keer tussen uw tenen en uw hersenen kunnen laten op en neer reizen.



DE CEL

Een wonder van miniatuurtechniek.

Menselijke cellen zijn zo klein dat alleen een elektronenmicroscopio bepaalde structuren kan blootleggen. Die is krachtig genoeg om een cel een half miljoen keer te vergroten: een mier lijkt dan wel twee kilometer groot!

Uw cellen bevatten organellen: 'celorgaantjes' met elk een bepaalde functie. Mitochondriën voorzien de cel van energie die ze halen uit voedsel, en het celskelet bestaat uit piepkleine buisjes en vezels die de cel zijn structuur geven – zoals uw skelet dat doet voor uw lichaam. De grootste celorganel is de celkern.

Celgeheimen: uw handboek

In de celkern ontdekten wetenschappers een schat aan informatie. Elk van uw cellen bevat een moleculaire handleiding die bestaat uit drie miljard 'letters' – ook 'basen' genoemd. Die vormen samen meer dan 20.000 'woorden': uw genen. Wetenschappers die werken aan het Menselijk Genoomproject willen die allemaal kunnen lezen. Want uw genoom is uw 'levensboek': het beschrijft hoe u uw moleculen, weefsels en organen kopieert, maakt en onderhoudt. Uw genoom maakt u dan ook uniek.

Uw handleiding is geschreven met materiaal dat 'DNA' heet – desoxyribonucleïnezuur. Dat bestaat uit twee lange strengen van zichzelf herhalende moleculen. Ze zijn rond elkaar gewikkeld zoals een

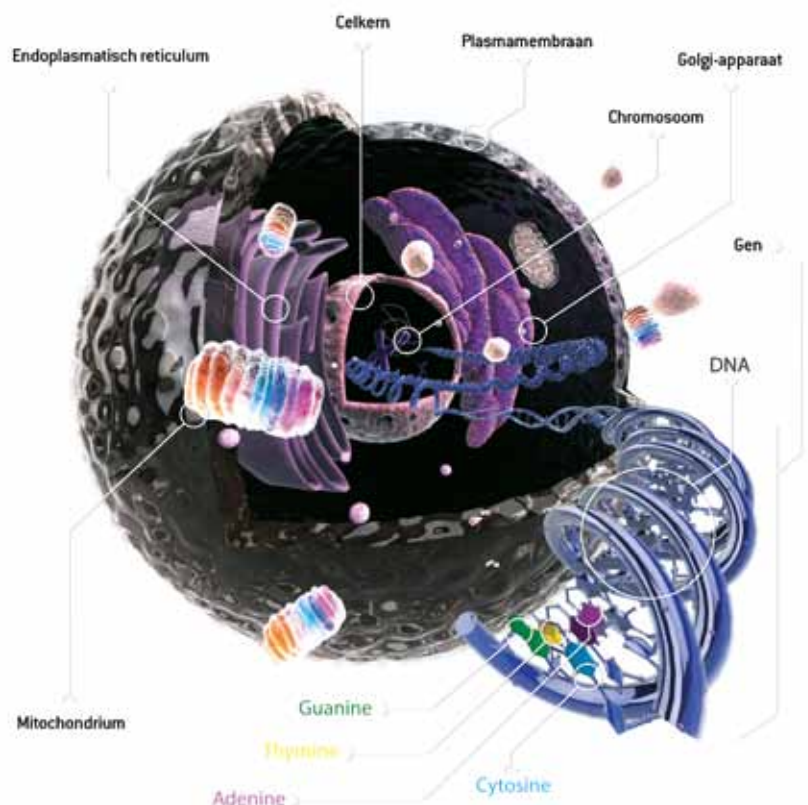
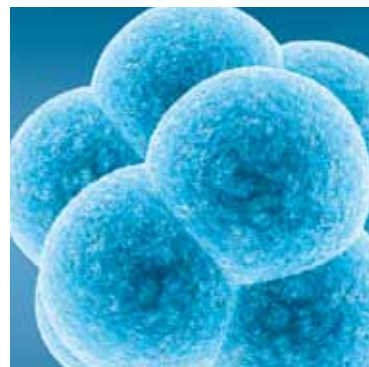
druivenstok of een veer, in een structuur die de 'dubbele spiraal' wordt genoemd. Uit beide strengen steken de vier 'letters' van het DNA: de basen adenine (A), cytosine (C), guanine (G) and thymine (T). A koppelt zich aan T, en C aan G, waardoor de twee strengen in elkaar grijpen zoals de tandjes van een ritssluiting.

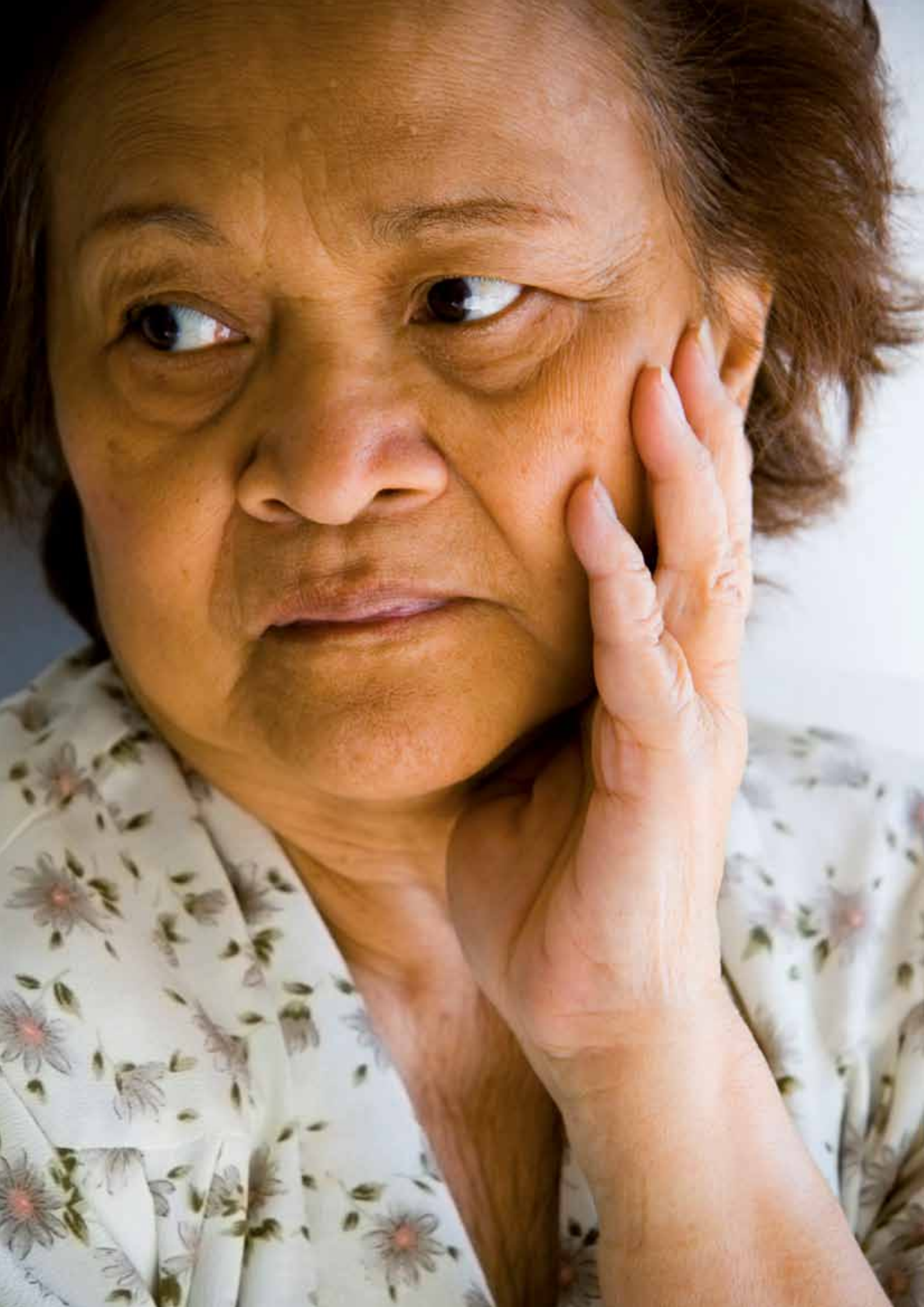
Hart- of leverweefsel, huid of bloed: ze zijn heel verschillend en hebben totaal andere functies. Toch bevatten al hun cellen hetzelfde DNA – verbazend, toch? Nog wonderlijker: uw cellen kunnen uw handleiding lezen én schrijven – zonder dat ze 'hersenen' hebben! Wil de cel zichzelf vermenigvuldigen of nieuwe eiwitten maken – de belangrijkste celmoleculen? Dan ritst hij zijn DNA los. Daarna gaan

polymerasemoleculen aan de slag als intelligente pennen, die de opeenvolgende letters op nieuwe strengen schrijven.

Moleculen

De bouwstenen van alles wat tastbaar is, zoals uzelf of deze brochure, bestaan uit piepkleine deeltjes die atomen heten. Worden twee of meer atomen relatief stabiel bij elkaar gehouden door sterke chemische 'lijm'? Dan spreekt men van een molecule. Moleculen zijn vaak opgebouwd uit veel verschillende atomen – en worden dan 'stoffen' genoemd. Zo bevat een watermolecule twee waterstofatomen en één zuurstofatoom. Moleculen zoals DNA bevatten héél veel atomen.





HET MENSELIJK LICHAAM IS KWETSBAAR

Uw lichaam is dan wel wonderlijk, maar niet onkwetsbaar. Zoals een machine kan het in panne vallen.

Het lichaam kan in panne vallen



In uw DNA-code kunnen fouten zitten, of uw manier van leven kan uw lichaam schade berokkenen. Een indringer kan u belagen of u wordt gewoonweg ouder. Een ingewikkelde mengeling van dit alles veroorzaakt heel wat ziektes. Een goede gezondheid laat u genieten van het leven. Maar ziekte verhindert u om van uw dromen werkelijkheid te maken.

Indringers!

Virussen, zoals degene die griep of waterpokken veroorzaken, werken zoals computervirussen. Het zijn rondzwervende DNA-stukjes die inbreken in cellen en hun machinerie kapen. Die spuwt dan massa's kopieën van het virus uit.

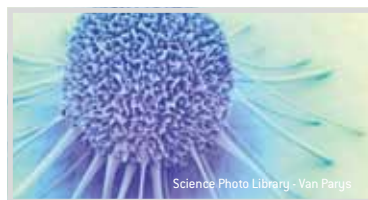
Bacteriën, zoals die voedselvergiftiging veroorzaken, zijn kleine schepsels die snel groeien, en zich voeden en vermenigvuldigen in uw lichaam.

Uw afweersysteem is het leger van uw lichaam: het spoort indringers op en vernietigt hen. Het markeert cellen, virussen en bacteriën met een andere genetische code dan de uwe, en vernietigt ze. Helaas is uw immuunsysteem niet onfeilbaar, zodat sommige aanvallers het kunnen overweldigen of zodat ze onopgemerkt blijven.

Fouten in de code

Uw DNA-code kan – net zoals computercodes – fouten bevatten, waardoor uw

lichaam hapert. Sommige fouten worden van de ene naar de andere generatie doorgegeven, andere duiken plots bij



u op. Bij kanker begint een cel zichzelf eindeloos te vermenigvuldigen, omdat zijn code verkeerd gekopieerd of beschadigd is. Nu vermenigvuldigen en kopiëren uw cellen uw DNA miljarden keren per dag. Is het dan niet ongelooflijk dat ze zo weinig fouten maken dat kanker maar 1 op 27 mensen treft voor hun vijftigste?

Op het randje leven

Aids doodde al 25 miljoen mensen. Hierdoor is het een van de grootste plagen uit onze geschiedenis. De boosdoener is het hiv-virus, dat de afweercellen binnendringt. Hierdoor wordt het lichaam vatbaar voor levensbedreigende infecties. Het hiv-virus wrikt zichzelf tussen het DNA van de cel waardoor die virussen gaat bijmaken. Helaas controleert hiv zijn code veel slechter dan uw eigen cellen. Daarom kopieert het zijn DNA vaak niet correct, zodat de nieuwe virussen afwijken van de originele. Dit kameleongedrag maakt het moeilijk om hiv te behandelen.

Een derde van de wereldbevolking is momenteel besmet met de tuberculosebacterie. Deze mensen hebben 10% kans om daadwerkelijk tuberculose te krijgen. Vooral wie een verzwakt afweersysteem heeft, loopt een hoger risico voor deze vaak dodelijke longziekte. Zo ligt het risico van aidspatiënten tien keer hoger, en leven zij vaak in ontwikkelingslanden,

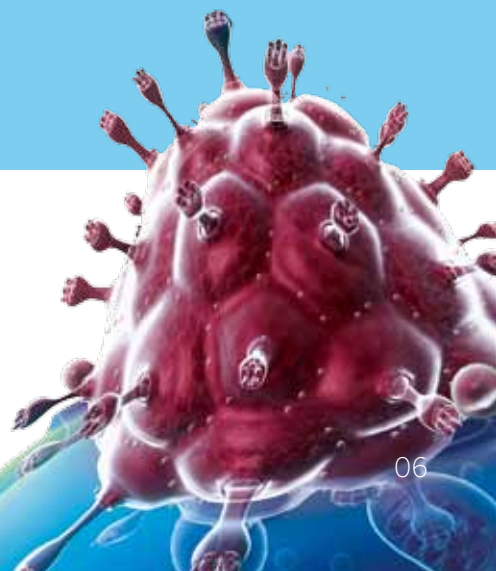
waar tuberculose meer voorkomt. Want in Afrika zijn 30 tot 50% van de mensen besmet met tuberculose, tegenover 5% in het Westen.

Het eerste tbc-antibioticum zag vijftig jaar geleden het licht. Toch blijft de behandeling moeilijk. Patiënten moeten zes tot negen maand lang continu vier antibiotica nemen, wat velen moeilijk valt. Op dat moment echter krijgt die ene resistente bacterie op tien miljoen de kans om zich te vermenigvuldigen en te verspreiden.

Daarom zetten we onze zoektocht voort naar een antibioticum dat tbc sneller geneest en zelfs de meest resistente tbc-bacillen doodt. Een kandidaat-geneesmiddel in onze pijplijn geeft alvast hoop. In combinatie met bestaande antibiotica én sociale en politieke programma's zou dit een uiterst krachtig wapen tegen tbc kunnen zijn.

Ziektes in cijfers

We kennen wereldwijd 30.000 ziektes. Voor drie vierde is er geen afdoende behandeling, zegt de Wereldgezondheidsorganisatie, terwijl andere maar moeilijk kunnen worden behandeld.





ONZE WETENSCHAPPELIJKE KENNIS GROEIT

Gelukkig staat de wetenschap niet stil. En met die wetenschappelijke vooruitgang groeit ook ons begrip van het menselijk lichaam. Van de ontrafeling van de DNA-structuur, over het lezen van zijn tekst, tot het begrip hoe fouten in de genetische code kanker kunnen veroorzaken of de ziekte van Alzheimer kunnen uitstellen.

De code van het leven gekraakt

Wetenschappers die voor onderzoeksorganisaties, universiteiten of farmaceutische bedrijven werken, staan constant oog in oog met dezelfde uitdaging: de

toenemende kennis vertalen in doeltreffende behandelingen die miljoenen patiënten soelaas bieden. Het komende decennium zou er een

moeten worden van grote wetenschappelijke opwinding en van hoop voor de mensheid.

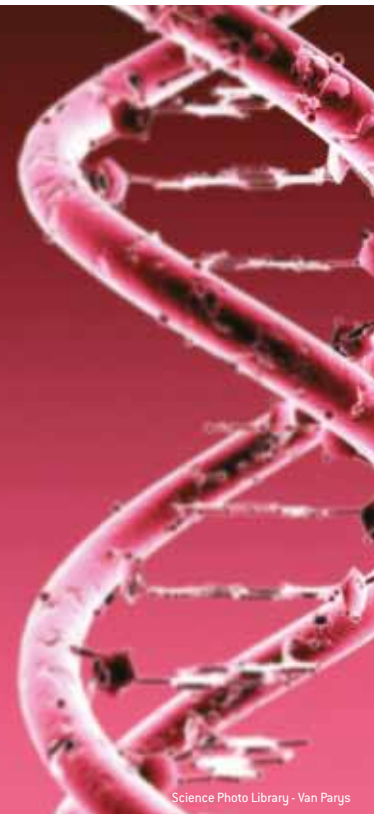
Het Menselijk Genoomproject

Tot 1990 hadden de wetenschappers de meeste code van onze genetische handleiding nog niet ontcijferd. Ze konden dus het effect van de 'letters' en de 'woorden' op de menselijke ziektes niet inschatten. Tot de Amerikaanse overheid wetenschappers financierde om de opeenvolging van alle genen in ons genoom in kaart te brengen. Al snel vervoegden onderzoekers in de UK, Japan, Duitsland, Frankrijk en China het internationale 'Human Genome Project' (HGP).

Dat was al een heel eind op weg toen in mei 1998 een ambitieus bedrijf aankondigde dat het de sequentie van het volledige menselijke genoom in maar drie jaar kon bepalen, met de gloednieuwe techniek van 'shotgun sequencing'. Beide teams raceten tegen de klok om als eerste het menselijke ge-

noom te publiceren. Het was een nek-aan-nekrace, die in 2000 leidde tot de voorlopige versie van het menselijke genoom.

Het uitdokteren van de genoomsequentie zette de ontdekking van ziektegenen en nieuwe behandelingen onder stoom. Van meer dan duizend genen is nu al geweten dat ze bij ziektes zijn betrokken. Hun identificatie is absoluut noodzakelijk opdat wetenschappers vragen kunnen beantwoorden als: Wat doet het gen? Welke genen werken samen? Hoe ontnemen we het gen zijn vermogen om zijn drager ziek te maken? Met de antwoorden kunnen wetenschappers nieuwe behandelingen bedenken, die nog doeltreffender en veiliger zijn dan de bestaande.

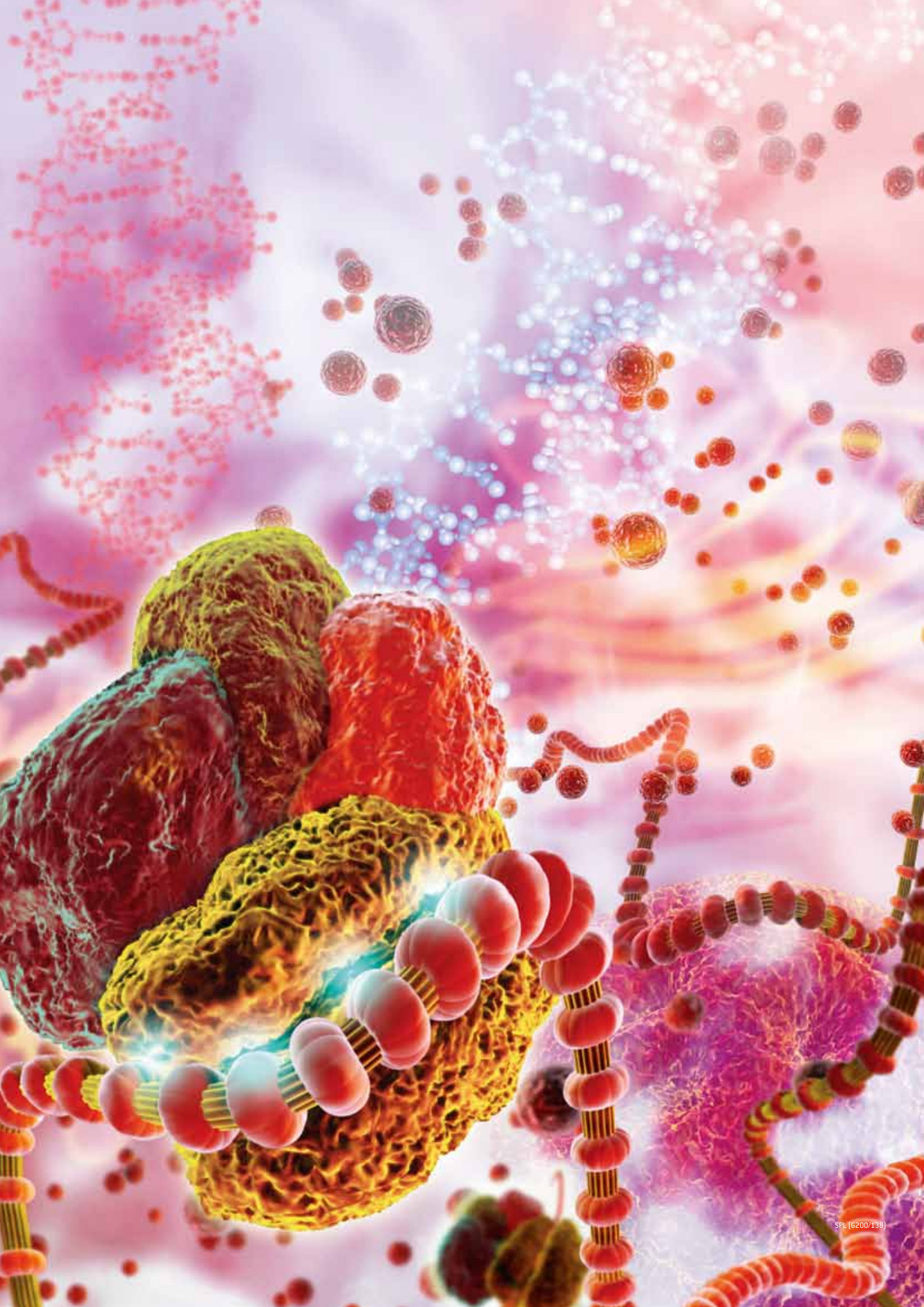


Science Photo Library - Van Parys



Wist u dit?

- Als u uw DNA zou uitschrijven, zou het 200 boekdelen van elk 1000 pagina's vullen.
- U zou bijna tien jaar nodig hebben om de drie miljard 'letters' van uw DNA hardop te lezen – wel, toch tegen een snelheid van 10 per seconde!



DETECTIEVENWERK

Onderzoekers leren uit wetenschappelijke ontdekkingen en passen die kennis toe op hun zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen en naar wat ziektes veroorzaakt.

Het ontdekkingsproces van geneesmiddelen begint bij het identificeren van ziektes waarvoor weinig doeltreffende behandelingen zijn, en van doelwitten voor mogelijk nieuwe. Bij heel wat ziektes werken een of meerdere eiwitten niet zoals het hoort. Die vormen de meeste celstructuren en komen tussen in elk celproces. De meeste geneesmiddelen werken op welbepaalde eiwitten. Daarom moeten wetenschappers eerst de eiwitten vinden die opduiken bij een bepaalde ziekte, voor ze een geneesmiddel kunnen maken dat er een effect op heeft. Anderzijds kunnen ze ook star-



Science Photo Library - Van Parys

ten met het meten van de effecten van verschillende kandidaat-geneesmiddelen bij het dier, de mens of in het labo. Om vervolgens te onderzoeken via welke eiwitten of 'medicijndoelwitten' ze werken.

Naald in een hooiberg

Miljoenen genetische 'letters', honderdduizenden eiwitten, biljoenen cellen, ontelbare processen die elke dag in elke cel plaats hebben, ... Het juiste 'medicijndoelwit' vinden, is zoeken naar een naald in een hooiberg. Deze uitdaging kunt u vergelijken met een schattenjacht met massa's verlokkelijke aanwijzingen van waar te graven, om dan haast altijd te stoten op een gat waarin niets verborgen ligt.

Het kan dan ook jaren duren om een deugdelijk doelwit te vinden – en wetenschappers moeten er ware moderne detectives voor zijn. Ze gebruiken en ontwikkelen innovatieve technologie om mogelijke doelwitten te vinden, te selecteren en te evalueren, vóór ze een geneesmiddelenonderzoeksprogramma starten.

Veelbelovende technologieën zijn **RNA-interferentie** dat genen kan 'lamleggen', en **DNA-microarray**. Dat is een maas van stipjes, dat helpt om de vele gelijktijdige werkingen van heel wat genen te begrijpen.

Het ontwikkelingsproces van medicijnen is heel lang, complex en duur. Bovendien kan maar een fractie van de doelwitten tegelijk worden ontwikkeld. Daarom gebruiken wetenschappers filtertechnologieën om de juiste doelwitten te selecteren.

Wist u dit?

- Uw lichaam bevat ongeveer 30.000 genen, waarvan er mogelijk 5000 een sleutelrol bij ziektes spelen. Zo maakt een defect in het BRCA2-gen vrouwen gevoeliger voor borstkanker.
- Van de ongeveer 100.000 verschillende eiwitten in uw lichaam en de vele moleculen in organismen die u bedreigen (zoals bacteriën), begrijpen de wetenschappers er maar 324 goed genoeg om ze te gebruiken als doelwit voor menselijke geneesmiddelen.

DNA-microarray

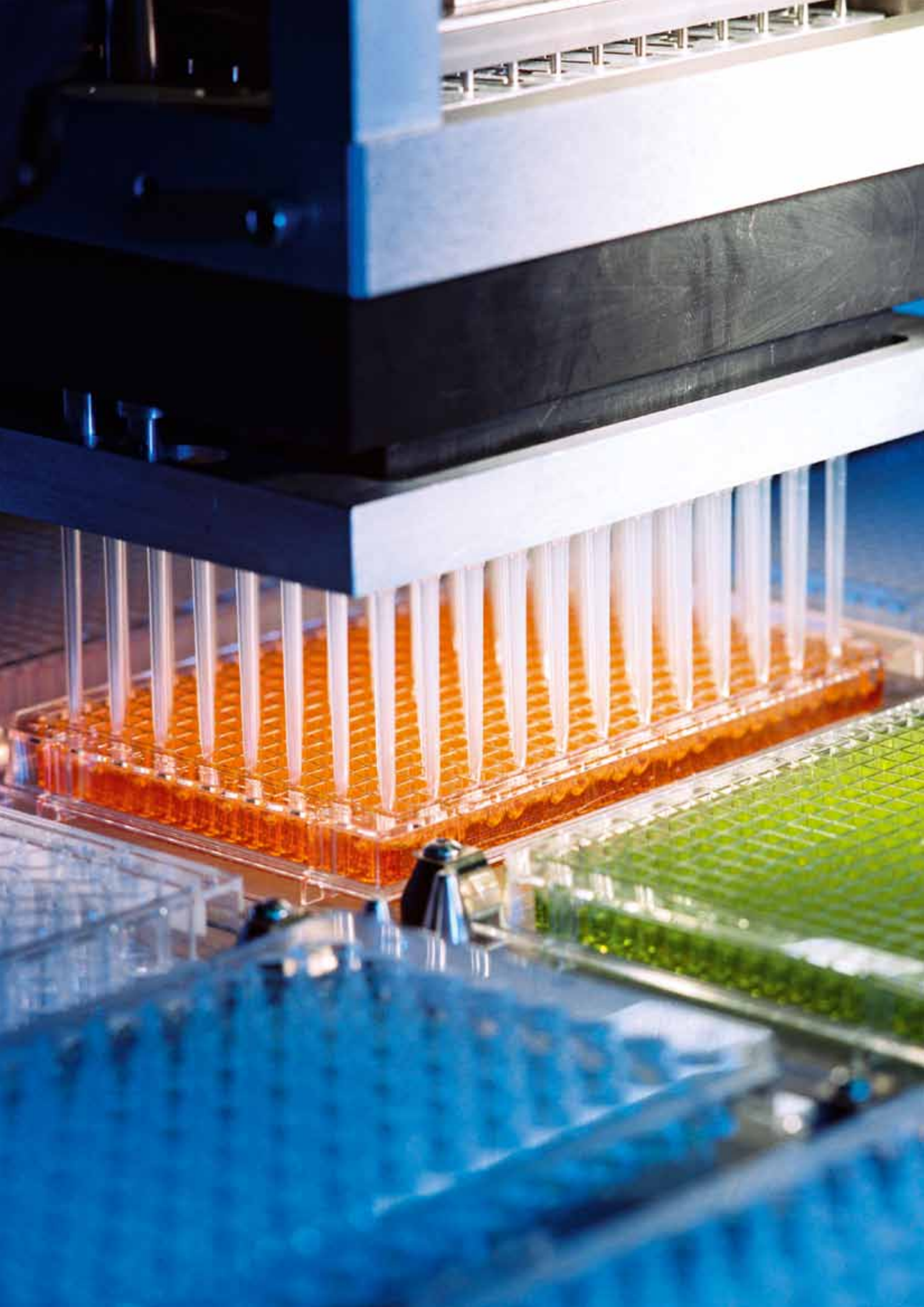
Het Humaan Genoomproject was een eerste stap om de functie van elk gen te begrijpen. Om nog maar te zwijgen van de ingewikkelde wisselwerkingen tussen de genen en tussen de eiwitten die zij aansturen ...

Hier komen microarrays op de proppen: daarmee volgt men de activiteit van duizenden genen in een enkel experiment. Op elk moment speelt een cel maar bepaalde

delen van zijn DNA-code af. Welnu, microarrays kunnen bijvoorbeeld uitvissen welke genen 'aan staan' en eiwitten doen produceren in zieke cellen, vergeleken met gezonde cellen. Ze ontleen hun naam aan het patroon van duizenden microscopische puntjes met elk een molecuul, op een vast oppervlak zoals een glazen, siliconen of plastic chip.

RNA-interferentie

Stel u eens een molecuul voor dat een welbepaald menselijk gen kan 'afzetten' – bijvoorbeeld eentje dat een ziekte veroorzaakt. RNA-interferentie is zo'n recente techniek die genen het zwijgen kan opleggen en opwindende nieuwe horizons opent. Wetenschappers bekijken zo wat er gebeurt als ze bepaalde genen 'afzetten'. Ze hopen zo sneller nieuwe mogelijke doelwitten op te sporen voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.



DE MOLECULAIRE SLEUTEL VINDEN

Begrijpen de wetenschappers het verband tussen een eiwit en een ziekte? Dan is hun volgende uitdaging de moleculaire sleutel te vinden die past op het eiwitslot, waardoor dat naar behoren gaat werken.

Besluiten om een medicijn te ontwikkelen voor een bepaald doelwit? Dat is het aangaan van een groot engagement qua tijd en geld. Want zodra een farmaceutisch bedrijf voor een bepaald doelwit gaat, kan het twaalf jaar duren voor het nieuwe medicijn bij de patiënten terecht komt.

Enzymen zijn eiwitten in de vorm van een slot. Zij versnellen chemische reacties door zich te binden aan de moleculen, zoals een sleutel past in een slot. Weten de onderzoekers welk(e) eiwit(ten) in de fout gaan bij een ziekte? Dan moeten ze een moleculaire sleutel vinden die past in het eiwitslot, waardoor dat weer correct gaat werken. Met deze sleutel maken ze dan een nieuw medicijn. Helaas is deze zoektocht bepaald ontmoedigend ...

De natuur helpt een handje

Heel wat geneesmiddelen in omloop komen uit natuurlijke bronnen. De eerste vermelding van mensen die natuurlijke stoffen gebruiken, zoals zoethout tegen hoest en infecties door parasieten? Die werd gevonden in Mesopotamië (in het huidige Midden-Oosten) op kleitabletten van bijna vijfduizend jaar oud.

Ook nu nog ontwikkelen wetenschappers geneesmiddelen vanuit de natuur. Ze isoleren en zuiveren hierbij de moleculen die zorgen voor het beoogde effect. Een voorbeeld? De ontdekking van trabectedine, een geneesmiddel tegen kanker, gevonden in manteldieren.

Het slot openbreken

Tijdens de Tweede Wereldoorlog werkte de beroemde natuurkundige Richard Feynman in een ultrageheim Amerikaans lab. Hij trapte er lol in om combinatieslo-

ten te breken en verbaasde zijn collega's door kluizen te openen met vertrouwelijke documenten. Wetenschappers die geneesmiddelen ontdekken, zijn net zo'n codebrekers. Ze gebruiken Feynmans trucs om de juiste moleculaire combinatie te vinden die het eiwitslot opent.

Gelukkig checken ze elke combinatie veel gericht. Ze hopen niet eenvoudigweg dat de juiste sleutel wel zal opduiken. Structuurbiologen gebruiken X-stralen om de moleculaire structuur van het eiwitslot te onderzoeken. Combinatorische chemici creëren in hun lab ware 'bibliotheken' van sleutels, die lichtjes van elkaar verschillen, door eenvoudige moleculen te combineren tot complexe. Chemici gebruiken ook krachtige zoekmachines en gegevensbanken op hun zoektocht naar andere natuurlijke en synthetische stoffen met de vereiste eigenschappen.

Net zoals Feynman zoeken ze ook uit hoe de sloten werken, zodat ze niet elke combinatie moeten proberen. Computers worden steeds krachtiger, zodat wetenschappers het gedrag en de wisselwerkingen tussen eiwitten en moleculen in detail kunnen boetsen, én in een oogwenk sleutels vanaf nul kunnen ontwerpen. Dit heet 'moleculaire modellering' en die wetenschappers zijn experts in bioinformatica: zij gebruiken computers om biologische problemen op te lossen.

De zoektocht gaat verder

Deze zoektocht kan – letterlijk – miljoenen kandidaten voor een geneesmiddel opleveren. Het synthetisch samensmeden van moleculen verhoogt het aantal potentiële stoffen enorm. Zelfs een relatief eenvoudige molecule kan door

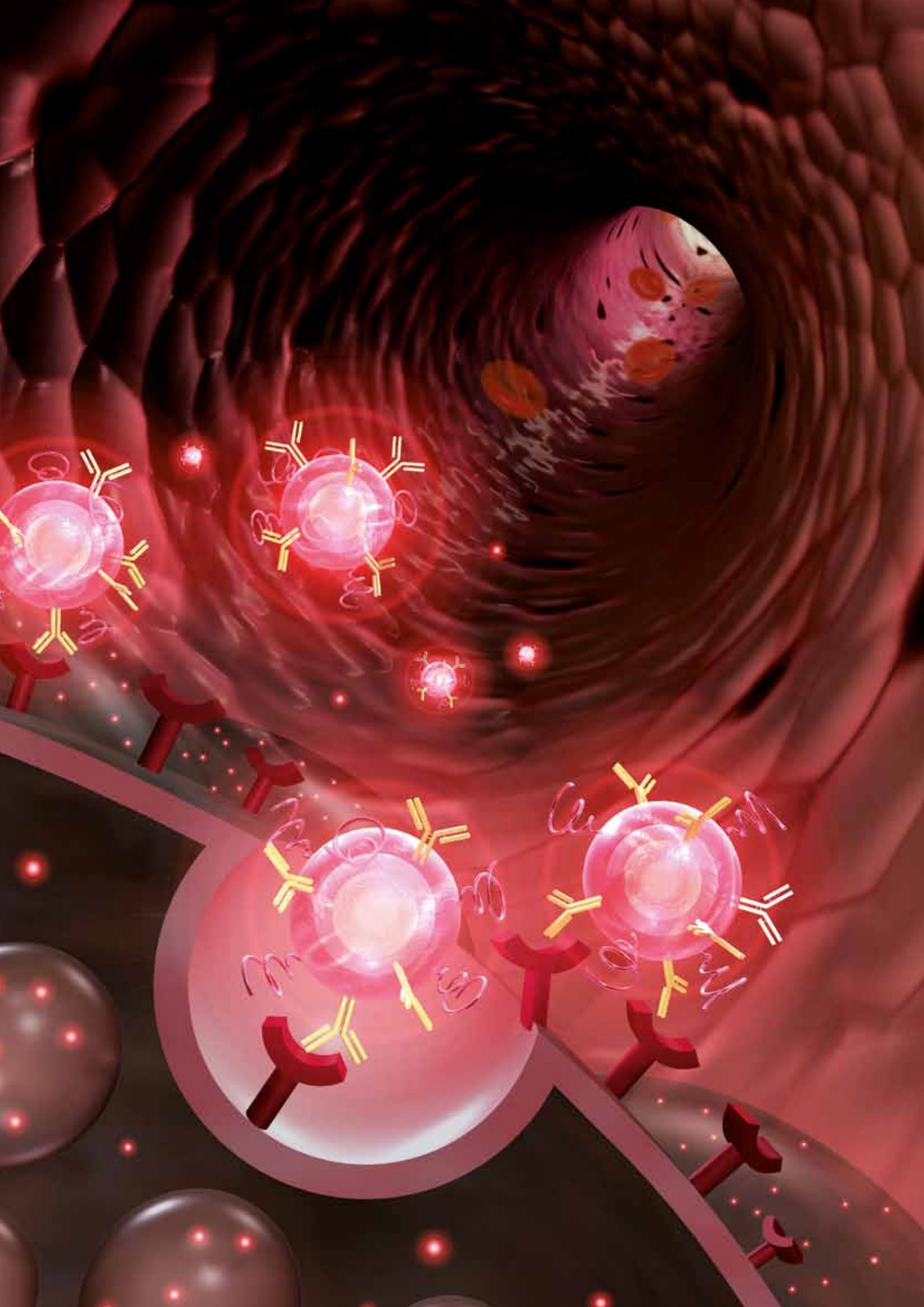
kleine aanpassingen honderden, ja zelfs, duizenden mogelijke combinaties opleveren.

Op hun zoektocht moeten de wetenschappers elke sleutel testen. Moderne laboratoria automatiseren dit proces en kunnen tot 100.000 stoffen per dag aan met behulp van 'high-throughput screening'. Robotten verdelen cellen, delen van cellen of gezuiverde eiwitten over honderden of duizenden minuscule buisjes. Elk bevat een verschillende kandidaat voor de moleculaire sleutel. De onderzoekers gaan na of er een past op het eiwitslot, wat zijn werking is op de celonderdelen, of in de cel. Door deze screening identificeren zij honderden 'hits' – mogelijke kandidaten voor een medicijn.

Kleine of grote moleculaire sleutels

De meeste geneesmiddelen zijn nog kleine moleculen. Ze vormen een diverse groep van stoffen, verkregen uit de natuur of gemaakt in het lab, maar met meestal een laag moleculair gewicht. Dat is het totale gewicht van alle atomen in de molecule.

Grote moleculen of 'biologics' worden steeds vaker gebruikt om nieuwe en gerichte behandelingen te ontwikkelen. Het zijn eiwitten uit levende bronnen zoals zoogdiercellen, en groeien in een kunstmatige omgeving. Zij kunnen meer dan tweehonderd keer groter zijn dan de kleine moleculen. 'Biologics' zullen een belangrijke rol spelen in een waaier van ziektes.



VAN MOLECULE NAAR MEDICIJN

De stoffen die het meest veelbelovend zijn om te worden ontwikkeld tot veilige en doeltreffende geneesmiddelen, worden geselecteerd en doorlopen de preklinische, chemische en farmaceutische ontwikkeling.

De sleutels bijvallen

De volgende stap heet 'hit confirmation'. Medicinale chemici gaan na of hun 'hits' niet per toeval optraden. Bijvoorbeeld omdat de molecule paste in het verkeerde slot – eiwitten kunnen meerdere sloten hebben.

Daarna onderzoeken ze elke 'hit' om uit te vissen of die misschien gelijk op bestaande geneesmiddelen – bijvoorbeeld door de stof op te lossen in water. Ook hier vallen weer heel wat 'hits' door de mand, omdat er bijvoorbeeld te veel van de stof nodig is om het slot te openen. Om de overblijvende sleutels te verbeteren, volgt er nu een 'hitexplosie'. De chemici produceren een waaier van moleculen die gelijken op de originele 'hit', in de hoop dat er eentje beter van zal werken.

De moleculaire sleutels die worden geselecteerd, zijn 'blinde sleutels': ze passen wel in het slot, maar draaien daarom nog niet. Daarom volgt nu een 'lead optimization'-etappe. Medicinale chemici verbeteren elke sleutel of 'lead', door bepaalde atomen of moleculen van plaats te veranderen. Zo proberen ze het nieuwe geneesmiddel doeltreffender en veiliger te maken, met minder bijwerkingen. Soms testen en passen ze het honderden keren aan. Is het farmaceutisch bedrijf tevreden met het resultaat? Dan patenteert het het geneesmiddel, zodat niemand zijn labuur zomaar kan kopiëren.



Preklinische ontwikkeling

In dit stadium hebben de wetenschappers dus een pak mogelijke sleutels ontdekt. Maar behandelen die ook allemaal de ziekte én zijn ze wel veilig?

De preklinische ontwikkeling identificeert snel en kostenefficiënt welke stoffen waarschijnlijk niet succesvol zullen zijn bij de mens. Is het geneesmiddel giftig, welke effecten heeft het op het organisme (farmacodynamiek) en wat is zijn lot (farmacokinetiek)? Bijvoorbeeld: hoe reist het doorheen het lichaam, hoe wordt het afgebroken, en hoe uitgescheiden: via de urine of de ontlasting? (Kortweg 'ADME' = absorptie, distributie, metabolisme, excretie). Elke kandidaat kan op elk moment de vuilbak ingaan omdat hij schadelijk is of niet doeltreffend. Omdat het zo kostelijk is om te ontdekken dat een geneesmiddel giftig is wanneer het zo goed als klaar is om op de markt te komen, doen wetenschappers er alles aan om dat in deze fase te ontdekken. Preklinische tests worden gedaan in reageerbuisjes en soms bij proefdieren. Wettelijke bepalingen in Europa, de Verenigde Staten en andere landen, verzekeren dat dierproeven alleen gedaan worden wanneer ze noodzakelijk zijn én humaan. Farmaceutische bedrijven proberen er zo weinig mogelijk te doen – bijvoorbeeld door nieuwe technieken te gebruiken die minieme dosissen van een geneesmiddel in het menselijk lichaam meten – dosissen zo klein dat ze geen kwaad kunnen aanrichten. Wetenschappers willen er nu ook al zeker van zijn dat ze het nieuwe geneesmiddel in voldoende hoeveelheden kunnen synthetiseren om de noden van de patiënten te dekken.



Moeilijke moleculen afleveren

Moet het geneesmiddel worden ingenomen of geïnjecteerd om op de juiste plaats in het lichaam terecht te komen? Ook die vraag krijgt een antwoord. Zo kunnen ze bijvoorbeeld ook bijwerkingen op een bepaald lichaamsdeel omzeilen. Pillen vergeten in te nemen, kan hun werking beïnvloeden. Recente ontwikkelingen in de geneesmiddelenaflevering helpen dit probleem te voorkomen. Tabletten die hun geneesmiddelen geleidelijk vrijgeven gedurende 24 uur, kunnen het leven van geesteszieken (zoals schizofrenen) aanzienlijk verbeteren. Zij moeten er nu niet langer aan denken meerdere tabletten in te nemen om te voorkomen dat hun symptomen weer opduiken.

Sommige geneesmiddelen hebben er moeite mee om in het juiste lichaamsdeel terecht te komen – of te blijven. Bijvoorbeeld omdat ze niet goed in water oplossen. Zodra de onderzoekers dit in de gaten krijgen, kunnen ze de wijze van aflevering aanpassen. Het resultaat: een doeltreffender geneesmiddel dat zijn weg naar de patiënt kan voortzetten.

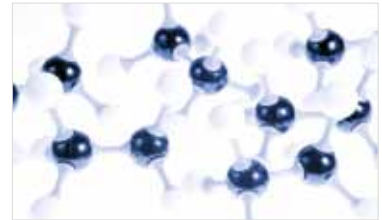


EEN NIEUW GENEESMIDDEL TOT LEVEN WEKKEN

Tijdens de preklinische ontwikkeling testten de wetenschappers het geneesmiddel buiten het lichaam. Nu zijn ze klaar om dat bij de mens te doen, en te testen of het de ziekte ook daadwerkelijk behandelt.

Klinische studies zijn de laatste kritieke stap voor het geneesmiddel klaar is om goedgekeurd te worden voor verkoop. Ja, natuurlijk is de weg van proefbuis naar patiënt lang en kostelijk. Maar er zijn geen binnenwegen: er staan ten slotte levens op het spel!

De vaakst uitgevoerde klinische studies testen nieuwe geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, of andere behandelingswijzen bij patiënten in strikt gecontroleerde omstandigheden. De autoriteiten hebben ze nodig om een behandeling goed te keuren.



Een complexe wereld met unieke uitdagingen bij elke stap

Elk geneesmiddel moet zich doorheen drie klinische fases worstelen voor het op de markt mag komen. Dit is het langste deel van het ontwikkelingsproces en duurt ongeveer 6 jaar:



1

Fase 1: onderzoekers testen het geneesmiddel bij 20 tot 100 vrijwilligers. Doelstelling? De beste dosis vinden en uitvissen of er bijwerkingen zijn. De vrijwilligers zijn meestal gezonde personen die de maatschappij willen helpen om ziektes te bestrijden.

2

Fase 2: het geneesmiddel moet zijn doeltreffendheid en veiligheid bewijzen bij 100 tot 500 patiënten die lijden aan de ziekte. Zij zijn dus de eersten die kunnen genieten van een mogelijk revolutionaire behandeling. Hun gezondheid wordt van nabij gevolgd.

3

Fase 3: duizenden patiënten in heel wat ziekenhuizen worden behandeld met het nieuwe geneesmiddel, dat vergeleken wordt met bestaande behandelingen. De doelstelling: nagaan of het nieuwe geneesmiddel beter is dan zijn voorgangers.

Heel wat geneesmiddelen laten het afweten tijdens deze klinische studies, omdat ze de verwachtingen die ze in het lab wekten, niet inlossen bij mensen. De studieresultaten komen terecht bij een regulerende instantie, die de autoriteiten aanduiden, zoals de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) of de European Medicines Evaluation Agency (EMA). Haar missie? De openbare gezondheid beschermen door na te gaan of het farmaceutische bedrijf voldoende tests uitvoerde, én dat die aantoonen dat het geneesmiddel doeltreffend en veilig is. Alleen als de autoriteiten hiervan overtuigd zijn, staan ze de commercialisering toe.

Het testen stopt overigens niet wanneer het geneesmiddel op de markt komt.

Fase 4-studies onderzoeken de veiligheid van het geneesmiddel op lange termijn, sporen zeldzame bijwerkingen op, en andere ziektes die het zou kunnen behandelen.

Waarom zo lang?

Alleen welbepaalde mensen mogen deelnemen aan een bepaalde klinische studie. De hoogste horde voor het voltooiën van de studies? Genoeg mensen vinden en aanmoedigen om eraan deel te nemen. Studies bij kankerpatiënten bijvoorbeeld nemen vele maanden tot jaren in beslag, omdat het zo lang duurt om te weten of de behandeling bij iemand aanslaat.

OVERZICHT VAN MOLECUL



BASISONDERZOEK

Onze onderzoekers speuren naar een doelwit (meestal een defect eiwit) dat we moeten raken om de ziekte aan te pakken. Daarna gaan ze op zoek naar een molecule met een effect op dat doelwit.



PREKLINISCHE ONTWIKKELING

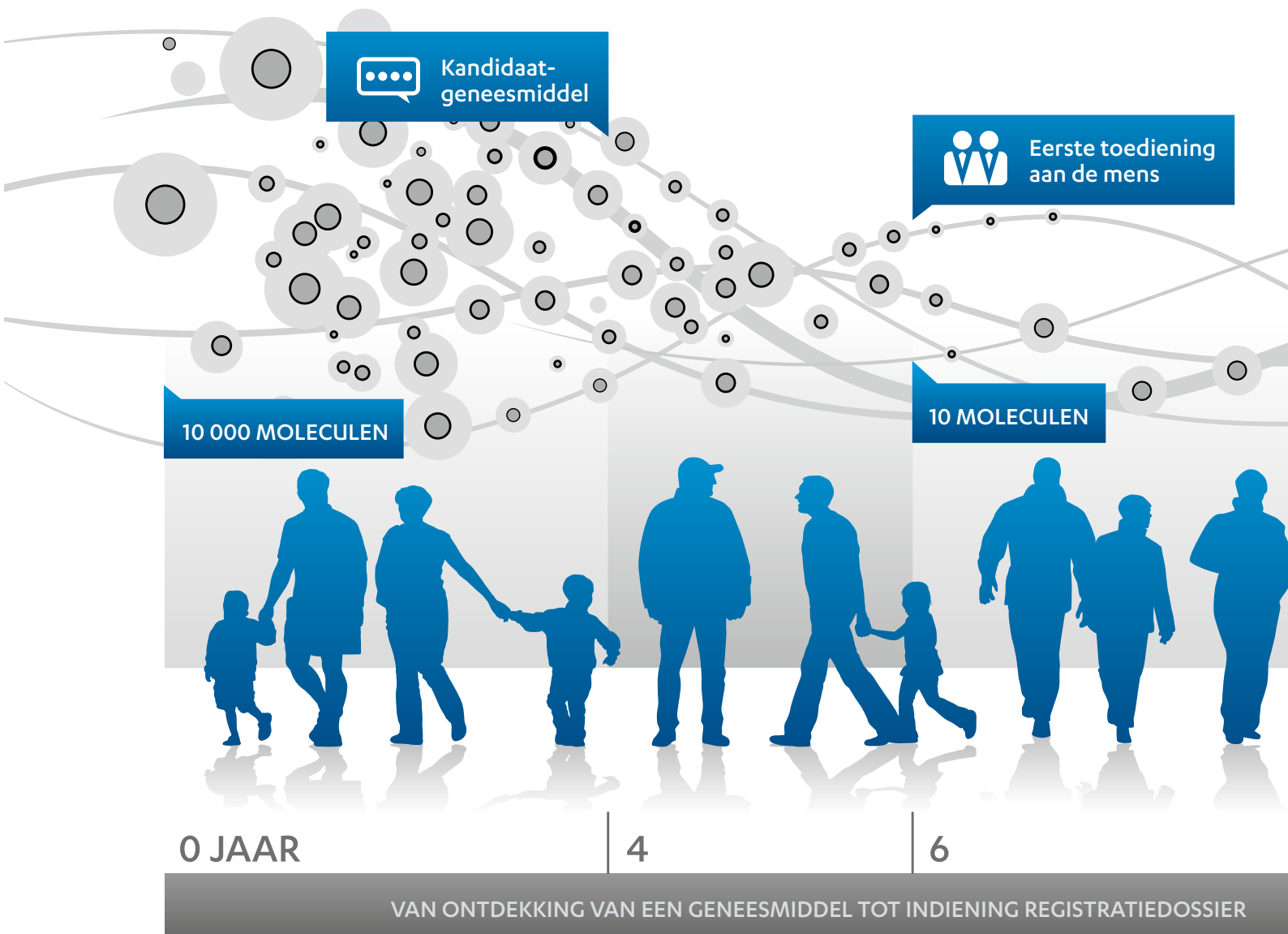
De meest belovende molecules schoppen het tot kandidaat-geneesmiddelen! Die testen we verder in de proefbuis, op cellen (in vitro), of in levende proefdieren (in vivo).



KLINISCHE STUDIES

Is het kandidaat-geneesmiddel voldoende veilig om te testen? Dan starten de klinische studies bij gezonde vrijwilligers (fase I) en patiënten (fase II en III). We onderzoeken de veiligheid van het kandidaat-geneesmiddel, en hoe het gedraagt (opname, verdeling, verwijdering).

Doelwit identificatie/ validatie	Hoge- doorvoer- screening	Van hit naar lead	Lead- optimalisatie	Preklinische ontwikkeling	FASE I	FASE II	FASE III
				Formulatie	>20-100 gezonde vrijwilligers	>100-500 patiënten	>1000-5000 patiënten
				Opschaling			Productievoorbereiding



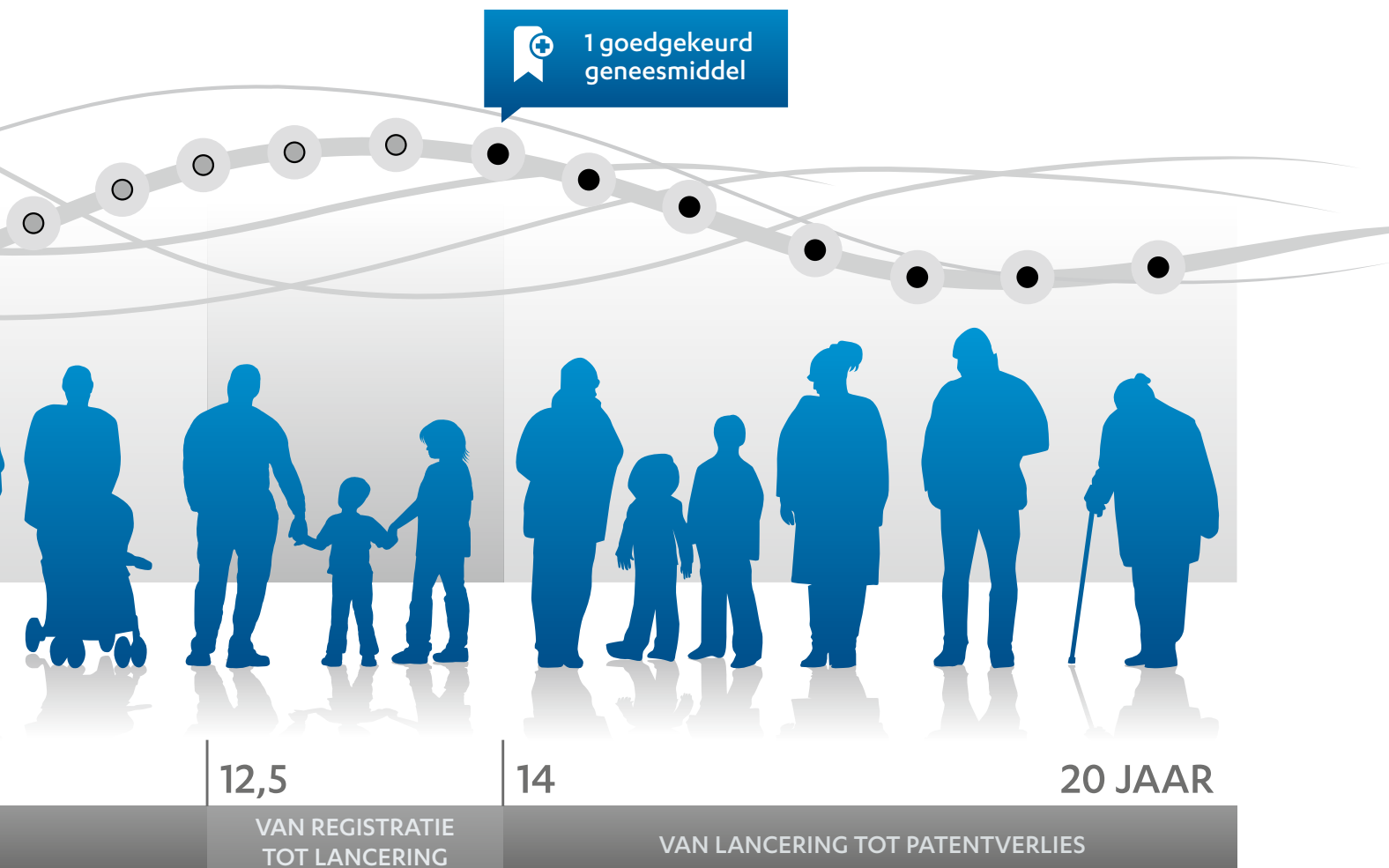
LE TOT MEDICIJN



op mensen te
rijwilligers (fase I)
heid én doeltref-
t zich in het lichaam

Alleen geregistreerde geneesmiddelen
mogen in de handel worden gebracht.
Daarom dienen we bij de overheid een
dossier in met al de gegevens uit het
basis-, preklinische en klinische
onderzoek.

Met de registratie op zak draait de productie op volle toeren. We lichten het medische
korps voor, en vragen bij de overheid een prijs en terugbetaling aan. Zo gauw we die
hebben, verdelen we het geneesmiddel bij onze klanten. De veiligheid ervan blijven we
wereldwijd bij patiënten opvolgen.





KRUISBESTUIVING VAN ONTWIKKELING EN PRODUCTIE

De registratie van een geneesmiddel was vroeger het eindpunt voor Onderzoek & Ontwikkeling (O&O), en het startpunt voor Productie. Nu wordt Productie al in de ontwikkelingsfase, lang vóór de lancering van een geneesmiddel, ingeschakeld. En blijft O&O ook ná de lancering Productie bijstaan.

In afwachting van de registratie, prijs en terugbetaling van een geneesmiddel draait de productieafdeling al op volle toeren. Eenmaal de terugbetaling is toegekend, wordt het geneesmiddel onmiddellijk naar alle landen waar de registratie is bekomen, verdeeld. Meestal betekent dat naar alle EU-lidstaten tegelijkertijd, want de meeste geneesmiddelen worden vandaag via de Europese procedure geregistreerd. Tegen de datum van lancering moet dus een immense voorraad geneesmiddelen in ons magazijn klaarstaan.

Doelstellingen uitbalanceren

Terwijl vroeger O&O na de registratie de fakkel aan Productie doorgaf, werken nu beide afdelingen praktisch gedurende de hele levenscyclus van een geneesmiddel samen. Al in een heel vroeg stadium leggen O&O en Productie de productdefinitie vast: van formulering tot productie, analyse, verpakking en verdeling. O&O focust zich op de formulering van de actieve stof in een toedieningsvorm. Productie wil dan weer het geneesmiddel op grote schaal op een kostenefficiënte, herhaalbare manier produceren, analyseren, verpakken en verdelen.

Kwaliteit inbouwen

De nauwe samenwerking tussen O&O en Productie brengt de kwaliteit van het ontwikkelings- én productieproces op een hoger niveau. O&O houdt rekening met de ervaringen van Productie. Formuleringsrichtlijnen die in het ontwikkelingslab met kleine toestellen in kleine hoeveelheden (kilo's) worden aangemaakt, moeten

door Productie in andere, grotere toestellen op commerciële schaal (tonnen) worden geproduceerd. Bij die opschaling stuit Productie soms op problemen die zich op labschaal niet voordoen.

Daarnaast ondersteunt O&O de Productie met gedetailleerde informatie over de productieparameters die de kwaliteit van het afgewerkte product beïnvloeden.

Technologische innovatie

De opbrengst per batch verhogen en de productiecost per eenheid verlagen is een continue uitdaging voor Productie. Dat betekent concreet: de technologische vernieuwingen op de voet volgen én toepassen op productie- en analyseprocessen. Zo blijven we competitief op de farmaceutische markt. En kunnen we vragen van de registratieautoriteiten anticiperen of gedetailleerd beantwoorden. Bijvoorbeeld over de aanwezigheid van onzuiverheden of afbraakproducten in ons geneesmiddel. Die zijn met de laatste nieuwe (gevoeligere) analysemethoden beter op te sporen. Indien nodig, passen we het productieproces, of zelfs de formulering, van het geneesmiddel aan om een nóg zuiverder product te bekomen.

Geneesmiddelen van topkwaliteit

De kwaliteitsbewaking ziet erop toe dat het volledige productieproces volgens de Good Manufacturing Practice (GMP)-richtlijnen verloopt. Zo zijn alle procedures vastgelegd in werkvoorschriften (SOP's of Standard Operating Proce-

dures), en is het personeel getraind en gekwalificeerd om die uit te voeren. De analyselaboratoria controleren continu de kwaliteit en stabiliteit van de geneesmiddelen die Productie aflevert. Die moeten volledig overeenkomen met wat in het registratiedossier is opgenomen. En Productie bekijkt samen met O&O hoe ze geneesmiddelen onzichtbaar kunnen 'labelen', bijvoorbeeld door een ongevaarlijke merkstof toe te voegen. Zo is een origineel product altijd te onderscheiden van illegale namaakproducten.

Geolied proces

En hoe geraakt het afgewerkte geneesmiddel op tijd bij de klant? Dankzij de planningseenheid van Productie die verkoopvooruitzichten hertaalt in een concrete planning voor de productie en verdeling. Zij geeft bijvoorbeeld het signaal om nieuwe machines te ontwerpen ('engineering') voor de productie of verpakking van geneesmiddelen. Of om de verpakking en de bijsluiters conform de registratie-eisen te drukken. En ze regelt het transport van de geneesmiddelen onder de juiste condities (bijv. koelkasttemperatuur) naar de klanten.





PRIJS EN VOORLICHTING

Wie beslist over de prijs en terugbetaling van een geneesmiddel? Met welke elementen wordt rekening gehouden? En wie introduceert het geneesmiddel bij het medische korps?

Onze gezondheidseconomiespecialisten van Health Economics, Market Access & Reimbursement (HEMAR) bereiden het prijs- en terugbetalingsdossier voor. Zij wachten niet tot een geneesmiddel geregistreerd is. Al op het einde van de fase 2-klinische studies kijken zij mee over de schouder van Onderzoek & Ontwikkeling. Hun bezorgdheid: welke publieksprijs moeten we voor het geneesmiddel vragen om onze kosten te recupereren? Is die prijs verdedigbaar in vergelijking met die van bestaande therapieën? Hebben we de therapeutische (meer)waarde van het geneesmiddel voldoende wetenschappelijk onderbouwd om terugbetaling te verkrijgen én te behouden?

De prijs- en terugbetalingsprocedure verschilt van land tot land. In België dienen we een prijsaanvraag in bij het ministerie van Economische Zaken. Binnen de 90 dagen deelt de minister de maximumprijs mee. Hij houdt hierbij rekening met onze kosten én de belangen van de patiënt.

Groen licht voor terugbetaling?

Op dezelfde dag als de prijsaanvraag doen we een aanvraag tot terugbetaling bij de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV. Daarin zetelen vertegenwoordigers van de universiteiten, ziekenfondsen, beroepsverenigingen van artsen en apothekers, geneesmiddelenindustrie, en van het ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Economische Zaken en Budget. Er is een tweederde meerderheid nodig om de terugbetaling te aanvaarden. Indien deze niet bereikt wordt dan beslist de minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Krijgen we een 'ja' voor terugbetaling, dan wordt

de vergoedingsbasis vastgelegd. Dat is de 'toepasbare' prijs, die meestal lager is dan de maximumprijs. De vergoedingsbasis en zijn modaliteiten bepalen ook het remgeld, dat is de som die de patiënt zelf dient te betalen bij aankoop van het geneesmiddel. De terugbetalings-procedure duurt 180 dagen. De minister neemt zijn/haar beslissing binnen deze termijn. Deze beslissing wordt dan ongeveer drie maanden later in het Belgisch Staatsblad gepubliceerd. Na zijn registratie duurt het dus ongeveer negen maanden om voor het geneesmiddel een prijs én terugbetaling te verkrijgen.

Even goed of beter?

Hebben we wetenschappelijke bewijzen voor de therapeutische meerwaarde van ons geneesmiddel tegenover de huidige standaardtherapie? Dan kan het een klasse 1 worden en kan het geneesmiddel een hogere prijs en dus vergoedingsbasis krijgen tegenover de standaardtherapie. Zonder meerwaarde, hoort het in klasse 2 met een prijs en vergoedingsbasis die zeker niet hoger is.

Gaat het om een generisch geneesmiddel of 'wit product'? De vergoedingsbasis van zulk klasse 3-geneesmiddel ligt minstens 30% lager dan die van de standaardtherapie.

Vergoedingsvoorwaarden

We onderhandelen met het CTG ook over de vergoedingsvoorwaarden. Wordt het geneesmiddel voor álle of voor maar enkele van de geregistreerde indicaties terugbetaald? Moet de arts het medisch dossier van zijn patiënt ter inzage houden, of bepaalde gegevens naar het

ziekenfonds sturen om terugbetaling te bekomen? Moet die arts een bepaalde specialiteit (bijv. psychiatrie, oncologie) hebben? En geldt de terugbetaling even goed in als buiten het ziekenhuis?

Voorlichting en reclame

Na de officiële lancering van het geneesmiddel, maar ook in beperkte mate al tijdens de prijs- en terugbetalingsprocedure, bezoeken onze medische vertegenwoordigers het artsencorps. Hun gespreksonderwerp? Alle gegevens uit de bijsluiter. Heeft de arts een vraag buiten de bijsluiter? Dan speelt de vertegenwoordiger die door aan ons medisch departement en dat neemt zélf contact op met de arts. Dat departement geeft ook voordrachten op medische congressen en organiseert wetenschappelijke meetings met specialisten uit de gezondheidszorg om het geneesmiddel en zijn wetenschappelijke achtergrond toe te lichten.

Alle activiteiten die we voor de mensen werkzaam in de gezondheidszorg organiseren, worden streng gereguleerd door de overheid. Daarbovenop hebben we een huisreglement ontwikkeld waaraan alle bedrijven zich moeten houden. Al die regels vallen onder de noemer Health Care Business Integrity.

Na de lancering is het geneesmiddel wereldwijd ter beschikking en komen soms nieuwe bijwerkingen aan het licht. Via spontane meldingen van artsen of apothekers, of door systematisch onderzoek van de firma zélf (soms opgelegd door het European Medicines Agency (EMA), bijv. voor biologische moleculen).



PATIENTEN WEER HOOP GEVEN

De miniaturisatie van de elektronica, en de digitale snelweg, bieden ons enorme mogelijkheden. Om uw gezondheidstoestand nóg beter op te volgen, en een therapie met ‘intelligente’ medicatie op úw maat te ontwikkelen.

Nieuwe medicijnen ontwikkelen en produceren om wereldwijd patiënten nóg beter te behandelen, dat is onze uitdaging. Maar we zijn méér dan fabrikanten van medicijnen. Iedere patiënt is voor ons uniek en verdient een behandeling ‘op maat’. Wat zijn onze streefdoelen? Een continue opvolging van uw gezondheidstoestand en de diagnose van uw ziekte in een heel vroeg stadium. Medicatie die voor u doeltreffend en gebruiksvriendelijk is, ondersteuning van uw persoonlijke verzorgers, en uw opvolging na de therapie. Samen met uw arts, apotheker en andere gezondheidswerkers willen we uw persoonlijke gids zijn in ‘ziekte en gezondheid’.

Hoe ziet ons toekomstbeeld eruit als alle puzzelstukjes, die we al realiseerden of nog verfijnen, samenvallen? We lichten alvast een tipje van de sluier ...

Sensor praat met mobieltje

Door de miniaturisatie van de elektronica slagen we erin om heel kleine sensoren te ontwikkelen die zonder hinder op het lichaam worden gedragen. Ze registreren de klok rond lichaamsparameters (bijv. bloeddruk, hartritme, glucosespiegel, beweging, hersenactiviteit). Komt u in de buurt van uw mobieltje? Dan zenden de sensoren hun data automatisch (via Bluetooth) naar een website waar ze in gezondheidsinformatie worden hertaald. En die kan u en uw arts dan weer opvragen. Zo krijgt u deskundig advies op úw maat.

Maatwerk

Welk medicijn werkt het best voor ú? Met biomarkers (bijv. in uw bloed) sporen we uw ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium op. Onze kennis over ziekten

(precieze oorzaak, subtypen, enz.) en de genen groeit nog elke dag. Op basis van de diagnose van (het subtype van) uw ziekte, én uw genetische profiel, selecteren we het geneesmiddel dat voor u de grootste slaagkansen heeft. Onze huidige hiv-behandeling is een mooi voorbeeld van zo’n ‘maatwerk’.

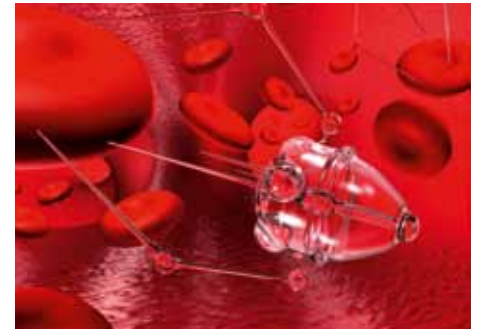
‘Intelligente’ verpakking en toedieningsvorm

Uw therapie correct en trouw opvolgen is niet altijd gemakkelijk. Vindt u de bijsluiter een saaï document dat u zelden leest? Leuke pictogrammen op de verpakking geven u alvast de meest noodzakelijke informatie. En een persoonlijke foto op het doosje (bijv. van uw gezin) motiveert u elke dag om uw therapie vol te houden. Vergeet u uw medicatie wel eens in te nemen? Geen nood. Een beltoon in de verpakking herinnert u hieraan. En drukt u de tablet eruit? Dan registreert de verpakking automatisch de datum, het tijdstip, en welke tablet u hebt ingenomen. Bij het ‘inlezen’ van de verpakking (door u, uw arts of apotheker) verschijnt uw therapietrouwprofiel. En met ‘intelligente’ toedieningsvormen voor geneesmiddelen verhogen we nog uw comfort. Bijvoorbeeld vormen met verlengde werking, of automatische afgifte (bijv. na het signaal van een sensor).

Digitale snelweg

Om tot ‘maatwerk’ te komen, gebruiken we data van anonieme patiënten van over heel de wereld. We verruimen onze kennis over ziekten en de respons van patiënten op medicijnen. De uitwisseling van anonieme patiëntengegevens tussen gezondheidsportalen, ziekenhuizen,

huisartsen en laboratoria wereldwijd, is dan ook een must. En de digitale toegangspoorten tot die data openen of openhouden, én deze data beheren, is dan ook onze ultieme uitdaging voor de toekomst.



Toekomstdromen ...

Bij een kankerpatiënt wordt op de operatietafel een stukje tumor weggesneden. Dat wordt op een chip gelegd, en die bepaalt in enkele minuten tijd het tumortype én het genetische profiel van de patiënt. De arts weet dan meteen welk geneesmiddel het beste strijdwapen tegen de tumor is. En dat brengt hij dan onder de vorm van een minuscuul draadje rechtstreeks in de tumor.

Een epilepsiepatiënt draagt een pet of hoed waarin een apparaatje schuilt dat continu zijn hersenactiviteit meet. Het is een minuscuul EEG-toestelletje, zo groot als een suikerklontje. Meet dat een abnormale hersenactiviteit die een epilepsieaanval voorspelt? Dan krijgt de patiënt via een ‘intelligente’ toedieningsvorm onmiddellijk een medicijn toegediend dat de aanval onderdrukt. En de patiënt kan weer veilig de baan op!

EEN TEAM, EEN MISSIE

Ons team zet zich elke dag in om het leven van miljoenen mensen beter te maken

