

DRUG REPURPOSING

REMEDi4ALL bouwt een Europees platform voor *drug repurposing*

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

Het in september 2022 gelanceerde project REMEDI4ALL heeft als doel een Europees platform neer te zetten dat het gebruik van bestaande geneesmiddelen voor nieuwe indicaties (*drug repurposing*) kan faciliteren en daarmee versnellen. Dr. Heleen van der Meer en drs. Dunja Huijbers zijn vanuit ZonMw betrokken bij REMEDI4ALL.

Drug repurposing heet het in het Engels, letterlijk vertaald het 'herdoelen' van een geneesmiddel. Oftewel het zoeken naar nieuwe therapeutische indicaties voor bestaande geneesmiddelen. Dat is op zich geen nieuwe tak van sport, beaamt Dunja Huijbers. "Klassieke voorbeelden van *drug repurposing* zijn onder andere aspirine, dat van een pijnstiller evolueerde tot een geneesmiddel voor secundaire preventie van een hartinfarct, en thalidomide, dat van een middel tegen ochtendmisselijkheid bij zwangere vrouwen evalueerde tot een geneesmiddel voor de behandeling van multipel myeloom. Ook bekend is natuurlijk sildenafil; ooit ontwikkeld om angina pectoris mee te behandelen, maar onder de naam Viagra® wereldwijd bekend geworden als middel tegen erectiele disfunctie."

"In deze gevallen gaat het om zogeheten *hard repurposing*, een nieuwe indicatie voor een geneesmiddel in een totaal ander medisch vakgebied dan de eerdere indicatie", vult Heleen van der Meer aan. "Naast *hard repurposing* is er ook *soft repurposing*, een nieuwe indicatie die in het verlengde ligt van de eerdere indicatie. Bijvoorbeeld *repurposing* van trastuzumab, dat is geïndiceerd voor de behandeling van borstkanker en later ook een indicatie heeft gekregen voor de behandeling van maagkanker."

Met name *hard repurposing* van medicijnen waar geen patent meer op zit, is geen vanzelfsprekendheid. Van der Meer: "Talrijke barrières, zowel economische, regelgevende, als beleidsmatige, en inefficiënties, zoals gefragmenteerd ecosysteem, gebrek aan patiëntgerichtheid in het onderzoeksproces, houden deze innovatie tegen. REMEDI4ALL wil *drug repurposing* faciliteren juist daar waar dat niet vanzelf gaat.¹ Zoals bij zeldzame aandoeningen, kanker of opkomende bedreigingen voor de publieke gezondheid zoals COVID-19."

One-stop shop

Zoals al aangegeven, *drug repurposing* is niets nieuws en gebeurt ook voortdurend. Huijbers: "Een arts merkt bijvoorbeeld in de klinische praktijk dat een geneesmiddel ook een positief effect heeft op een comorbiditeit van een patiënt. Dat kan een signaal zijn dat het middel ook bij die aandoening succesvol kan worden ingezet." Van der Meer vult aan: "Of een onderzoeker stuit op een mogelijke nieuwe indicatie van een geneesmiddel als uit eigen onderzoek of uit literatuur blijkt dat het aangrijpingspunt van het geneesmiddel ook een rol speelt bij een andere aandoening. En tegenwoordig leveren ook *artificial intelligence* en *in silico* onderzoek naar biochemische routes die een rol spelen in een aandoening aanwijzingen op voor een nieuwe indicatie voor bestaande geneesmiddelen."

Het probleem in de praktijk is echter dat de mensen die deze ontdekkingen doen vervolgens in veel gevallen niet de kennis, tijd en/of mogelijkheden hebben om hun ontdekking verder te brengen richting de patiënt. Welke volgende stap is nodig? Wie heeft daarvoor de benodigde technieken en kunde in huis en is bereid die volgende stap te ondernemen? Welke organisaties houden zich bezig met dit nieuwe indicatiegebied en zijn wellicht bereid het proces te financieren?

Huijbers: "REMEDi4ALL heeft als doel hiervoor op Europees niveau een geharmoniseerde, gecoördineerde en toegankelijke infrastructuur op te zetten; een *one-stop shop* waar iedereen met een goed idee de benodigde expertise, in-



Heleen van der Meer

strumenten en middelen kan vinden om het proces voort te zetten. Hiervoor zijn we begonnen een infrastructuur op te zetten met voldoende kennis en mogelijkheden om de hele ontwikkeling – van eerste vermoeden voor een nieuwe indicatie tot goedkeuring door de EMA en vergoeding ervan – te faciliteren. Want, zoals gezegd, in de huidige praktijk is dat nu vaak een lange en moeizame route. Met als gevolg dat menig goed idee of eerste aanzet tot *drug repurposing* eindigt bij een publicatie erover in een vakblad en de patiënt nooit zal bereiken of hooguit off-label voorgeschreven wordt voor de nieuwe indicatie. Het off-label toepassen van een generiek geneesmiddel voor een nieuwe indicatie kan voor patiënten weliswaar betekenisvol zijn, maar is niet ideaal.

Binnen REMEDI4ALL wordt de onderzoeker aangespoord alvast vooruit te denken over de volgende stap in het proces en gefaciliteerd om deze stap te zetten als het zover is."

Matchmaker

REMEDi4ALL – een acroniem voor *REpurposing of MEDicines 4ALL* – is een door de Europese Commissie voor vijf jaar (2022-2027) gefinancierd Europees consortium dat bestaat uit 24 partners. Variërend van universiteiten en andere onderzoeksinstituten tot belangenbehartigers voor onderzoek naar zeldzame ziekten, het Belgische Anticancer Fund, het Nederlandse ZonMw, regelgevende instanties, experts op het gebied van *health technology assessment* en de farmaceutische industrie.



Dunja Huijbers

Van der Meer: "Deze 24 partners vormen vooralsnog de infrastructuur die het mogelijk moet maken vanuit een idee voor *repurposing* uiteindelijk te komen tot registratie en vergoeding van het medicijn voor een nieuwe indicatie. Terwijl het platform wordt gebouwd, geeft het REMEDI4ALL-project geïnteresseerde partijen reeds de mogelijkheid om deel te nemen via de *REMEDi4ALL Concierge*-portal. Dit brengt de indieners nu al – voor zover dat mogelijk is – in contact met consortiumpartners die de aanvrager kunnen helpen het idee verder uit te werken en in praktijk te brengen. Van onze kant leren we uit deze portal op welke gebieden de behoeften van aanvragers liggen. Ook werkt REMEDI4ALL aan de ontwikkeling van diverse trainingsmodulen over het hoe, waarom en waar uitvoeren van bijvoorbeeld *in silico* onderzoek."

Huijbers: "ZonMw heeft als onderdeel van REMEDI4ALL een wereldwijd netwerk van financiers opgezet, het REMEDI4ALL Funders Network. Ook werken we aan een 'Funding Radar', een tool die het gemakkelijk moet

maken potentiële financiers te vinden voor een specifiek *repurposing*-project of bepaalde stappen daarin. Want het kan lastig zijn voor een onderzoeker die via *drug repurposing* ineens in een ander medisch veld op zoek moet gaan naar financiering. De Funding Radar van REMEDI4ALL is daarmee een matchmaker tussen financiers en onderzoekers."

Gunstiger beleidsklimaat

Om het REMEDI4ALL-platform te testen, te optimaliseren en de robuustheid te garanderen ondersteunt en volgt het platform nu actief vier demonstratieprojecten: één voor alveolair kanker, één voor COVID-19, één voor osteogenesis imperfecta en één voor multipole sulfatasedeficiëntie. Huijbers: "Deze demonstratieprojecten moeten duidelijk maken wat projecten precies nodig hebben, tegen welke knelpunten ze aanlopen en natuurlijk of de infrastructuur doet waarvoor hij beoogd is. En daarnaast leveren de demonstratieprojecten, als alles goed gaat, natuurlijk nieuwe medicatie op voor deze aandoeningen."

"Om uiteindelijk het medicijn voor de nieuwe indicatie bij de patiënt te brengen, is bij voorkeur registratie door de EMA of een nationale autoriteit (zoals CBG) en vergoeding wenselijk", vult Van der Meer aan. "De huidige registratie- en vergoedingsprocedures zijn echter niet optimaal ingericht voor *drug repurposing*. REMEDI4ALL werkt daarom ook aan het creëren van een gunstiger beleidsklimaat voor *drug repurposing* door de belangrijkste stakeholders samen te brengen in een debatforum, om de huidige barrières te identificeren en creatieve oplossingen en prikkels te verkennen."

DRUP versus REMEDI4ALL

Ten slotte nog dit. Tijdens het lezen van het bovenstaande verhaal zal menigeen die vertrouwd is met het oncologisch werkveld ongetwijfeld gedacht hebben: hé, maar daar hebben we toch DRUP voor? Oftewel het Nederlandse Drug Rediscovery Protocol. Huijbers: "DRUP is een mooi voorbeeld van hoe *drug repurposing* in de praktijk kan worden gebracht. We kunnen als REMEDI4ALL dan ook veel leren van DRUP, als voorbeeld hoe de samenwerking met de farmaceutische industrie bij *drug repurposing* kan worden geregeld. Naast dit mooie voorbeeld verkennen we binnen REMEDI4all verdere opties, want het 'DRUP-model' is niet voor alle *drug repurposing*-projecten van toepassing of mogelijk. Daarnaast richt de DRUP-studie zich uitsluitend op de oncologie. REMEDI4all is ziekte-agnostisch." ■

Op 6 en 7 maart 2024 vindt in Barcelona het eerste internationale congres voor *drug repurposing* plaats – co-georganiseerd door REMEDI4ALL, Beacon & C-Path.

REFERENTIE

1. *REpurposing of MEDicines 4ALL*. Te raadplegen via remedi4all.org/