

Vroege toegang geneesmiddelen: ethiek

Dr Rieke van der Graaf

18 April 2019



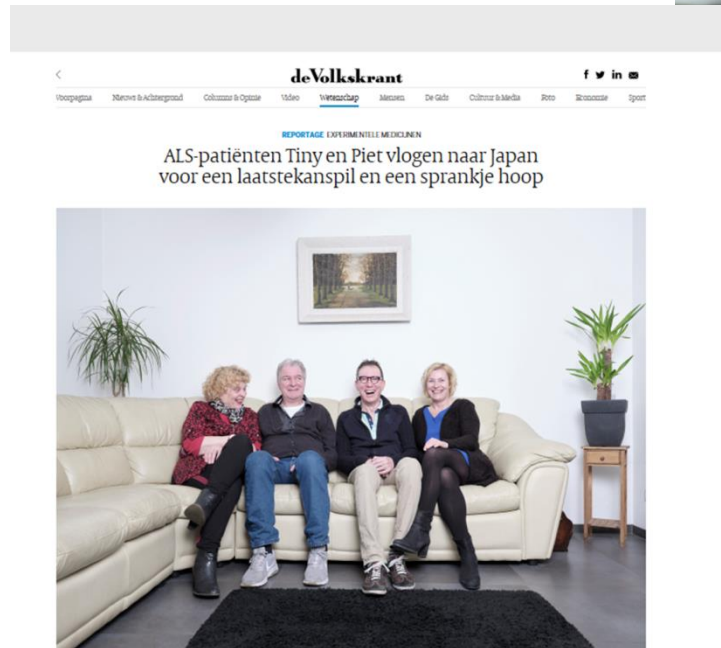
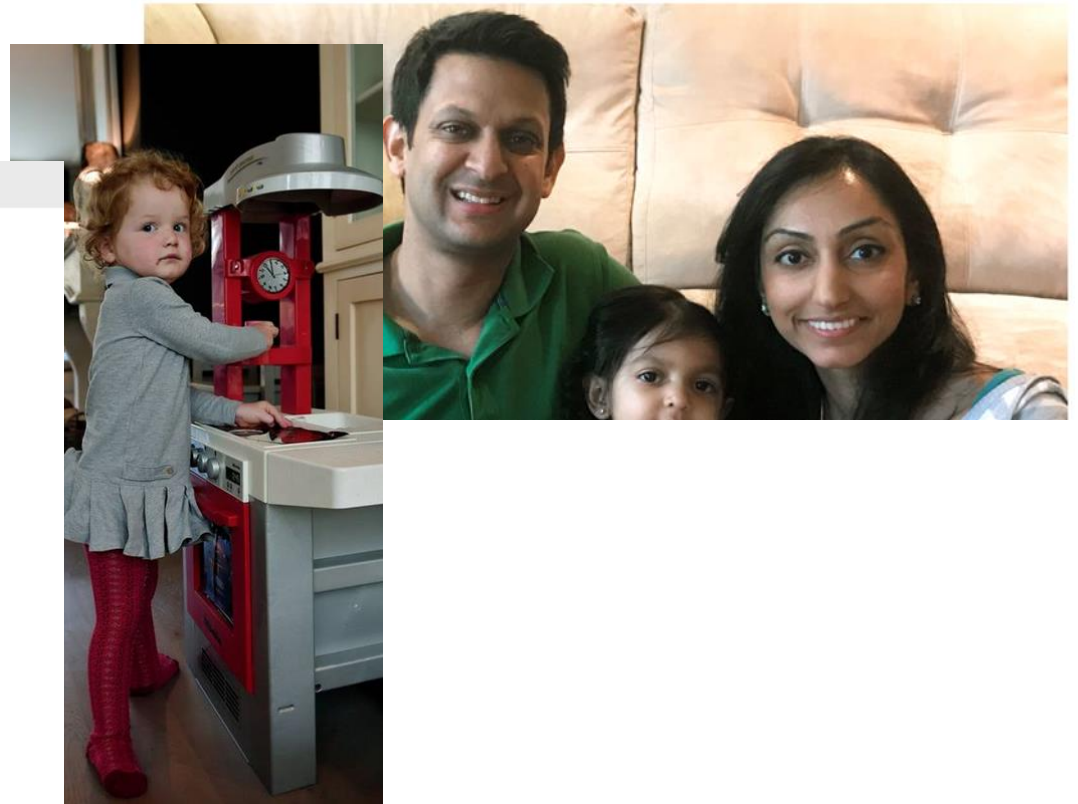
Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Actuele discussie
- Kan toegang worden vervroegd?
- Discussie: voorwaarden

FIRST OPINION

The 'cruel joke' of compassionate use and right to try: Pharma companies don't have to comply

By VIBHAV RANGARAJAN / JUNE 5, 2018



Vroege toegang: welk ethisch probleem precies?



1. Blokkeert het huidige systeem patiënten tot vroege toegang?
2. Oneerlijke verdeling van mogelijkheden tot vroege toegang?
3. Onduidelijkheid over wat we eerlijk en rechtvaardig vinden in debat rond vroege toegang?



1. Huidige mogelijkheden vroege toegang

- Tot ongeregistreerde geneesmiddelen in Nederland:
 - Artsenverklaring (via IGJ), individuele patienten
 - Compassionate use (CBG), fabrikant dient in
- Tot geregistreerde middelen in Nederland
 - Goedkeuring EMA
 - Conditionele goedkeuring



Compassionate use CBG

- Ernstige aandoening waarvoor geen alternatief geneesmiddel op de markt is en waarvoor voor het nog niet geregistreerde geneesmiddel in de toekomst een handelsvergunning zou kunnen worden verleend
- Navraag: 2014 t/m 2018: CBG heeft 43 CUP aanvragen ontvangen
 - 10 aanvragen afgewezen
 - 6 van de 10: geen klinisch relevante meerwaarde tov beschikbare alternatieve behandelopties

C B G
M E B

COLLEGE TER
BEOORDELING VAN
GENEESMIDDELEN

Home > Onderwerpen > **Compassionate use programma**

> **Overzicht van goedgekeurde compassionate use programma's**



Criteria Compassionate use CBG

- De patiënten die in aanmerking komen voor een CUP dienen een duidelijk omschreven cohort te vormen
- Voor de patiënten in het cohort dient in de EU geen geregistreerd alternatief medicijn of andere behandelopties beschikbaar te zijn.
- De patiënten dienen aan een ziekte te leiden die de gezondheid sterk ondermijnt of levensbedreigend wordt geacht
- De voorlopige inschatting van de benefit/risk balans van het medicijn waarvoor de CUP wordt aangevraagd dient positief te zijn
- Het medicijn waarvoor de CUP wordt aangevraagd mag niet reeds geregistreerd zijn voor een andere indicatie

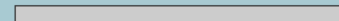


Artsenverklaring IGJ

- Wettelijke termijn max 8 weken
- Jaarverslag 2017 > 1040 verzoeken (toename)
 - Maar hieronder ook inbegrepen dreigend tekort (verholpen vanaf 2018, tijdelijke tekort: toestemming buitenland)
- Hoeveel afgewezen niet in jaarverslag



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd *Digitaal formulier Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning*



Toelichting

U kunt door het formulier navigeren met behulp van de "volgende" en "vorige" knoppen onderaan het formulier.

Voor vragen

Inleiding

Welkom in het digitale formulier verzoek om toestemming/verlenging voor afleveren van ongeregistreerd geneesmiddel op artsverklaring/doorgeven aantal patiënten van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Zolang niet alle vragen zijn beantwoord, kunt u in het formulier voor- en

Gegeven antwoorden afdrukken



Toegang tot geregistreerde middelen

- Na goedkeuring EMA in principe beschikbaar
- Maar obstakels
 - Pakketsluis voor dure geneesmiddelen, in basispakket als:
 - positief pakketadvies van het Zorginstituut is;
 - Er afspraken en waarborgen zijn voor gepast gebruik;
 - De minister van VWS succesvol met de fabrikant over prijsverlaging heeft onderhandeld.
 - Toch niet altijd direct bij patient



Probleem 1 samengevat:

- Mogelijkheden in Nederland om toegang te krijgen
- Geregistreerde middelen
 - Verbetering mogelijk tussen goedkeuring en daadwerkelijk ontvangen
 - Conditional approval – ethiek daarvan nog in kinderschoenen
 - Ethiek van paketsluit > Voorstel tot subsidie ingediend ZonMw
- Ongeregistreerde middelen: Niet alle verzoeken worden toegewezen
 - Oneerlijk dat niet alle verzoeken worden toegewezen?
 - Criteria gevolgd
 - Mogelijkheden die er zijn eerlijk benut? Probleem 2



2. Oneerlijke verdeling mogelijkheden

- A. Sommige artsen wel, andere niet?
- B. Niet alle fabrikanten willen CUP indienen?
- C. In het buitenland wel toegang?

A. Artsen verschillend in debat

- Valse of reële hoop? Onduidelijk (Bunnik 2018)
 - 10% kans, veel of weinig?

- Bunnik over deze studie in Volkskrant, maart 2019:
 - ‘Er zijn voorvechters, artsen die alles doen wat mogelijk is, en artsen die er niet aan meewerken. Omdat ze twijfels hebben over de werkzaamheid en de veiligheid van een medicijn, maar ook omdat ze niet weten hoe het moet, het ziekenhuis praktische problemen ziet, of omdat ze principiële bezwaren hebben. Alle patiënten krijgen de standaardbehandeling, zeiden ze me, en daar gaan we niet van afwijken. Dat zou niet eerlijk zijn en daar hebben we ook geen tijd voor.’

Health Policy 122 (2018) 977–983



Contents lists available at ScienceDirect

Health Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol



Little to lose and no other options: Ethical issues in efforts to facilitate expanded access to investigational drugs



Eline M. Bunnik^{*}, Nikkie Aarts, Suzanne van de Vathorst

Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam, Department of Medical Ethics and Philosophy of Medicine, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, The Netherlands

B. Fabrikanten willen niet altijd CUP indienen

- “I’ve also learned a frustrating fact that **no medical school teaches** its students: While the FDA has a compassionate use program to allow people access to experimental drugs, it can’t compel a company to provide those drugs. The newly signed “right-to-try” law doesn’t either.”

STAT [Topics](#) [Opinion](#) [Podcast](#) [Video](#) [Newsletters](#) [Events](#) [Q](#)

[Log In](#) [Subscribe](#) [w](#) [f](#)

TRY STAT PLUS

FIRST OPINION

The ‘cruel joke’ of compassionate use and right to try: Pharma companies don’t have to comply

By VIBHAV RANGARAJAN / JUNE 5, 2018



C. Toegang in het buitenland



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Spinraza > SMA

Frankrijk: dure medicijnen tegen ernstige ziekten meteen na Europese goedkeuring beschikbaar komen en worden pas later, na prijsonderhandelingen, afgerekend met de fabrikant

Pakketsluis in Nederland

AD, 3 nov 2017



REPORTAGE EXPERIMENTELE MEDICIJNEN

ALS-patiënten Tiny en Piet vlogen naar Japan voor een laatstekanspil en een sprankje hoop



ALS-patiënten Tiny Romviel en Piet Vromans met hun echtgenotes Riet (links) en Jacqueline (rechts). Beeld Erik Smit

- Toestaan dat patiënten, op recept van een arts, zelf geneesmiddelen voor eigen gebruik in het buitenland mogen kopen, bijvoorbeeld via internet, en in Nederland laten bezorgen
- Nu Geneesmiddelenwet: persoonlijk over de grens brengen

☰ Menu

nrc.nl >

abonneer



Sta patiënten toe online medicijnen te bestellen

Geneesmiddelen De regels voor het bestellen van medicijnen zijn achterhaald en betuttelend, vinden *Bas Leerink* en *Jan Kremer*. Ze drijven patiënten richting het illegale circuit.

✍ Jan Kremer &
Bas Leerink

🕒 15 maart 2019



Probleem 2 samengevat

- Er lijkt willekeur te zijn in toegang tot experimentele/pakketsluit medicijnen
- Oplossen van die willekeur?
- Heeft ook te maken met probleem 3> wat vinden we eerlijke verdeling?



Wanneer is vroege toegang eerlijk?

- Artikel van Bunnik (2018): Tot nu toe vroege toegang ongeregistreerde middelen:
 - a. Vanuit compassie
 - b. Uitzondering
 - c. Therapeutisch/geen onderzoeks doel

Maar, zegt ze, die doelen zijn aan het veranderen:

- a. Leidt tot sociale ongelijkheid (alleen beschikbaar voor mensen die systeem snappen)
- b. Default > right to try beweging/ Mytomorrows
- c. Wens om data te verzamelen via CUP/expanded access



a. Huidige system sociale ongelijkheid?

- Verder debat nodig wie welke rol moet oppakken om patiënten beter te informeren
- Bunnik 2018: If societies accept that there is a place for expanded access within healthcare systems (and most do, under strict conditions), physicians, policy-makers and pharmaceutical companies must develop consistent and transparent policies and systems for the responsible, safe and equitable allocation of investigational drugs.

b. Right to try ook in Nederland?

- 30 mei 2018, Trump tekent Right to Try
- Sneller toegang tot medicijnen (zonder FDA goedkeuring)





b. Right to Try in de VS

- Echter:
- “Right to ask, not right to try” en right to ask hebben we al, mensen daarop wijzen – Alison Bateman-House
- Echter “More than 1000 requests for expanded access to investigational drugs are submitted to Center of Drug Evaluation and Research [part of the FDA] every year. The vast majority, 99.7%, are allowed to proceed. The majority of these requests are for single patients”*

* Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(6):705–709. doi:10.1177/2168479016656030



b. Zorgen Right to Try VS

- Steven Joffe (medisch ethicus, kinderoncoloog):
 - Rol van de FDA zal verzwakken
 - ptt blootstellen aan geneesmiddelen waarvan risk/benefit onduidelijk is
 - Voegt niets toe aan expanded access (meeste verzoeken al goedgekeurd + FDA geeft aanwijzingen om beter te doen)
- Anderen: willen geen rol voor de overheid als je ernstig ziek bent en toegang wilt tot experimentele medicijnen
- Als Right to Try Discussie in Nederland leidt tot zelfde wens om rol van regulators te beperken, dan zorgwekkend
- Joffe: <https://www.c-span.org/video/?446315-4/washington-journal-dr-steven-joffe-discusses-law>



c. In combinatie met onderzoek

- Kun je medicijn nog krijgen buiten onderzoeksverband?
 - Ethisch onduidelijk: onderzoek en zorg scheiden?
- Wat voor onderzoek is dit en wat kunnen we met de data?
 - Open Label Extension Trials
 - PhVigilance Data (SAEs)
 - Real world data
 - Registry-based research
- Wat zijn implicaties van vroegere toegang (bijv na Phase 1) voor voor Phase II/III trials en lange termijn evidence?
 - Voldoende mensen?
 - Willen ze wel meedoen? Placebo?
 - Vrees manipulatie eis dat geneesmiddel alleen wordt verstrekt als deelname aan onderzoek niet mogelijk is (Joffe/Bunnik)

Probleem 3 samengevat



- Discussie over vroege toegang tot ongeregistreerde middelen hangt in sterke mate samen met wat we EERLIJKE vroege toegang vinden
 - Werkt huidige systeem ongelijkheid in de hand?
 - Willen we toe naar een samenleving waarin we niet meer worden beschermd door regelgevende en toetsende instanties?
 - Wat zijn gevolgen voor conventionele clinical trials en daarmee voor toekomstige patiënten/gebruikers die geneesmiddelen gebruiken? Wie krijgt de lusten, wie de lasten?

- Binnen huidige systeem verbetering mogelijk voor vroege toegang tot geregistreerde en ongeregistreerde geneesmiddelen
- In hoeverre we huidige systeem van vroege toegang oneerlijk vinden hangt ook samen met maatschappelijke discussies die nog moeten worden gevoerd over wat we eerlijk systeem vinden
- Mijn zorgen bij verandering huidige systeem vroege toegang ongeregistreerde middelen:
 - Wie waarborgt risk/benefit balance en gelijke toegang?
 - Bewijs voor geneesmiddelen toekomstige patiënten