

Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar ... □

- Het thalidomide-drama eind jaren '50 en begin jaren '60 heeft ertoe geleid dat voor het toekennen van de vergunning ("de registratie") van een geneesmiddel strenge eisen worden gesteld, met als gevolg dat de ontwikkeling van een geneesmiddel (te?) lang duurt.
- Wanneer een veelbelovend geneesmiddel voor een ernstige aandoening in ontwikkeling is, wensen patiënten en artsen wel daar zo vlug mogelijk over te beschikken.
- Overal ter wereld, ook op Europees niveau, wordt meer en meer aandacht besteed aan de mogelijkheid de vergunning van een veelbelovend geneesmiddel vlugger (op basis van beperkte evidentie) toe te kennen, eventueel op voorlopige basis.
- Een dergelijke versnelde procedure kan ertoe leiden dat, meer dan met de reguliere vergunning, geneesmiddelen gebruikt worden met slechts beperkte evidentie omtrent hun risicobatenverhouding.
- Een evaluatie van de vergunningen toegekend door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in de jaren 2009 tot 2013 voor antikankermiddelen toont dat er op het ogenblik van toekennen van de vergunning, maar ook nadien, slechts beperkte informatie over de invloed op de overleving en over de levenskwaliteit bestond.

Commentaar van het BCFI. Het BCFI is van oordeel dat een versneld ter beschikking komen van veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen in sommige gevallen verantwoord is, maar op voorwaarde dat er toch voldoende aandacht is voor de evidentie in verband met de risicobatenverhouding. Dit moet zo goed mogelijk garanderen dat er uiteindelijk winst is voor de betrokken patiënten, en er mag niet vergeten worden dat er van de gemeenschap een grote solidariteit wordt gevraagd.

Inleiding

- Meer en meer wordt door patiënten en hun artsen (en ook door de farmaceutische industrie) gepleit voor een vroeger ter beschikking stellen van veelbelovende geneesmiddelen die een antwoord zouden kunnen geven op een reële, tot nu toe niet afdoend beantwoorde nood (*unmet medical need*). Reeds in de tachtiger jaren vroegen activisten dat beloftevolle HIV-middelen onmiddellijk zouden ter beschikking worden gesteld, zonder het resultaat van de langdurige registratieprocedure af te wachten. Deze vraag wordt in de laatste jaren meer en meer gesteld voor geneesmiddelen voor behandeling van aandoeningen met een ernstig, dikwijls lethaal, verloop, vooral antikankermiddelen en weesgeneesmiddelen.
- Naar aanleiding van het thalidomide-drama werden de eisen voor het toekennen van de vergunning ("registratie") van een geneesmiddel in de jaren '60 duidelijk verstrengd. De fabrikant moet sindsdien uitgebreide studies bij het dier (o.a. over teratogeniteit en embryotoxiciteit) en klinische studies bij de mens voorleggen, met aantonen van een aanvaardbare risicobatenverhouding. Dit heeft ertoe geleid dat de ontwikkeling van een geneesmiddel, van concept tot het op de markt komen, vele jaren duurt.



Thalidomide (toenmalige specialiteitsnamen o.a. Softenon® en Contergan®) werd ontwikkeld in Duitsland en daar op de markt gebracht in 1957 als sedativum en hypnoticum en in de jaren nadien ook in andere landen zoals België; later werd het ook gebruikt tegen nausea, meer specifiek tegen ochtendbraken bij zwangeren. Eind van de jaren '50 en begin van de jaren '60 werden in Duitsland en elders (bv. in België) baby's geboren met congenitale afwijkingen waaronder de zeer zeldzame focomelie, d.w.z. onderontwikkeling van de lange beenderen. Het feit dat meerdere baby's met deze zeer zeldzame aangeboren aandoening werden gezien, leidde tot een zoektocht naar de oorzaak, en de mogelijkheid dat het ging om een gevolg van inname van thalidomide door de moeder werd uiteindelijk bevestigd.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan volgende items.

- Hoe krijgt men toegang tot een geneesmiddel?
- Wie betaalt?
- Enkele commentaren.

Hoe krijgt men toegang tot een geneesmiddel?

- Algemeen geldt dat geneesmiddelen slechts op de markt komen, en dus beschikbaar zijn (maar niet noodzakelijk terugbetaalbaar), nadat een vergunning voor het in de handel brengen (“registratie”) is afgeleverd.
- Er zijn wel een aantal mogelijkheden om reeds voordat de vergunning is toegekend, toegang te hebben tot geneesmiddelen: deelname aan klinische studies en deelname aan programma’s voor “gebruik in schrijnende gevallen” en aan “medische noodprogramma’s”. Deze programma’s laten inderdaad toe een veelbelovend geneesmiddel zeer vroeg in de ontwikkelingsfase te gebruiken (zie website Belgisch Geneesmiddelenagentschap (FAGG))¹.



- **Klinische studies**

Klinische studies worden in België geregeld door de wet op de “experimenten op de menselijke persoon” van 7 mei 2004, die gebaseerd is op de Europese Richtlijn (“*Directive*”) 2001/20/EG van 4 april 2001². De Belgische wet legt een aantal verplichtingen op, o.a. goedkeuring van het protocol van de studie door een commissie medische ethiek, geïnformeerde toestemming van de proefpersonen, verzekering... De lijst van de door het Belgische Geneesmiddelenagentschap (FAGG) goedgekeurde klinische studies is terug te vinden op de website van het FAGG³

- **Programma’s voor “gebruik in schrijnende gevallen” (*compassionate use*) en “medische noodprogramma’s” (*medical need programs*)**

- **Programma’s voor “gebruik in schrijnende gevallen” (*compassionate use*).** Een dergelijk programma kan worden opgestart voor niet-vergunde geneesmiddelen, en dit voor patiënten met een chronische of ernstig invaliderende aandoening, of indien geoordeeld wordt dat de aandoening levensbedreigend is en onvoldoende kan worden behandeld met vergunde geneesmiddelen.
- **“Medische noodprogramma’s” (*medical need programs*).** Het gaat daarbij om geneesmiddelen die reeds over een vergunning beschikken, maar niet voor de indicatie die men beoogt. Ook hier dient het te gaan om een aandoening met ernstig impact of een levensbedreigende aandoening, die niet bevredigend behandeld kan worden met een middel dat voor deze indicatie vergund is.

- Er wordt overal ter wereld meer en meer aandacht besteed aan de mogelijkheid om versnelde toekenning van de vergunning te bevorderen. In dit verband komen de begrippen *adaptive licensing en adaptive pathways* naar voren⁴. Het idee achter deze begrippen is dat van bij het begin van de ontwikkeling van een geneesmiddel, de fabrikant in interactie treedt met andere partijen, zoals de geneesmiddelenagentschappen. Het recente *PRIME (PRiority Medicines)-initiatief* van Europa moet ook in dit verband gezien worden.⁵

- Sinds 2006 bestaat bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de “voorwaardelijke vergunning” (*conditional marketing authorisation*), een procedure die toelaat geneesmiddelen sneller te vergunnen.⁶ Deze vergunning geldt voor één jaar maar is jaarlijks hernieuwbaar. Deze procedure maakt het mogelijk een geneesmiddel op de markt toe te laten waarvoor de evidentie voor een aanvaardbare risico-batenverhouding onvoldoende is om een reguliere vergunning toe te staan. Het bedrijf wordt verondersteld na commercialisering verder evidentie te verwerven, niet alleen in verband met ongewenste effecten maar ook in verband met doeltreffendheid, die dan moet toelaten de definitieve vergunning toe te kennen.

- Daarnaast is er de Europese procedure van “vergunning onder uitzonderlijke omstandigheden” (*marketing authorisation under exceptional circumstances*).⁷ Daarbij gaat het om het toekennen van de vergunning wanneer men niet verwacht dat, in tegenstelling tot de “voorwaardelijke vergunning”, de aanvrager in staat zal zijn na de vergunning bijkomende evidentie te verzamelen, bijvoorbeeld omdat de betrokken aandoening zo zeldzaam is.

Wie betaalt?

Innovatieve geneesmiddelen, bv. antikankermiddelen en weesgeneesmiddelen, zijn zeer duur, volgens velen te duur.

- Voor klinische studies en voor de programma's voor "gebruik in schrijnende gevallen" en de "medische noodprogramma's" betaalt het verantwoordelijk bedrijf.
- Eens de vergunning van een geneesmiddel is toegekend, kan het bedrijf de terugbetaling door de ziekteverzekering (RIZIV) aanvragen. Daarnaast is er bij het RIZIV voor middelen die beantwoorden aan een reële nood, een procedure voor een vroege toegang: artikel 81 voorziet, indien voor een geneesmiddel de voorgelegde evidentie onvoldoende is voor een klassieke terugbetaling, een voorwaardelijke terugbetaling (zie website RIZIV en website KCE)⁸. Deze voorwaardelijke terugbetaling geldt voor een termijn van drie jaar gedurende dewelke het bedrijf bijkomende evidentie kan verwerven, die eventueel kan leiden tot een definitieve terugbetaling.
- Ook bestaat er bij het RIZIV een programma "onbeantwoorde noden" (*unmet medical need*) voor tijdelijke tegemoetkoming voor geneesmiddelen waarvoor bij het FAGG een programma voor "gebruik in schrijnende gevallen", of een "medisch noodprogramma" is gestart.⁹
- Het Bijzonder SolidariteitsFonds (BSF) kan in beperkte gevallen bij een zeer ernstige aandoening tussenkomen voor medische kosten waarvoor geen terugbetaling voorzien is (zie website KCE).¹⁰

Enkele commentaren

- De mogelijkheid om een innovatief, dikwijls levensreddend geneesmiddel te gebruiken alvorens het vergund is en/of terugbetaald is, en de mogelijkheid om het vergunningsproces te versnellen, beantwoorden aan een terechte wens van de patiënt en zijn arts, maar zeker ook van de industrie. Toch roept dit een aantal bedenkingen op, zoals besproken door een aantal onafhankelijke organisaties waaronder *La Revue Prescrire* en de *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten (klik hier en hier).^{11,12}

- Men kan zich afvragen of deze versnelde procedures zo onverdeeld gunstig zijn voor de patiënt. Ze leiden er zeker toe dat in sommige gevallen patiënten blootgesteld worden aan middelen die onvoldoende doeltreffend zijn en/of te veel ongewenste effecten hebben. Het is dan ook essentieel dat de evidentie die moet leiden tot de vergunning, sterk genoeg is: blootstellen van patiënten aan potentieel schadelijke stoffen kan enkel als er voldoende bewijs is voor een potentieel gunstig effect op de gezondheid. Vanzelfsprekend moet rekening gehouden worden met het feit dat het dikwijls gaat om een zeer ernstige, levensbedreigende aandoening.

- De ervaring heeft geleerd dat de voorwaarde om na het toekennen van de vergunning of de terugbetaling, verdere evidentie te verzamelen, in de praktijk slechts beperkt gerealiseerd wordt.¹³ Daarenboven levert *postmarketing-surveillance*, hoe nodig ook, in de meeste gevallen onvoldoende sterke evidentie: het gaat dikwijls om observationele gegevens, bijvoorbeeld gebaseerd op grote gegevensbestanden die niet werden opgesteld om te gebruiken voor dergelijk observationeel onderzoek. De informatie op die manier bekomen, kan wel een aanvulling betekenen bij gerandomiseerde gecontroleerde studies, maar kunnen deze niet vervangen.

- Het is ook moeilijker om patiënten (en hun artsen) nog te overtuigen van deelname aan gecontroleerde studies na het toekennen van de vergunning van het geneesmiddel. Het is ook niet gemakkelijk aan patiënten uit te leggen dat het geneesmiddel dat hen was voorgeschreven en waar zij vertrouwen in hadden, na analyse van latere gegevens niet meer een voldoende risico-batenverhouding vertoont, en niet meer kan afgeleverd of terugbetaald worden.

- Er zijn een aantal analyses verschenen over de waarde van de "voorwaardelijke vergunning", die in de meerderheid antikankermiddelen betreft. Ter gelegenheid van 10 jaar ervaring met deze procedure concludeert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) dat dit een belangrijk instrument is om vroege toegang tot geneesmiddelen te bevorderen.¹⁴ Anderzijds vinden analyses door derden dat de "voorwaardelijke vergunning" geen tijdswinst oplevert ten opzichte van de reguliere procedure, dat de zorgwinst beperkt is en dat de bedrijven deze versnelde procedure eerder zien als een "plan B" wanneer de reguliere vergunningsprocedure niet slaagt.^{15,16}

- In 2017 verscheen in de *British Medical Journal*¹⁷ een evaluatie van de vergunningen voor het op de markt brengen van antikankermiddelen, toegekend van 2009 tot 2013 door het Europees

Geneesmiddelenbureau (EMA) (de vergunningen voor antikankermiddelen worden inderdaad op Europees niveau beslist). Het ging daarbij zowel om vergunningen via de reguliere procedure als om voorwaardelijke vergunningen. Deze evaluatie toont dat voor de meeste van deze antikankermiddelen, de vergunning toegekend werd zonder evidentie van een noemenswaardig effect op overleving of levenskwaliteit, maar vooral steunend op intermediaire gegevens zoals progressievrije overleving, tumormarkers en de evolutie van de grootte van de tumor. Het EMA repliceert¹⁸ dat het aantonen van verlenging van de levensduur zeer moeilijk is, en dat verbetering van de progressievrije overleving een valabel eindpunt is, gezien de verlengde overleving dikwijls gepaard gaat met uitstellen van optreden of verslechteren van de symptomen.



De studie in de *British Medical Journal* betrof een evaluatie van de beschikbare evidentie van werkzaamheid in termen van globale overleving en levenskwaliteit voor de antikankermiddelen die in de periode 2009-2013 werden vergund door het EMA; het ging om 48 geneesmiddelen, aanvaard voor 68 indicaties (58 indicaties vergund via de reguliere procedure, 10 indicaties via de voorwaardelijke vergunning).

- Voor minder dan een derde van de indicaties vergund via de reguliere procedure, en voor geen enkele indicatie vergund via een voorwaardelijke vergunning was overleving een primair eindpunt in een *pivotal trial* (de studie waarop het toekennen van de vergunning vooral steunde). Levenskwaliteit werd slechts voor ongeveer de helft van de indicaties onderzocht in een *pivotal trial*; het was daarbij in geen van de gevallen een primair eindpunt.
- Op het ogenblik van toekennen van de vergunning was er evidentie voor een significante verlenging van de overleving beschikbaar voor 24 van de 68 indicaties (mediane verlenging van 2,7 maanden), en verbetering van de levenskwaliteit voor 7 van de 68 indicaties. Van de 23 indicaties waarvoor de winst in overleving kon worden vastgesteld, werd deze slechts voor 11 indicaties klinisch pertinent bevonden.
- Drie tot 8 jaar na toekenning van de vergunning was er, voor ongeveer de helft van de indicaties, nog steeds geen duidelijke evidentie voor een winst in overleving of levenskwaliteit. Voor geen enkele indicatie toegekend via de "voorwaardelijke procedure" werd in de postmarketingperiode bewijs geleverd van winst in overleving of levenskwaliteit.

Algemene bronnen

Gedetailleerde informatie is terug te vinden op de websites van het Belgische Geneesmiddelenagentschap (FAGG, www.fagg.be), van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, www.ema.europa.eu/ema/) en van het RIZIV (www.riziv.fgov.be).

Specifieke bronnen

1 FAGG. Guidance on compassionate use and medical need programs. Via <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/guidance%20V1.3%2020160104.pdf>

2 Belgische wet inzake experimenten op de menselijke persoon" van 7 mei 2004.

Via http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&table_name=wet&cn=2004050732; Europese Richtlijn ("Directive") 2001/20/EG van 4 april 2001. Via https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_nl.pdf

3 FAGG. Databank klinische proeven. Via <https://databankklinischeproeven.be/nl>

4 EMA. Adaptive pathways. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce

5 EMA. PRIME: priority medicines. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439

6 EMA. Conditional marketing authorization. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

7 EMA. Marketing authorisation under exceptional circumstances. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196

> 1. Types of applications and

applicants > 1.10.

8 RIZIV: Artikel 81, via http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische_specialiteiten_KB_20011221.pdf > blz. 96 (Artikel 81); Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Pistes om het Belgische systeem van artikel 81 overeenkomsten te verbeteren. KCE Reports 288A (2017), via <https://www.kce.fgov.be/nl/pistes-om-het-belgische-systeem-van-artikel-81-overeenkomsten-te-verbeteren>

9 RIZIV. Onbeantwoorde medische behoeften - Unmet medical need. Via <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/unmet-medical-need.aspx>

10 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Optimalisatie van de werkingsprocessen van het Bijzonder Solidariteitsfonds. KCE Reports 133B (2010). Via <https://kce.fgov.be/nl/optimalisatie-van-de-werkingsprocessen-van-het-bijzonder-solidariteitsfonds>

11 ISDB (International Society of Drug Bulletins). A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients? Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/a-prime-example-of-how-ema-is-pushing-for-accelerated-market-approvals-but-at-what-cost-for-patients>

12 ISDB (International Society of Drug Bulletins). "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access (document from several organisations for rational use of medicines). Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/adaptive-licensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access>

13 Etudes post-AMM : détournement à grande échelle. La Revue Prescrire 2017;37:697

14 EMA. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf

15 Boersma H. Versnelde toelating medicijnen nauwelijks beter. Geen tijds winst, zorgwinst beperkt, procedure is plan B. Ned Tijdsch Geneesk. 2018;162:C3801

16 Banzi R, Gerardi C, Bertele V en Garattini S. Conditional approval of medicines by the EMA. Editorials. BMJ 2017;357:j2062 (doi: 10.1136/bmj.j2062)

17 Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-2013. BMJ 2017;359:j4530 (doi 10.1136/bmj.j4530). Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530> [met Editoriaal: Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? BMJ 2017;359:j4528 (doi 10.1136/bmj.j4528)]

18 Pignatti F. Re: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 2017;359:j4530. Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530/rr-3>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.